

Министерство сельского хозяйства и продовольствия
Республики Беларусь

Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия
ветеринарной медицины

Кафедра микробиологии и вирусологии

РЕТРОВИРУСЫ В ПАТОЛОГИИ ЖИВОТНЫХ

Учебно-методическое пособие для студентов, обучающихся по специальностям
1-74 03 02 «Ветеринарная медицина», 1-74 03 04 «Ветеринарная санитария и
экспертиза», 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация», преподавателей,
сотрудников НИИ, слушателей факультета повышения квалификации
и переподготовки кадров

Витебск
ВГАВМ
2019

УДК 619:579.828

ББК 48.439.271

Р44

Рекомендовано к изданию методической комиссией факультета ветеринарной медицины УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» от 27 марта 2019 г. (протокол № 10)

Авторы:

кандидат ветеринарных наук, доцент *Р. Б. Корочкин*; кандидат ветеринарных наук, доцент *А. А. Вербицкий*; доктор ветеринарных наук, профессор *И. А. Красочко*; ассистент *С. Н. Гвоздев*

Рецензенты:

доктор ветеринарных наук, профессор *В. В. Максимович*; кандидат ветеринарных наук, доцент *А. И. Жуков*

Ретровирусы в патологии животных : учеб. - метод. пособие для студентов, обучающихся по специальностям 1-74 03 02 «Ветеринарная медицина», 1-74 03 04 «Ветеринарная санитария и экспертиза», 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация», преподавателей, сотрудников НИИ, слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров / *Р. Б. Корочкин* [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2019. – 80 с.

Учебно-методическое пособие написано в соответствии с программой по дисциплине «Вирусология» для высших с.-х. учебных заведений по специальностям 1-74 03 02 «Ветеринарная медицина», 1-74 03 04 «Ветеринарная санитария и экспертиза», 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация». Пособие приводит основные биологические свойства ретровирусов, их роль в патологии животных, описание основных ретровирусных инфекций ветеринарного значения. Предназначено для студентов, слушателей ФПК и ПК, преподавателей, сотрудников НИИ, ветеринарных работников.

УДК 619:579.828

ББК 48.439.271

© УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2019

Содержание

Введение	4
Общая характеристика ретровирусов	6
Эндогенные ретровирусы	12
Характеристика родов ретровирусов	17
Ретровирусы ветеринарного значения	28
Вирус энзоотического лейкоза крупного рогатого скота	28
Вирус инфекционной анемии лошадей	40
Вирус артрита-энцефалита коз	49
Вирус иммунодефицита крупного рогатого скота	62
Вирус лейкоза птиц	67
Список литературы	77

ВВЕДЕНИЕ

Ретровирусы занимают особое место в вирусологии по причине их уникальных биологических особенностей, связанных со встраиванием их нуклеиновой кислоты в клеточный геном с последующим их функционированием в составе ядерной нуклеиновой кислоты. Перед встраиванием генома ретровирусы осуществляют уникальный биологический процесс обратного синтеза ДНК на матрице вирионной РНК при участии фермента обратной транскриптазы. При условии интеграции в геном половых клеток возможна передача вируса следующим поколениям в качестве эндогенных ретровирусов. Во многих случаях ретровирусные инфекции не имеют клинического проявления, что стало результатом многомиллионной их совместной эволюции с животными для обеспечения их сохранения в биосфере. Учитывая всю совокупность особенностей ретровирусов, принято обособлять ретровирусологию как отдельный раздел вирусологии.

В числе ретровирусных болезней инфекционная анемия лошадей была впервые описана в 1904 году, хотя ее вирусная природа была установлена значительно позже. Четырьмя годами позднее Эллерман и Банг показали, что лейкоз птиц вызван заражением вирусом, в 1911 году Пейтон Раус доказал контагиозность саркомы у птиц. Вирус саркомы Рауса вместе с вирусом лейкоза птиц являются представителями рода *Alpharetrovirus*. В связи с тем, что первые работы в ретровирусологии были посвящены исследованию патологии птиц, в течение последующих 25 лет этиологическая их роль в отношении млекопитающих не была установлена до тех пор, когда Джон Биттнер идентифицировал первый ретровирус млекопитающих. Исследуя опухоли молочной железы мышей, он доказал, что эта патология вызывается фильтрующимся вирусом, передающимся с мышинным молоком. Когда в 1954 году Сигурдсон описал болезнь нейрологического характера под названием «висна», автора удивили медленный характер прогрессии болезни, в результате чего была предложена концепция медленных вирусных инфекций и предложено название нового рода «лентивирусы» (лат. *lentus* - медленный).

Еще один представитель ретровирусов – спумавирус – был впервые изолирован не из организма животных, а в культуре клеток. Обезьяний спумавирус стал первым в числе этой группы ретровирусов, изолированный в 1954 году. Свое название эти вирусы получили по характерному пенящемуся виду клеток (лат. *sputa* – пена). До сих пор не известна ни одна патология, связанная с инфицированием животных спумавирусами.

Первый человеческий ретровирус был выделен в 1980 году. Им стал вирус Т-клеточного лейкоза человека, вызывающий у небольшого процента инфицированных людей развитие Т-клеточных лимфом. Тремя годами позже был изолирован самый изучаемый в вирусологии патоген – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызвавший широкую пандемию в последние тридцать лет. Последовавшая изоляция подобных лентивирусов у приматов, кошачьих и крупного рогатого скота в значительной степени позволила детальней понять природу ВИЧ и вызываемой им патологии человека.

Определение эндогенных форм ретровирусов открыло новую страницу ретровирусологии и положило начало развитию нового раздела вирусологии – палеовирусологии. Изучение эндогенных форм ретровирусов, интегрированных в геном животных на ранних этапах эволюции жизни на Земле и сохраняющихся до сих пор у большинства представителей фауны, позволяет их рассматривать в качестве «ископаемых вирусов». Изучение их нуклеотидных последовательностей позволяет определить особенности эволюции животного мира, взглянув назад на миллионы лет назад.

Данное методическое пособие предлагает читателю современную точку зрения ретровирусологии на биологию ретровирусов животных и человека, природу ретровирусных инфекций, а также рассматривает наиболее актуальные инфекции животных, вызванные ретровирусами.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕТРОВИРУСОВ

Ретровирусы согласно современной **классификации** объединены в семейство *Retroviridae*, которое, в свою очередь, делится на два подсемейства: *Orthoretrovirinae* и *Spumaretrovirinae*. Патогенные представители имеются только среди первого подсемейства, которое, в свою очередь, разделяется на шесть групп, каждая из которых имеет таксономический ранг рода: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus* и *Lentivirus*. Второе подсемейство представлено только одним одноименным родом. Пять первых родов из числа перечисленных представляют собой ретровирусы с онкогенным потенциалом (ранее назывались онковирусами).

Морфология ретровирусов представлена сложноорганизованной частицей с капсидом спирального типа симметрии, тесно связанного с нуклеоидом. Все они представляют РНК-содержащие вирусы с позитивным геномом, у которых двунитчатая ДНК является промежуточным транскриптом, необходимым для встраивания в клеточный геном и последующего синтеза смысловой информационной РНК.

Вирионы ретровирусов состоят из суперкапсида, нуклеокапсида и нуклеоида. Вирионы имеют сферическую форму либо плеоморфны со средним размером 80-100 нм. Поверхностные выступы представляют собой небольшие шипы гликопротеина длиной 8 нм, равномерно покрывающие поверхность вириона: они необходимы для прикрепления к клетке-хозяину. Нуклеоид имеет центральное расположение или находится эксцентрично, а сердцевина типично является сферической (рисунок 1).

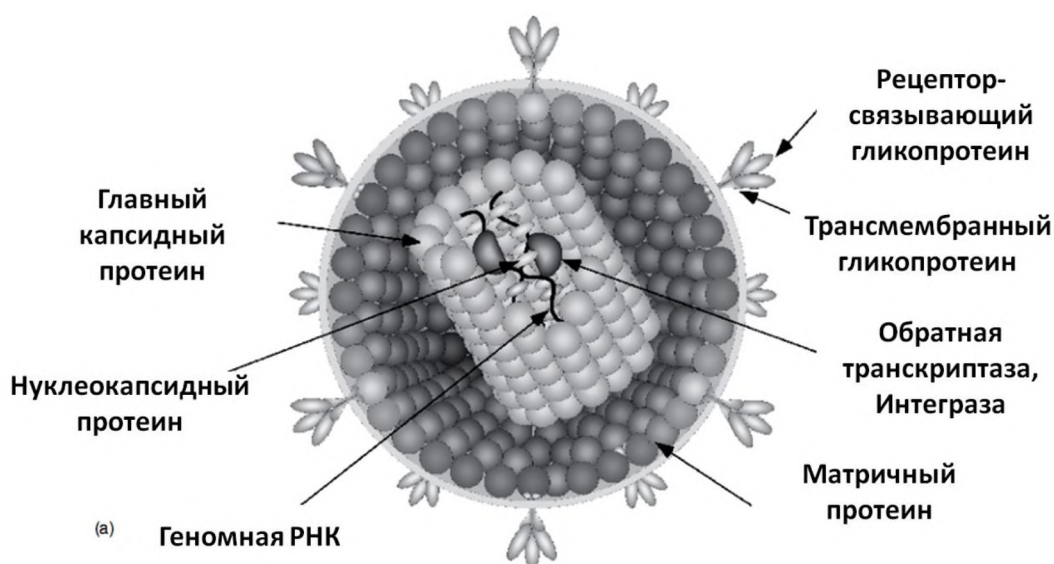


Рисунок 1 – Морфология ретровирусной частицы

Геном всех ретровирусов имеет общие черты. В зависимости от его организации ретровирусы в широком смысле делятся на две категории – простые и сложные. Все ретровирусы содержат три основных кодирующих гена: *gag*, ко-

торый определяет синтез внутренних капсидных белков и структуры нуклеопротеида; *pol*, который содержит информацию для синтеза фермента обратной транскриптазы и интегразы; и *env*, в котором заложена информация для синтеза поверхностных суперкапсидных и трансмембранных компонентов вириона. Дополнительным, меньшим по размеру кодирующим доменом, присутствующим у всех ретровирусов, является *pro*, который кодирует вирионную протеазу. Простые ретровирусы обычно содержат только эту элементарную генетическую информацию, тогда как сложные ретровирусы кодируют дополнительные регуляторные невирионные белки.

Ретровирусные частицы содержат две копии генома, связанные между собой в области 5'-конца. Ретровирусы являются единственными представителями вирусного царства с диплоидным геномом. Прямым следствием их диплоидности является образование гетерозиготных вирионов в клетках, инфицированных двумя или более генетически различающимися ретровирусами. Такие гетерозиготы приводят в следующем цикле инфекции к стабильным генетическим рекомбинантам, и частота рекомбинации между родственными ретровирусами достаточно высока.

Межвирусный генетический обмен, интеграция в клеточный геном, а также событие рекомбинации, вероятно, объясняет наличие клеточных генов у некоторых ретровирусов. Модифицированные клеточные гены, переносимые ретровирусами, придают вирусу высокую степень опухолегенности. Эти вирусные, или *v-onc*-гены обычно являются мутантными генами, регулирующими рост и размножение клетки. Их клеточные предшественники называются протоонкогенами, или *c-onc*. Повышенная их экспрессия, часто сочетающаяся с мутацией онкогена, ставшего частью вирусного генома, приводит к усилению функции сигнала положительного роста. Это, в свою очередь, индуцирует и поддерживает злокачественную трансформацию клетки.

Ретровирусы с онкогенами в их геномах являются особенно быстродействующими канцерогенами и в большинстве случаев также трансформируют клетки в культуре *in vitro*. Ретровирусы, не имеющие онкогена, не трансформируют клетки, но некоторые могут индуцировать образование опухолей у животных в процессе, который характеризуется длительным латентным периодом. И здесь онкоген является медиатором неопластической трансформации, но в этом случае именно клеточный гомолог активируется посредством интеграции ретровируса. Основные морфологические отличия различных родов ретровирусов показаны в таблице 1.

Все онкогенные ретровирусы, за исключением вируса Т-клеточного лейкоза человека и вируса энзоотического лейкоза крупного рогатого скота, являются простыми ретровирусами.

Онкогенные ретровирусы встречаются у представителей всех классов позвоночных, а многие действуют в качестве естественной причины развития патологии опухолевой природы у животных. Например, наиболее изученный вирус саркомы Рауса (RSV) является высоко патогенным агентом и вызывает опухоли соединительной ткани у кур; опухоли молочной железы мыши и лей-

kozy мышей, они также имеют ретровирусную этиологию (вирусы MMTV и MLV, соответственно).

Таблица 1 – Основные морфологические отличия родов ретровирусов

	Род	Прототип	Морфология вириона	Геном
1	Альфаретровирус	Вирус саркомы Рауса и вирус лейкоза птиц (<i>Rous-sarcomavirus</i>)	Центральное расположение сердцевин сферической формы (тип «С» частицы)	Простой
2	Бетаретровирус	Вирус опухолей молочных желёз мышей (<i>Mouse Mammary Tumor Virus</i>)	Эксцентричное расположение сердцевин сферической формы (тип «В» частицы)	Простой
		Вирус Мейсона-Пфайзера обезьян (<i>Mason-Pfizer monkey virus</i>)	Цилиндрическая форма сердцевин (тип «D» частицы)	Простой
3	Гаммаретровирус	Вирус лейкемии мышей (<i>Moloney Murine Leukemia Virus</i>)	Центральное расположение сердцевин сферической формы (тип «С» частицы)	Простой
4	Дельтаретровирус	Вирус Т-клеточного лейкоза человека (<i>Human T-Cell Leukemia Virus</i>)	Центральное расположение сердцевин сферической формы	Сложный
5	Лентивирус	ВИЧ (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)	Конусовидная форма сердцевин	Сложный
6	Спумавирус	Пенящийся вирус человека (<i>Human Foamy Virus</i>)	Центральное расположение сердцевин сферической формы	Сложный
7	Эпсилонретровирус	Вирус эпидермальной гиперплазии судака-1 и 2 (<i>Walleye epidermal hyperplasia virus-1, 2</i>)	Центральное расположение сердцевин сферической формы	Простой

Обычно каждый из таких онкогенных ретровирусов имеет в собственном геноме дополнительный ген (онкоген), который является драйвером онкогенеза (таблица 2). Лентивирусы отличаются от остальных ретровирусов. Они также встречаются повсеместно, вызывая заболевание главным образом путем лизиса

или потери функциональных способностей клеток. Главным отличием лентивирусов является отсутствие онкогенного потенциала и способность инфицировать неделящиеся клетки в пост-митотическом состоянии. Примером является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), возбудитель синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Относительно меньше известно о спумавирусах, которые не вызывают никакого известного заболевания, и интерес к этой категории появился относительно недавно.

Таблица 2 – Основные зоопатогенные ретровирусы

Болезнь	Возбудитель	Изоляция/описание	Онкоген
Простые ретровирусы			
Лейкоз птиц	ALV	Ellermann and Bang (1908)	Нет
Саркома Рауса	RSV	Rous (1911)	<i>src</i>
Миелоцитомы птиц MH2	MH2	Murray and Begg (1930)	<i>myc</i> и <i>mil</i>
Миелобластоз птиц	AMV	Hall et al. (1941)	<i>myb</i>
Лейкоз кошек	FeLV	Jarrett et al. (1964)	Нет
Аденоматоз овец Jaagsiekte	JSRV	Verwoerd et al. (1983)	Нет
Сложные ретровирусы			
Энзоотический лейкоз крупного рогатого скота	BLV	Van der Maaten et al. (1972)	pX*
Т-клеточный лейкоз человека-1	HTLV-1	Poiesz et al. (1980)	pX*
Т-клеточный лейкоз человека-2	HTLV-2	Kalyanaraman et al. (1982)	pX*
Инфекционная анемия лошадей	EIAV	Vallée and Carré (1904)	<i>не имеет онкогенности</i>
Артрит-энцефалит коз	CAEV	Cork et al. (1974)	<i>не имеет онкогенности</i>
Иммунодефицит крупного рогатого скота	BIV	Van der Maaten and Miller (1976)	<i>не имеет онкогенности</i>
ВИЧ-инфекция	HIV-1, HIV-2	Barré-Sinoussi et al. (1983); Clavel et al. (1986)	<i>не имеет онкогенности</i>
Иммунодефицит кошек	FIV	Pedersen et al. (1987)	<i>не имеет онкогенности</i>

Примечание. pX* - не являются онкогенами, но способствуют трансформации клетки.

Цикл репликации ретровирусов сходен с таковым сложноорганизованных вирусов, но имеет свои яркие особенности. Ретровирусы попадают в клетку-хозяина через прикрепление своих поверхностных гликопротеинов к специ-

фическим рецепторам цитоплазматических мембран клетки, что приводит к слиянию вируса и клеточных мембран. Взаимодействие поверхности вируса и клеток всегда специфично, и оно определяет спектр специфичных хозяев и клеток-мишеней для каждого ретровируса. После проникновения в клетку вирионная РНК, все еще связанная в едином комплексе с негликозилированными белками и ферментом обратной транскриптазой, транскрибируется в двуцепочечную ДНК. Транскрипция в ДНК включает в себя два скачкообразных перехода в процессе обратной транскрипции от 5' до 3' конца молекулы нуклеиновой кислоты. Результатом этих переходов является дублирование последовательностей, расположенных на обоих концах вирионной РНК. Эти последовательности затем сливаются с обоими концами вирусной ДНК, образуя длинные концевые повторы (LTR). Эти участки регулируют экспрессию вирусного гена и, следовательно, репликацию и патогенез.

Обратная транскрипция происходит в цитоплазме, после чего вирусная ДНК переносится в ядро, где она интегрируется в хромосомную ДНК с помощью вирионной интегразы с образованием стабильного провируса. Интеграция не перестраивает линейный порядок провирусных последовательностей (LTR-gag-pol-env-LTR). Количество возможных сайтов интеграции в клеточный геном очень велико, и они расположены на очень широком протяжении. При интеграции провирус достигает статуса клеточного гена и затем экспрессируется с помощью клеточной РНК-полимеразы II и реплицируется клеточными ферментами совместно с хромосомной ДНК. Контроль провирусной транскрипции в значительной степени зависит от не кодирующих последовательностей вирусного участка LTR. При заражении простыми ретровирусами контроль транскрипции определяется исключительно взаимодействием клеточных факторов с участком LTR. Сложные ретровирусы, напротив, играют более активную роль, кодируя активирующие транскрипцию факторы, которые влияют на количественный показатель транскриптов и продуктов других генов. Эта стратегия позволяет этим вирусам осуществлять контроль над экспрессией генов, не встречающихся у простых ретровирусов.

Интегрированный в геном клетки-хозяина провирус обычно включает 8-12 тысяч азотистых оснований. Несмотря на крайнюю редкость явления, процесс интеграции провируса в геном зародышевых клеток создает возможность передачи ретровируса следующему поколению в форме эндогенных ретровирусов (ЭР). Явление интеграции в геном половых клеток было подтверждено экспериментально на примере мышей, у которых определяли инфицирование ооцитов в состоянии вирусемии. Аналогичным образом определяли инфицирование клеток яичников макака при заражении вирусом иммунодефицита обезьян.

Происхождение ретровирусов в биосфере может быть определено при анализе их филогенетического древа (рисунок 2). Наиболее ранним их ответвлением являются спумавирусы и эндогенные формы, идентифицированные в геноме змееголовых рыб (*SnRV-like*). В последующем оказалось, что аналогичные по составу эндогенные ретровирусы имеются в геномах целакантообраз-

ных рыб, черепах, аллигаторов и лягушек, что указывает на их водное происхождение. Из числа исторически ранних животных эндогенные вирусы обнаружены у морской миноги (*Petromyzon marinus*) – вида бесчелюстных рыб из отряда миногообразных. Причем эти геномные последовательности плохо классифицируются в соответствии с современной таксономией ретровирусов, что указывает на очень древнее происхождение ретровирусов (около 500 млн лет назад во время ордовикского периода или ранее) в водной среде. На тот период позвоночные были полностью ограничены морем, и первые четвероногие не появлялись до позднего девона. Вероятно, ретровирусы уже присутствовали у предка хрящевых и костных рыб. Источник происхождения ретровирусов остается неопределенным. Они демонстрируют большое сходство с другими вирусами из ретротранспозонной группы генетических элементов, к которым также относят метавирусы (*Metaviridae*), псевдовирусы (*Pseudoviridae*) и Bel-Raoэлементы. Все они широко представлены в геномах животных и особенно растений. Тем не менее ретровирусы инфицируют только позвоночных животных и также отличаются наличием гена *env*. Наиболее близки к ретровирусам метавирусы, и эти две группы вирусов имеют общее происхождение.

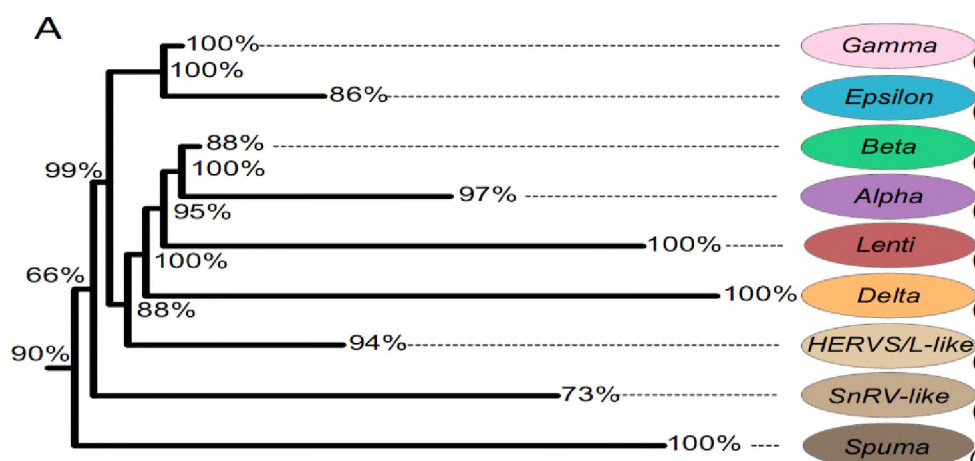


Рисунок 2 - Филогенетическое дерево ретровирусов

Данное дерево отражает макроэволюцию ретровирусов. Спумавирусы, которые считаются самыми ранними ретровирусами, формируют базальное ответвление. Эндогенные ретровирусы змееголовых рыб стали прототипом группы, объединяющей эндогенные ретровирусы черепах, аллигаторов целакантообразных рыб и лягушек (SnRV-like). Такое распределение ретровирусов в филогенетическом древе указывает на происхождение ретровирусов в водной среде с последующей их диверсификацией в ранних тетраподах. (Источник: Alexander Hayward, 2014).

ЭНДОГЕННЫЕ РЕТРОВИРУСЫ

Ретровирусные последовательности, обнаруженные в ДНК клеток зародышевой линии, называются эндогенными ретровирусами (ЭР или ERV). Процесс эндогенизации ретровирусов не ограничивается древним прошлым – недавняя эндогенизация была зарегистрирована у множества современных организмов, включая мышей и австралийских коал. С исторической точки зрения, термин «эндогенные ретровирусы» относился как к понятию интегрированных в клеточный геном ретровирусных последовательностей, так и инфекционных форм ретровируса, выделяющихся из клетки по завершению полного цикла репродукции из провируса. В последние три десятилетия употребление термина «эндогенный ретровирус» приняло более специфический характер и относится исключительно к ретровирусным последовательностям, интегрированным в геном организма половых клеток на стадии далеких предков и передаваемым из поколения в поколение. В связи с тем, что большинство известных ЭР являются результатом интеграции в геном животных на ранних этапах эволюции животных, иногда в их отношении употребляют термин «ископаемые вирусы», и они в биосфере давно отсутствуют. Подавляющее число ЭР являются неактивными формами ретровирусного генетического материала вследствие накопленных за многие тысячи лет эволюции дефектов, мутаций и выпадений, по этой причине они являются неинфекционными. Например, в геноме человека идентифицирована не одна тысяча ЭР, однако ни одна из них не является полной и способной продуцировать полноценную вирусную генерацию.

В настоящее время международная таксономия вирусов не включает известные эндогенные ретровирусные генетические локусы, несмотря на исследованную их генетическую организацию. Аналогичным образом современная таксономия животных и растений не всегда включает установленные ископаемые виды фауны и флоры. Тем не менее изучение ЭР послужило началом развития ответвления современной вирусологии - палеовирусологии, которая изучает существовавшие в глубокой древности вирусы.

Различные виды эндогенных ретровирусов в разной степени распространены в геномах животных. Те из них, которые берут происхождение от ретровирусов с более простой организацией генома (*Gammaretrovirus*, *Betaretrovirus*), распространены в большей степени, тогда как эндогенные формы лентивирусов, спумавирусов и дельтаретровирусов были идентифицированы только в единичных случаях. Изучение последовательностей самого консервативного ретровирусного гена (*pol*) позволило воссоздать филогенетическое древо эндогенных ретровирусов. Оно оказалось идентичным современным известным экзогенным ретровирусам (рисунок 3). Как оказалось, практически все известные экзогенные ретровирусы имеют эндогенные формы, за исключением дельтаретровирусов, обнаруженных в эндогенной форме только в единственном числе, и лентивирусов, которые представлены в фауне в эндогенных формах очень ограниченно.

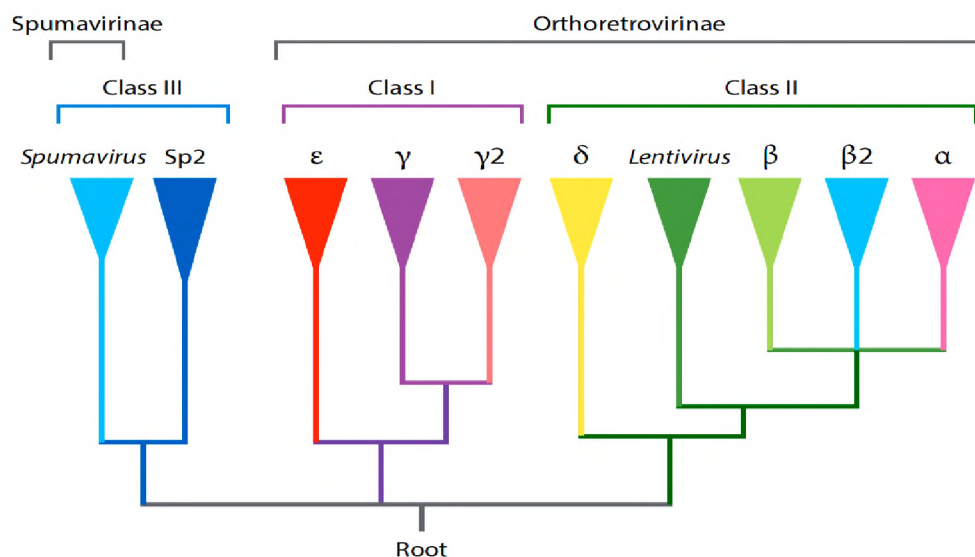


Рисунок 3 - Классификация эндогенных ретровирусов и их соотношение с современными вирусами семейства *Retroviridae*

Данный рисунок иллюстрирует полную идентичность таксономии гена обратной транскриптазы ЭР в сравнении с современной классификацией ретровирусов. Род *Deltaretrovirus*, указанный в древе, до сих пор представлен только в единичных эндогенных экземплярах. Кроме того, в древо включены гипотетически новые ретровирусные роды (Sp2, $\gamma 2$ и $\beta 2$). (Источник: Welkin E. Johnson, 2015)

В случае успешной энтодегенезации ретровируса возможность его фиксации и сохранения на генетическом уровне далее подчиняется генетическим законам сохранения мутаций, то есть определяется естественным отбором. Являясь составной частью генома организма, эндогенные ретровирусные последовательности аналогичным образом подвержены точечным мутациям, вставкам, делециям, геной конверсии и различным формам рекомбинации, а также обладают способностью подвергаться эпигенетическим модификациям. Таким образом, даже провирусы, которые изначально сохраняют некоторую способность к экспрессии собственного генома, могут быть в последующем репрессированы или инактивированы в течение смены многих поколений хозяина. Наиболее распространенным процессом является делеция, включающая рекомбинацию между 5' и 3' длинными концевыми повторами провируса, приводя к полной потере всех вирусных генов и образованию исключительно LTR на месте предшествующего нахождения ЭР.

В геноме большинства позвоночных животных обнаруживают от сотен до тысяч локусов с ретровирусной специфичностью, составляя в среднем от 1% до 10% геномной емкости. Ранее считалось, что ЭР не оказывают никакого влияния на фенотип хозяина, однако в последнее время установлены факты, указывающие на обратное. Примером может быть интегрированный ретровирус в ген *hr* мыши, что привело к появлению бесшерстной породы мышей, которые в результате внутригеномных рекомбинаций и потери эндогенных ретровирусных последовательностей восстанавливали свой шерстный покров. Аналогичным

образом отдельные вставки привели к явным фенотипическим изменениям, включая изменение окраски оперения у кур и пигментации шерсти у домашних кошек. Особый голубой цвет яичной скорлупы в двух разных линиях куриц также обусловлен вставками ЭР.

Интегрирование в клеточный геном ретровирусов по существу является случайным в отношении положения в хромосоме и необратимо, так как отсутствует вирусный механизм для точного удаления интегрированного провируса. Таким образом, наличие аналогичного эндогенного ретровируса в одинаковых местах геномов нескольких родственных организмов является доказательством их совместного происхождения, а интеграция произошла в момент существования их общего предка. Сравнительный анализ наличия эндогенных ретровирусов позволяет оценивать время наступления эндогенизации того или иного ретровируса. Например, обнаружение ЭР в геноме гоминид (человека, шимпанзе и горилл) при отсутствии аналогичных локусов в геноме других обезьян Старого Света указывает на время произошедшей интеграции в пределах 25-30 млн лет назад, когда происходила диверсификация их общих предков. Тем не менее такой подход не учитывает вероятность рекомбинаций и конверсий, изменяющих состав ЭР в геномах хозяев.

В геноме человека присутствует приблизительно 98 тысяч эндогенных ретровирусных фрагментов, составляющих 5-8% его емкости. В их числе не было выявлено элементов, способных к репродукции: все они оказались дефектными, содержат делеции или бессмысловые мутации. Человеческие ЭР классифицируют на основе их гомологий с ретровирусами животных: относящиеся к классу I сходны с ретровирусами млекопитающих типа C, а принадлежащие к классу II демонстрируют гомологию с ретровирусами типа B и D млекопитающих. Интеграция их в геном человека происходила в разное время. Например, эндогенный ретровирусный элемент HERV-K (HML2) является относительно недавним (после разделения предков человека и шимпанзе), так как присутствует в различном количестве у разных людей: один из них интегрировался в человеческий геном 150 тысяч лет назад, а другой – 800 тыс. лет назад. Присутствие же других эндогенных ретровирусов является результатом очень древних эволюционных событий задолго до появления вида *Homo sapiens* и других видов приматов (рисунок 4).

Роль эндогенных ретровирусов в патологии человека остается спорной. В частности, указывается на их роль в развитии рассеянного склероза и, возможно, шизофрении. У ВИЧ-инфицированных людей даже обнаруживают клеточный иммунный ответ в отношении отдельных эндогенных ретровирусов, что дает перспективную возможность создания биопрепарата для уничтожения инфицированных вирусом иммунодефицита клеток, так как предположительно ВИЧ оказывает синергичное воздействие на ЭР.

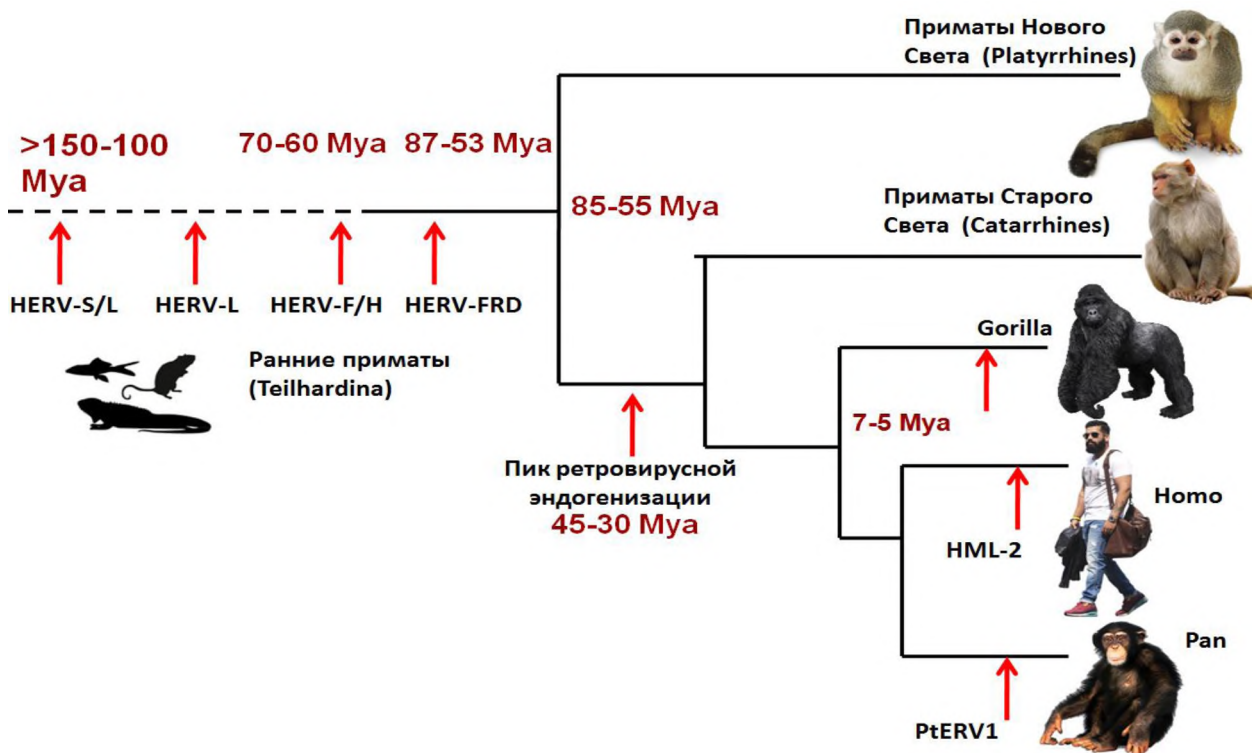


Рисунок 4 - Историческая концепция появления эндогенных ретровирусов человека

Данный рисунок иллюстрирует периоды эндогенизации ретровирусов человека в кладограмме приматов, отражающей характер видообразования и интеграцию различных ретровирусов в ходе эволюции. Некоторые ЭР вторглись в геномы позвоночных задолго до появления приматов и людей. Например, ретроэлементы HERV-S/L считаются одними из старейших, которые были обнаружены среди рептилий и рыб. Ретроэлемент HERV-L колонизировал геном плацентарных более 100 миллионов лет назад (Mya). Последовательности HERV-F/H и HERV-FRD интегрировались 80-50 миллионов лет назад и, вероятно, присутствуют во всех существующих приматах и даже у некоторых полуобезьян (устаревший таксон). Однако до расхождения гоминидов из линии приматов Старого Света наблюдался значительный пик эндогенизации ретровирусов. По оценкам, относительно современные и видоспецифические ЭР, такие как человеко-специфические элементы HML-2, появились в геноме предков человека между 800 тыс. и 150 тыс. лет назад. С другой стороны, некоторые другие ЭР (PtERV1) присутствуют как в геноме шимпанзе, так и горилл в больших количествах (более 100 копий на геном), но отсутствуют в геноме человека и орангутангов. (Источник: Marina Escalera-Zamudio, Alex d. Greenwood, 2016).

С другой стороны, эндогенные ретровирусы, возможно, играют положительную роль в онтогенезе. В частности, для развития плаценты у беременных самок требуется экспрессия белков, кодированных в гене *env*, что установлено на примере человека, мышей и овец.

В числе эндогенных ретровирусов наибольшее представительство имеют две группы: гамма-подобные ретровирусы и самые распространенные бета-подобные ретровирусы (рисунок 5). Как оказалось, ни одному виду челюстно-позвоночных видов животных не удалось полностью избежать ретровирусной эндогенизации, и очевидны некоторые закономерности. Эпсилон-подобные ретровирусы практически полностью имеют отношение к геному рыб, в то время как высшие ранги животных имеют большее число ЭР. На более высоких уровнях в классификации позвоночных проявляется все более выраженная тенденция к наличию в геномах бета-подобных и гамма-подобных ретровирусов, что особенно характерно у млекопитающих. Аналогичным образом среди этих же групп ретровирусов отмечают наиболее частую межвидовую смену хозяев и присутствие в геномах более разнообразного числа видов животных.

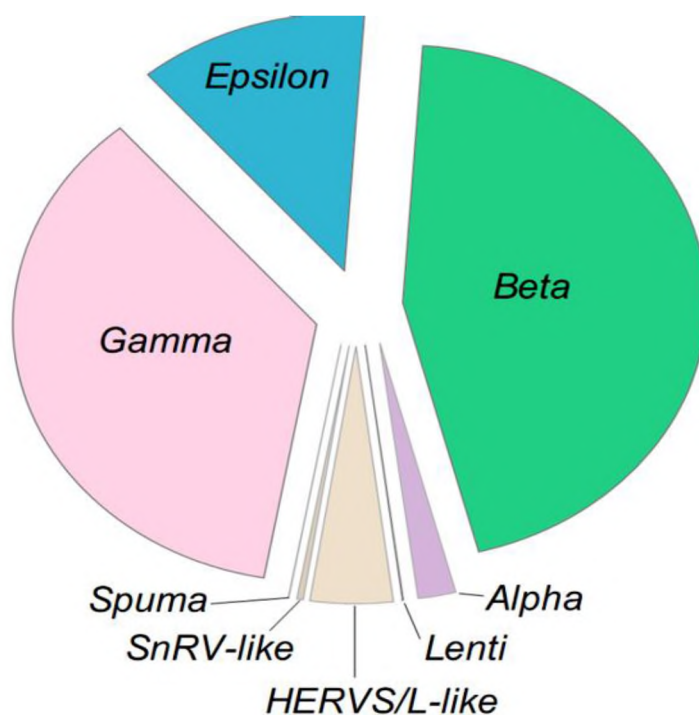


Рисунок 5 - Представительство эндогенных форм разных родов ретровирусов в соответствии с современной классификацией

(Источник: Alexander Haywarda, Charlie K. Cornwallis, Patric Jern, 2014)

Например, эндогенные ретровирусы, обнаруженные у юго-восточных азиатских видов мышей, являются предками экзогенных ретровирусов лейкемии, которые в настоящее время циркулируют у содержащихся в неволе гиббонов и коал, причем в последнем случае процесс эндогенизации ретровируса коалы (KoRV) наблюдается в настоящее время. Аналогично, ЭР кошек RD114 гомологичен эндогенным ретровирусным элементам бабуина. Кроме того, недавно описанный гамма-ретровирус у собак (CfERV) демонстрирует высокое сходство с эндогенным ретровирусом человека HERV-Fc1, что указывает на возможность прямой передачи вирусного агента между псовыми и людьми в результате их тесного взаимодействия в течение, по меньшей мере, 10 тысяч лет истории одомашнивания собак.

ХАРАКТЕРИСТИКА РОДОВ РЕТРОВИРУСОВ

Ретровирусы относятся к числу древних вирусов, и вероятно их существование среди млекопитающих около 100 млн лет. Различные роды ретровирусов отличаются не только на геномном уровне, но и имеют различия в спектрах хозяев. В целом ретровирусы инфицируют практически всех позвоночных животных, и их появление на Земле оценивается ранним Палеозоем, то есть временным промежутком между 460 и 550 миллионами лет назад. В пан-ретровирусном филогенетическом древе наибольшие отличия имеют спумавирусы, выделенные в отдельное подсемейство.

Спумавирусы представляют собой наиболее древнюю группу ретровирусов, и интегрированные геномные последовательности реликтовых спумавирусов обнаруживаются в геноме большого числа животных. Причем, сравнение филогенетических характеристик спумавирусов ярко отражает особенности эволюции плацентарных животных, и топология спумавирусов является зеркальным отражением филогенетического дерева их хозяев (рисунок 6).



Рисунок 6 - Сравнение филогенетических древ спумавирусов и их хозяев
(Источник: Aris Katzourakis, et al., 2009)

Наиболее ранним эндогенным спумавирусом считается интегрированный в геном ленивцев вирусный материал, называемый SloEFV (*Sloth Endogenous Foamy Virus*). В геноме ленивца Гоффмана присутствует более ста геномных элементов ископаемых спумавирусов, большинство из которых утратили кодирующие области, и только 72 из них имеют протяженность более тысячи азотистых оснований с большим числом стоп-кодонов, делеций и вставок. Ленивец Гоффмана (*Choloepus hoffmanni*) – один из двух сохранившихся видов двупалых ленивцев. Ленивцы принадлежат к надотряду неполнозубых (*Xenarthra*), рассматриваемых в качестве одного из наиболее древних плацентарных животных. Их ареалом обитания является регион центральной и южной Америки, так как разделение их предков от остальных млекопитающих состоялось около 105 млн лет назад после отделения южноамериканского протоконтинента (рисунок 7). Изолированная эволюция этих животных отразилась в ограниченном присутствии геномных последовательностей спумавирусов

SloEFV. Интеграция генома древних спумавирусов в геном предков ленивцев произошла 34-45 млн лет назад, то есть до момента разделения двупалых и трехпалых ленивцев между собой (21 млн лет назад), но после эволюционного отделения от них муравьедов (55 млн лет назад). Как результат, спумавирусные геномные вставки присутствуют в геноме обоих семейств ленивцев, но отсутствуют в геноме муравьедовых и броненосцевых.

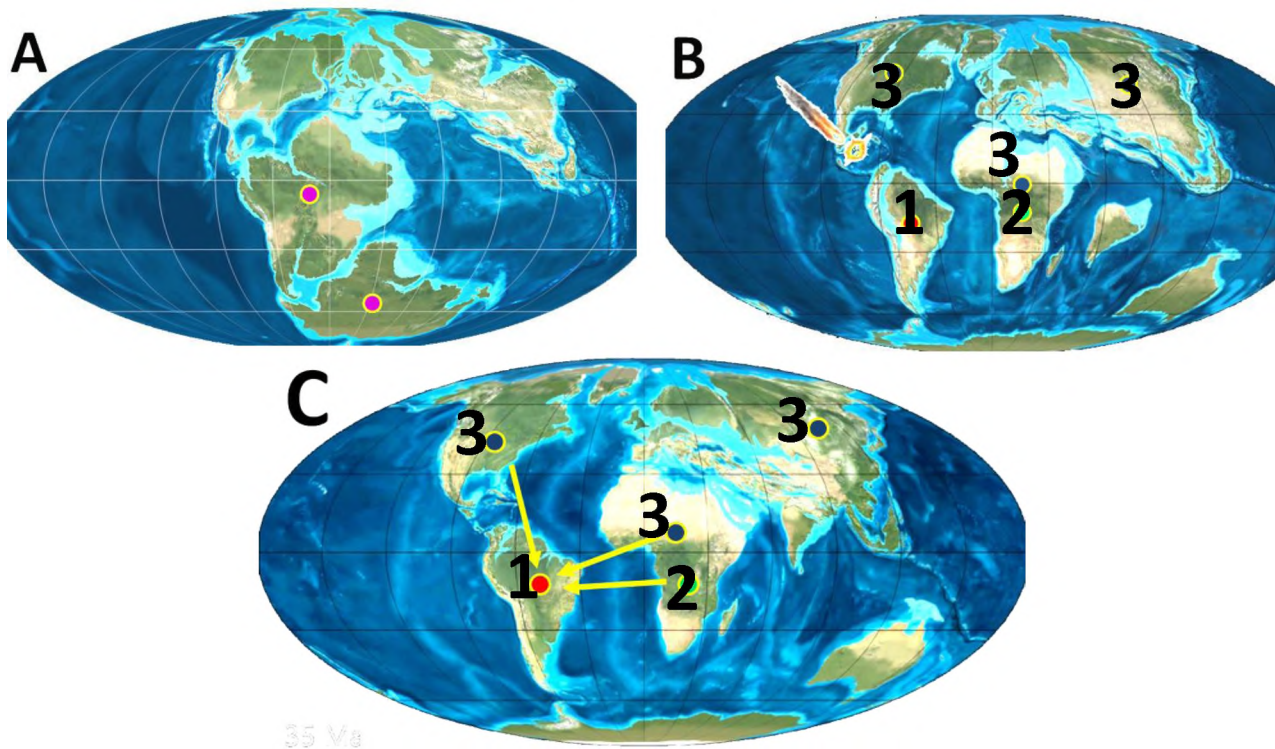


Рисунок 7 - Палеогеографическое положение древних континентов и локализация эволюции неполнозубых (реконструкция)

Оценочные положения кайнозойских континентов 150, 65 и 35 миллионов лет назад и линий эволюции млекопитающих отображены на частях *A*, *B* и *C* данного рисунка. Около 150 млн лет древние протоконтиненты Старого и Нового миров были объединены в общий массив, и в этом диапазоне существовали предки млекопитающих (рисунок *A*). В промежутке от ~ 100 до ~ 30 млн лет назад неполнозубые (1) были географически изолированы от приматов (2) и других плацентарных животных (3). Интеграция SloEFV в геном ленивцев произошла до попадания высших млекопитающих в Южную Америку (промежуток 34-45 млн лет назад). На части *B* рисунка обозначено приблизительное место падения астероида (кратер Чиксулуб, полуостров Юкатан), ставшего причиной мел-палеогенового вымирания крупных рептилий, что создало предпосылки для расцвета эволюции млекопитающих. (Источник: Aris Katzourakis, et al, 2009).

Альфаретровирусы имеют хозяев среди многообразных представителей класса птиц. Альфаретровирусы могут вызывать саркому, другие опухоли и анемию диких и домашних птиц, а также могут инфицировать крыс. Наиболее

изученным является вирус лейкоза птиц (*ASLV Avian Sarcoma Leukosis Virus*) и вирус саркомы Рауса. Лейкоз птиц был серьезной проблемой среди кур-несушек в 1960-е годы, и все попытки его ликвидации приносили мало успеха. Однако с открытием биологии возбудителя и разработкой стратегии оздоровления стад к 1980-м годам племенное поголовье было оздоровлено в мировых масштабах, и с 1990-х годов заболеваемость коммерческого поголовья болезнью сохраняется на относительно невысоком уровне.

Бетаретровирусы представлены несколькими экзогенными, вертикально передаваемыми и эндогенными вирусами мышей, а также отдельными ретровирусами приматов и овец. Представителями этого рода является вирус опухоли молочной железы мышей, ретровирусы обезьян типа 1, 2 и 3, вирус аденоматоза овец, известный как вирус *Jaagsiekte* (JSRV). Эндогенные формы бетаретровирусов в основном часто встречаются в геноме мышей и крыс, но также и у других видов животных. В частности, в геноме овец присутствует как минимум 27 копий эндогенной формы бетаретровируса JSRV. Его экзогенная форма вызывает легочной аденоматоз овец, однако его эндогенные формы оказывают влияние на репродуктивные функции самок и, кроме того, способны подавлять онкогенную активность попавшего из внешней среды вируса *Jaagsiekte*. Их интеграция в геном овец была многократной: отдельные из них были эндогенизированы около 5-7 млн лет назад до момента разделения предков современного рода *Ovis* и *Capra*. Другие встроились в геном на более поздних этапах эволюции, некоторые стали частью генома овец после их одомашнивания. Один из ретровирусных локусов имеет самое недавнее происхождение – около 200 лет. По этой причине распространенность эндогенных ретровирусных последовательностей очень сильно варьирует у разных представителей мелкого рогатого скота.

Гаммаретровирусы являются наиболее разнообразными представителями ретровирусов в отношении спектра хозяев. Они вызывают различные саркомы, лейкемии, неврологические патологии и иммунные дефициты у млекопитающих, рептилий и птиц. Многие эндогенные ретровирусы, тесно связанные с экзогенными гаммаретровирусами, присутствуют в ДНК млекопитающих (включая людей), птиц, рептилий и амфибий. Вирус ретикулоэндотелиоза птиц не является строго птичьим вирусом – по-видимому, вирусы ретикулоэндотелиоза представляют собой гаммаретровирусы млекопитающих, которые случайно были введены в популяцию птиц в 1930-х годах во время проведения исследований по малярии. Гаммаретровирусы являются очень популярными ретровирусными векторами в лабораторных исследованиях, и практикуется широкое их использование в генной терапии для переноса генов по причине простоты их генома. Выделенный из пробы ткани рака простаты человека ксенотропный вирус лейкемии мышей (*XMRV Xenotropic Murine Leukemia Virus – Related Virus*) первоначально также связывали и с другой патологией человека (рак легких, синдром хронической усталости), однако в последующем оказалось, что имеет лабораторное происхождение, возникнув в результате рекомбинации двух эндогенных ретровирусов мышей в культуре клеток. Тем не менее в 2010

году были получены свидетельства о связи синдрома хронической усталости человека с другим гаммаретровирусом – вирусом лейкемии мышей (MLV – *Murine Leukemia Virus*), так как в одном из исследований у более 80% пациентов с этой патологией обнаруживали генетические последовательности, сходные с MLV.

В 2011 и 2012 годах у кошек в приютах для животных в Великобритании произошла вспышка болезни, вызванной сразу двумя разными ретровирусами: вирусом лейкоза (FeLV *Feline Leukemia Virus*) и вирусом иммунодефицита кошек (FIV – *Feline immunodeficiency virus*). Большинство кошек в возрасте до трех лет были усыплены, чтобы предотвратить распространение вируса по всей популяции животных.

Гаммаретровирусы поражают многие виды млекопитающих, такие как мыши, кошки, свиньи, приматы, коровы и птицы. Однако летучие мыши являются основным резервуаром для многих гаммаретровирусов. Летучие мыши могут подвергаться длительному воздействию со стороны различных патогенов без развития клинических признаков, что приводит к дискуSSIONному мнению о том, что летучие мыши имеют способность развивать иммунитет ко многим вирусам, являясь источником заражения других видов животных и человека. Таким образом, летучие мыши могут быть хозяином не только одного, но и нескольких видов гаммаретровирусов.

Еще один гаммаретровирус был обнаружен в геноме дельфина-афалина. Этот гаммаретровирус (*Tursiops Truncatus Endogenous Retrovirus*) имеет происхождение от гаммаретровирусов млекопитающих в результате их эндогенизации примерно 10–19 миллионов лет назад. Еще один гаммаретровирус был идентифицирован в эндогенном виде в геноме касатки, который интегрировался более 3 миллионов лет назад. В 2009 году были обнаружены другие эндогенные гаммаретровирусы у китообразных, подтверждая то, что гаммаретровирусы присутствуют как у водных, так и наземных видов млекопитающих. В отношении гаммаретровирусных инфекций проводились успешные опыты по созданию вакцины среди диких видов. В Намибии в 2002 году изучалась эффективность экспериментальной вакцины на гепардах против инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита кошачьих.

Дельтаретровирусы были идентифицированы только у ограниченного числа видов млекопитающих, что отличает их от других ретровирусов. В основном они вызывают бессимптомные инфекции, и только у небольшого процента инфицированных хозяев приводят к развитию патологии опухолевой природы. Их хозяевами в основном являются приматы и крупный рогатый скот. Кроме того, до недавнего времени считалось, что они не имеют эндогенных форм. Тем не менее в 2017 году было заявлено об обнаружении эндогенного дельтаретровируса в геноме натальского длиннокрыла (*Miniopterus natalensis*), что позволило определить оценочное время эндогенизации предка дельтаретровирусов в пределах 20–45 млн лет назад, а время обретения дельтаретровирусом своих отличительных черт – 16–23 млн лет назад. С другой стороны, обнаруженный геном предка дельтаретровирусов длиннокрыла не указывает на воз-

можно наличие в его геноме предшественников драйверов онкогенеза (белков *Tax* и *Rex*) современных дельтаретровирусов, поэтому вопрос об онкогенности древних представителей этого рода ретровирусов остается открытым.

Эпсилонретровирусы ограничены водной средой, и их естественными хозяевами являются исключительно рыбы. Представителями этого рода является вирус дермальной саркомы судака и вирус гиперплазии эпителия судака типа 1 и 2. Болезней у других классов позвоночных, вызванных эпсилонретровирусами, не известно. Ранняя эволюция эпсилонретровирусов может быть воссоздана в ходе изучения их эндогенных форм. Как ни странно, несмотря на исключительную видоспецифичность в отношении рыб, эндогенные формы эпсилонретровирусов обнаружены в геномах амфибий и амниот (пресмыкающихся, птиц и млекопитающих, причем в геноме человека их насчитывается более 800 элементов). Их эндогенизация состоялась в ранний Кайнозой (около 40-60 млн лет назад). Эндогенные формы эпсилонретровирусов, идентифицируемых в геномах рыб, наоборот, имеют недавнее происхождение (около 3,79 млн лет назад). В связи с тем, что эпсилонретровирусы демонстрируют близкое родство с бетаретровирусами, которые в основном специфичны млекопитающим, вероятным является их широкая циркуляция среди амниот в древности, после чего они сменили свой спектр хозяев на рыб. Их промежуточные хозяева между этими двумя эволюционными событиями, стоящими далеко друг от друга во временной шкале, до сих пор пока не определены: вероятно, ими были амфибии, так как эндогенные формы эпсилонретровирусов более подобны эпсилонретровирусам рыб.

Лентивирусы представляют собой отдельный род в семействе *Retroviridae*, поражают очень разнообразный спектр хозяев среди плацентарных животных из числа бореозутерий. Первым из их числа был изолирован вирус висна-маеди овец в Исландии в начале 1950-х годов, однако наиболее изученным лентивирусом является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), приобретший пандемическую распространенность за последние три десятка лет. Относительно долгое время лентивирусы рассматривались сравнительно недавними вирусами в биосфере, исходя из отсутствия обнаруженных их эндогенных форм в геномах животных. Тем не менее в 2007 году были обнаружены первые эндогенные лентивирусы в геноме кроликов и зайцев (вирус RELIK – *Rabbit Endogenous Lentivirus K*) и лемуру (вирус PSIV *Prosimian Immunodeficiency Virus*). Их обнаружение позволило отодвинуть минимальное время существования лентивирусов в биосфере на рубеж более 12 млн лет назад до разделения кроликов и зайцев в позднем миоцене. В последующем были выявлены эндогенные лентивирусные последовательности в геноме хорьков и шерстокрылов. В последнем случае эндогенный лентивирус был выявлен сразу в нескольких местах генома малайского шерстокрыла (*Galeopterus variegatus*) и родственных ему видов, таким образом став самым древним на данный момент известным лентивирусом, время появления которого в биосфере оценивается в 21–40 миллионов лет назад.

В пан-ретровирусном филогенетическом древе ретровирусы формируют

одно из обособленных ответвлений, исходя из сравнения геномных последовательностей самого консервативного ретровирусного гена *pol*. На фенотипическом уровне это отличие выражается в особенностях морфологии и морфогенеза лентивирусов, их уникальной особенности инфицировать неделящиеся клетки. Из числа остальных ретровирусов лентивирусы сохраняют небольшое родство с бетаретровирусами (рисунок 8).

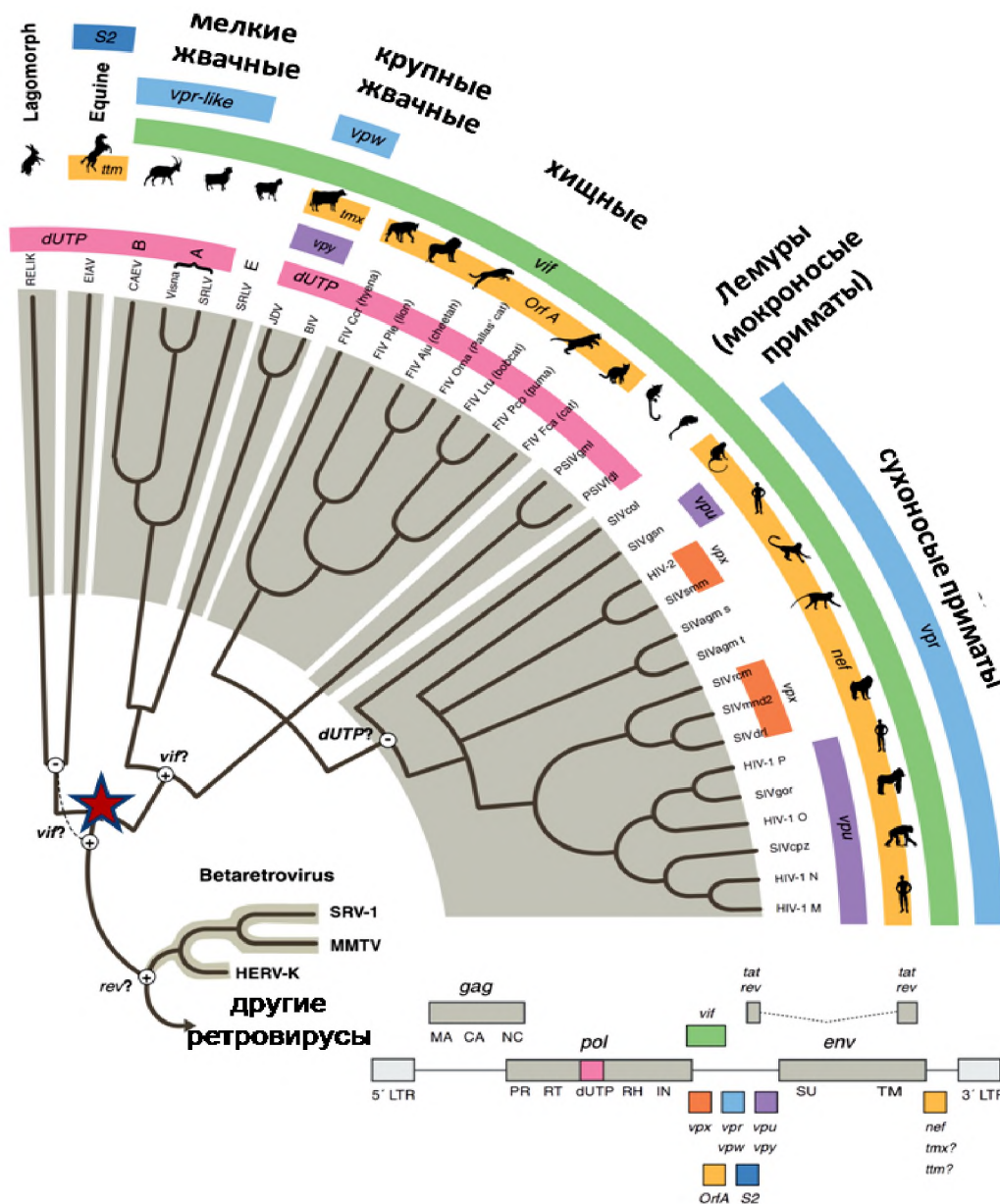


Рисунок 8 - Филогенетика, спектр хозяев лентивирусов

На кладограмме разными цветами объединены клады на основе сходства их геномного состава. Как показано, все лентивирусы имеют сходство строения основных репликативных генов (*gag*, *pol*, *env*), однако отличаются по особенностям строения и состава дополнительных геномных участков (другие цвета). Нижняя левая часть рисунка отражает родство лентивирусов с бетаретровирусами и с другими представителями данного семейства.

Нахождение корня пан-ретровирусного филогенетического дерева до сих

пор не определено, поэтому условно обозначено звездочкой. (Источник: Robert J. Gifford, 2011).

Определение времени существования предка современных лентивирусов долгое время было ограничено недостатком сравнительных данных геномного состава изолированных между собой лентивирусных популяций. Изучение дрилов (*Mandrillus leucophaeus*), мартышек (*Cercopithecus spp.*) и колобусов, обитающих на острове Биoko, дали прекрасную возможность определить минимальное время существования общего предка всех лентивирусов приматов. Остров Биoko вулканического происхождения, был изолирован от материкового Камеруна 10-12 тысяч лет назад в результате геологических изменений (рисунок 9), что определило изолированность эволюции островных обезьян.

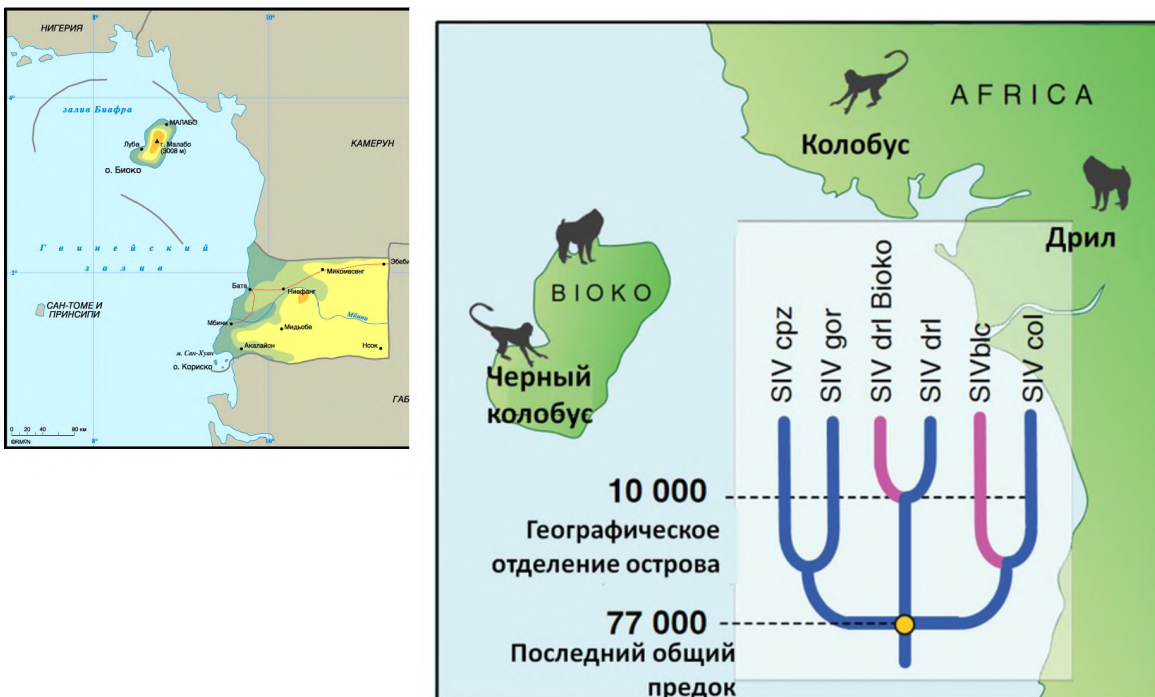


Рисунок 9 – Географическое положение острова Биoko (Камерун) и макроэволюция лентивирусов в эндемичных видах обезьян

Географическая изолированность острова от материка в течение десяти тысяч лет обусловила независимую эволюцию местных приматов. Около 10 тыс. лет назад произошло отделение острова Биoko от материковой Африки, что позволило произвести калибровку эволюции лентивирусов в эндемичных видах обезьян и установить давность общего предка вирусов (около 77 тысяч лет назад). (Источник: Robert J. Gifford, 2011).

Изучение выделенных от приматов острова Биoko геномных последовательностей лентивирусов позволило определить, что в популяции обезьян вирусы иммунодефицита циркулировали, как минимум, 77 тысяч лет. Кроме того, частота мутаций лентивирусов приматов, как оказалось, демонстрировала в 125 раз меньший показатель по сравнению с вирусом иммунодефицита человека ($7,3 \times 10^{-6}$ замен на сайт в год и $9,1 \times 10^{-4}$ соответственно).

Большинство известных экзогенных лентивирусов обнаружены среди до-

машних животных или обезьян, однако недостаток исследований экологии вируса суживают возможный ареал его распространенности. С другой стороны, удивительным остается факт отсутствия лентивирусов у животных, имеющих близкий с человеком ареал обитания: мыши (*Mus musculus*), крысы (*Rattus norvegicus*), собаки (*Canis familiaris*) и свиньи (*Sus scrofa*). Большая часть информации о распространении лентивирусов среди свободноживущих животных относится к исследованиям среди кошачьих и приматов и, в ограниченной степени, получена из исследований лентивирусов мелких жвачных (SRLVs). Вирусы иммунодефицита обезьян (SIVs) имеют ограниченную географическую распространенность, так как были идентифицированы у африканских обезьян, а не приматов Нового Света или Азии. Считается, что это отражает появление лентивирусов приматов после их миграций по Земле.

Генетически отличимые лентивирусы кошачьих (FIVs) обнаруживаются естественным образом как среди животных Старого, так и Нового Света. Происхождение различных подтипов лентивирусов, обнаруженных среди африканских львов, предшествовало распространению современных популяций львов по континенту примерно 250 тыс. лет назад. Этот вирус расширил свой спектр среди представителей рода *Panthera* в Африке, прежде чем попал в Америку с особями, которые пересекали Берингов пролив в периоды низкого уровня моря. Однако эндогенные лентивирусы мокроносых приматов (PSIV), обнаруженные у крысиных и мышинных лемуров (*Cheirogaleus* и *Microcebus spp.* соответственно), указывают на значительно более давнюю историю происхождения лентивирусов плотоядных (рисунок 10).

Лемуры – это самостоятельная ветвь приматов, обитающих только на Мадагаскаре – острове, характеризующемся длинной историей биогеографического разделения и, соответственно, уникальной фауной млекопитающих. Вирусы PSIV, идентифицированные в геноме лемуров, стали результатом интеграции, которая произошла примерно в позднем миоцене (2,5-6,2 млн лет назад). Учитывая, что лентивирусы с большим трудом пересекают межвидовой барьер между удаленно родственными видами животных, наиболее вероятным является интродукция лентивирусов на остров с плотоядными животными. В филогенетическом древе вирусы PSIVs демонстрируют высокое сходство с FIVs, указывая на происхождение от малагасийских кошачьих после попадания последних на Мадагаскар примерно 19 млн лет назад.

В настоящее время мало известно о происхождении лентивирусов, которые заражают копытных. Серологические исследования показывают, что эти вирусы распространены у домашних лошадей, овец, коз и крупного рогатого скота в большей части мира. Очень интересным остается факт обнаружения генетически далекого представителя лентивирусов мелких жвачных (генотип E вируса SRLV) у овец и коз на острове Сардиния, которые были привезены древними мореплавателями во время раннего голоцена (около 10 тысяч лет назад). Относительная обособленность этого вируса предполагает возможность установления более раннего происхождения лентивирусов SRLVs.

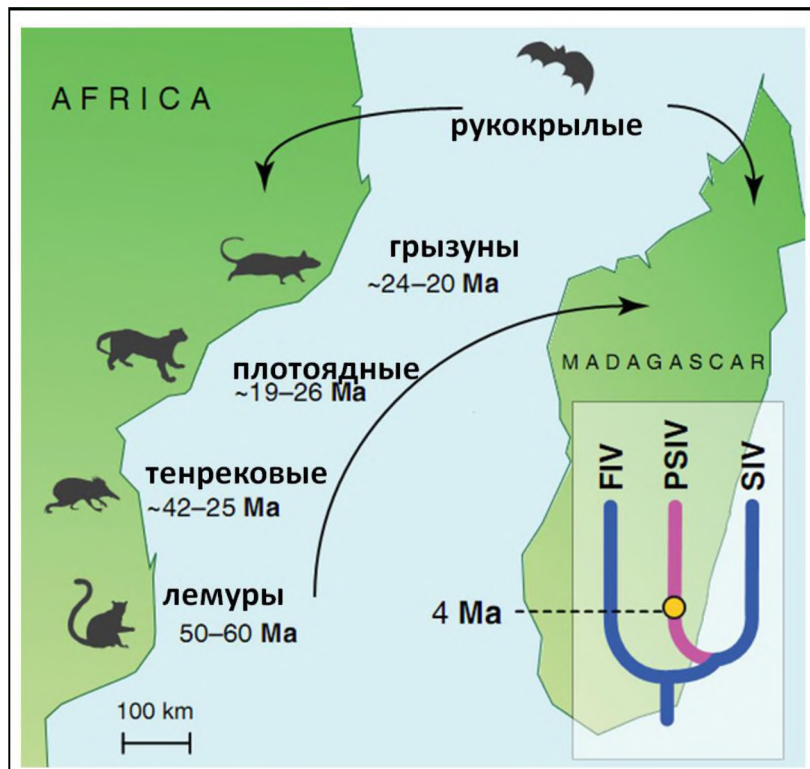


Рисунок 10 – Макроэволюция лентивирусов лемурув

Палеогеографический сценарий происхождения лентивирусов лемурув определится изолированностью острова Мадагаскар в течение 120 млн лет и длительным отсутствием на нем млекопитающих. Первые в их числе появились лемуры, после чего туда попали тенрековые, плотоядные (19-26 млн лет назад), грызуны и рукокрылые. Интеграция в геном лемурув лентивируса, ведущего свое происхождение от лентивирусов плотоядных, произошла около 4 млн лет назад, что указывает на существование предка этих ретровирусов, как минимум, около 19 млн лет назад. (Источник: Robert J. Gifford, 2011).

В современной классификации различают два основных вида ВИЧ – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, последний из которых считается менее патогенным и передается с меньшей вероятностью, что связано с более низкими показателями вирусной нагрузки при ВИЧ-2-инфекции. Между вирусами имеется антигенное родство, инфекция ВИЧ-2 обеспечивает носителю определенную защиту от заражения ВИЧ-1, хотя описаны случаи двойной инфекции. Кроме того, инфекция человека ВИЧ-2 реже приводит к развитию СПИДа. В мировом масштабе, глобальная эпидемия человека обусловлена в подавляющем большинстве ВИЧ-1, поэтому, если не оговорено, под вирусом иммунодефицита человека подразумевают ВИЧ-1.

Оба вида отличаются очень большим генетическим разнообразием, фактически формируя квазивиды. Так, ВИЧ-1 классифицируют на главную группу М и несколько побочных групп (N, O, P). Считается, что все эти группы возбудителя образовались в результате независимых случаев передачи SIV от обезьяны к человеку, и последующей мутации вируса до ВИЧ. Вирусы группы М (англ. *Main* – основная) являются причиной более 90% случаев ВИЧ-инфекции.

Группу М классифицируют на несколько подтипов, обозначаемых буквами (А-К). Вирусы каждой из подгрупп имеют строго определенное географическое распространение, отраженное на рисунке 11.

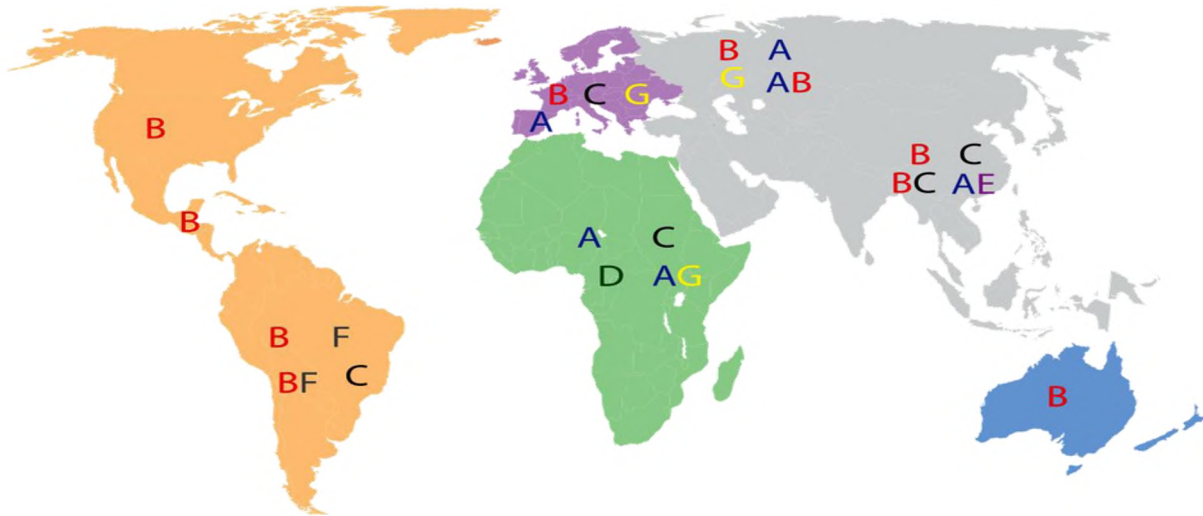


Рисунок 11 - Распространенность подтипов основной группы М вируса иммунодефицита человека-1 в мире

(Источник: Eduardo Castro-Nallar, Marcos Pérez-Losada, Gregory F. Burton, Keith A. Crandall, 2012)

ВИЧ-2 генетически очень близок к Т-лимфотропному вирусу SIVsmm мангабеев, и в меньшей степени к вирусу ВИЧ-1. Геномы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 имеют гомологию репликативных генов в пределах 45–60%. Этот вид вируса также разделяется на несколько групп, общее число которых составляет 8, но лишь группы А и В являются эпидемическими. Вирусы группы А распространены в Западной Африке, Анголе, Мозамбике, Бразилии и Индии, практически не встречаются в Европе и США. Вирусы группы В также распространены в Западной Африке.

Поиски возможного источника происхождения вирусов иммунодефицита человека обоих видов с большой вероятностью указывали на обезьян, так как более 40 видов африканских обезьян инфицированы лентивирусами. В начале эпидемии ВИЧ-1 серологические данные указывали на африканских зеленых обезьян (*Chlorocebus spp.*) в качестве носителей ВИЧ-1-подобного вируса, Т-лимфотропного вируса обезьян-3 (STLV-3), так как сыворотка от ВИЧ-1-инфицированных пациентов перекрестно реагировала с белками STLV-3. Кроме того, инфицированные вирусом STLV-3 африканские зеленые обезьяны имели перекрывающийся географический ареал распространения с таковым ВИЧ-1. В противоположность серологическим доказательствам филогенетические исследования указывали на происхождение вируса от шимпанзе. Филогенетические данные установили источник происхождения ВИЧ-1 и ВИЧ-2, указав, что их появление в человеческой популяции стало результатом нескольких событий межвидовой передачи лентивируса между шимпанзе (*Pan troglodytes*; вирус SIVcpz) и дымчатым мангабеем SIV (*Cercocebus atys*; вирус SIV-sm).

Кроме того, ареал распространения вирусов SIVcpz и SIVsm хорошо коррелирует с регионами Африки, где ВИЧ-1 и ВИЧ-2 демонстрируют большую эндемичность. В частности, дымчатые мангабеи наиболее распространены в регионах Западной Африки, где ВИЧ-2 аналогичным образом является широко распространенным и очень разнообразным. Согласно методам филогенетического анализа, вирус иммунодефицита человек появился в конце XIX – начале XX века. Наиболее вероятно оба вида вируса возникли в 1920-х годах в Западной и Центральной Африке южнее Сахары в результате перехода вируса иммунодефицита обезьян и последующей его адаптации к организму человека. Считается, ВИЧ-1 произошел в результате многократного перехода вируса от черномордых шимпанзе на территории южного Камеруна, что дало начало трем группам возбудителя: M, N и O. Второй вид ВИЧ возник на территории Западной Африки от южного Сенегала до запада Берега Слоновой Кости в результате перехода лентивируса от мангабеев. В 2009 году у камерунской женщины, живущей во Франции, был выделен вирус иммунодефицита человека 1-го вида, отличавшийся от известных групп возбудителя. Он был более близок к вирусу иммунодефицита горилл (SIVgor) и стал прототипом четвертой группы ВИЧ-1—группы P, произошедшей, вероятно, в результате передачи лентивируса человеку от горилл. В обоих случаях требовалась многократное заражение людей, так как ВИО (вирус иммунодефицита обезьян) является малоустойчивым в организме человека и быстро инактивируется его иммунной системой (рисунок 12).



Рисунок 12 - Происхождение вируса иммунодефицита человека

РЕТРОВИРУСЫ ВЕТЕРИНАРНОГО ЗНАЧЕНИЯ

ВИРУС ЭНЗООТИЧЕСКОГО ЛЕЙКОЗА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Энзоотический лейкоз крупного рогатого скота (ЭЛКРС) – хронически протекающая вирусная инфекция домашнего крупного рогатого скота опухолевой природы, которая характеризуется развитием лейкемического процесса с последующим образованием во внутренних органах лимфосарком вследствие инфильтрации тканей пролиферирующими лимфоцитами.

В основе патогенеза инфекции лежит развитие лейкемического состояния, которое характеризуется пролиферацией и увеличением количества лимфоцитов в периферической крови (лимфоцитоз). Само по себе состояние лимфоцитоза может иметь самые разные причины, однако основанием предполагать лейкемический процесс у животного является состояние персистентного (стабильного более 2-х месяцев) лимфоцитоза. Различают два типа лейкоза крупного рогатого скота: спорадический лейкоз (СЛКРС) и энзоотический лейкоз (ЭЛКРС), которые характеризуются пролиферацией Т- и В-лимфоцитов, соответственно. Только энзоотический лейкоз имеет вирусную этиологию, а природа первого из них до конца не установлена.

Таксономическое положение вируса

Возбудителем ЭЛ КРС является вирус BLV (*Bovine Leukemia Virus*), который принадлежит семейству *Retroviridae* роду *Deltaretrovirus*. Помимо вируса ЭЛ КРС, данный род также включает три ретровируса приматов и человека. Наиболее тесное родство вируса BLV отмечается с возбудителем Т-клеточного лейкоза человека типа 1 (HTLV-1), который вызывает Т-клеточную лимфому взрослых людей и хроническое неврологическое расстройство, известное как тропический спазматический парепарез или миелопатия. Оба вируса имеют широкое распространение в популяции своих хозяев: инфицированность человека вирусом HTLV-1 во всем мире оценивается в количестве 15-20 миллионов носителей, с эндемическими регионами в Японии, Карибском бассейне и Африке. Остальные члены рода пока не связывают с какой-либо патологией у людей по причине их недавней идентификации и небольшого числа изоляций. Большинство зоопатогенных ретровирусов обладает онкогенным потенциалом. Однако в отличие от альфаретровирусов и гаммаретровирусов, которые индуцируют развитие опухолей либо путем активации вирусного онкогена либо путем вставочной активации клеточного онкогена, дельтаретровирусы лишены какого бы то ни было онкогена и не интегрируются в строго отведенное место в геноме клетки.

Энзоотический лейкоз крупного рогатого скота впервые был описан в конце 19-го века и стал эндемичным в двадцатом веке в нескольких европейских странах, в большей степени в Дании и Германии. Вирусная этиология ЭЛ КРС была доказана только в 1969 году, почти на десять лет ранее изоляции вируса HTLV-1 из кожной лимфомы человека.

В геноме домашнего крупного рогатого скота (*Bos taurus*) идентифицировано более 13 тысяч ретровирусных элементов, многие из которых присутствуют также в геномах родственных им животных: зебу (*Bos indicus*), яков (*Bos grunniens*), азиатских буйволов (*Bubalus bubalis*) и коз (*Capra hircus*), что указывает на их раннюю эндогенизацию. В целом около 18% генома крупного рогатого скота представляет собой интегрированные ретровирусные последовательности. Большинство из них встроились в геном более 20 млн лет назад до момента разделения предка современного крупного и мелкого рогатого скота. Все они генетически связаны либо с известными гаммаретровирусами, либо с бетаретровирусами, особенно среди поздних элементов, специфичных подсемейству *Bovinae* (бычьи). Таким образом, эндогенных форм дельтаретровирусов и вируса ЭЛКРС, в частности, не известно.

Геном, морфология и структура вируса

Вирус BLV представляет собой сложноорганизованный вирус со спиральным типом симметрии, размером 80-100 нм в диаметре. Как и все ретровирусы, геном вируса BLV содержит гены *gag*, *pol* и *env*, являющиеся репликативными, которые фланкируются по обоим концам двумя идентичными длинными терминальными повторами (LTR). Эти гены кодируют внутренние структурные белки вириона, фермент обратную транскриптазу и гликопротеины наружной оболочки вириона соответственно. Ген *env* кодирует полипротеин gp72, который подвергается расщеплению на поверхностный гликопротеин gp51 и трансмембранный гликопротеин gp30 (рисунок 13).

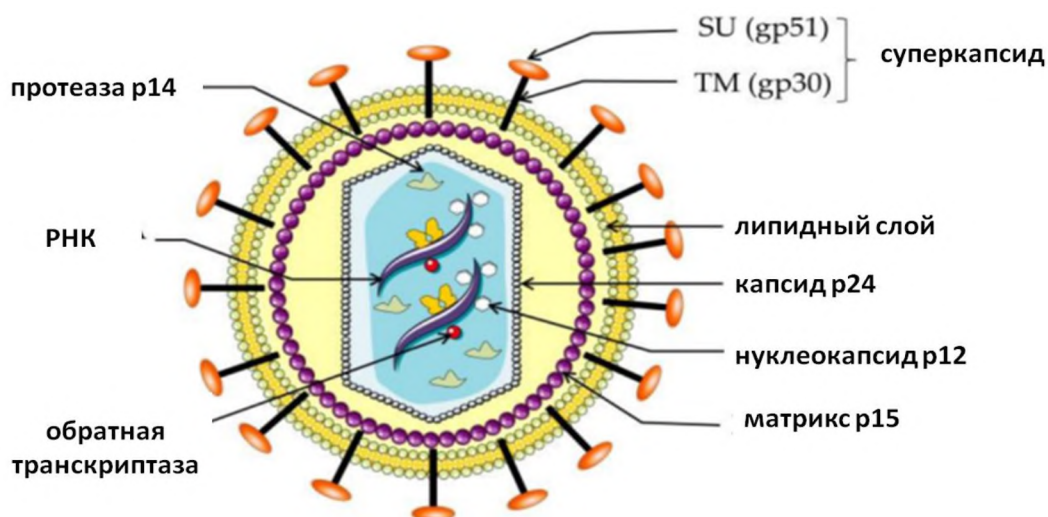


Рисунок 13 - Схематическое строение вириона BLV

Наружные гликопротеины вируса определяют инфекционность вируса и его способность к образованию синцития, поскольку они содержат домен, связывающийся с рецептором клетки. Поверхностный гликопротеин является мишенью для специфических нейтрализующих антител в организме животного, и после инфицирования иммунный ответ включает сильное и постоянное продуцирование антител, направленных против него.

Геномные последовательности вирусов BLV и HTLV-1 отличаются между собой, но имеют уникальную последовательность, называемую рХ, расположенную между геном *env* и 3'- концом LTR (рисунок 14). Последовательность рХ не имеет клеточного происхождения и не рассматривается онкогеном. Область рХ кодирует регуляторные белки *Tax* и *Rex*, а также протеины R3 и G4. Белок *Tax* играет ключевую роль в лейкомагенезе, то есть развитии лейкомического состояния, а белок *Rex* ответственен за перенос вирусной РНК из ядра и способствует накоплению вирусной и-РНК. Белки R3 и G4 способствуют поддержанию высокой вирусной нагрузки в организме.

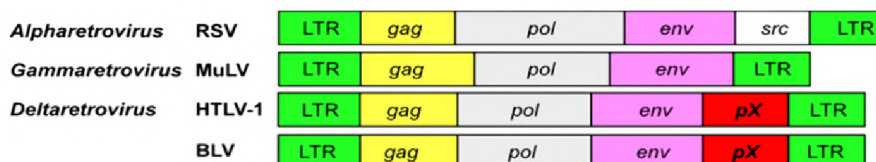


Рисунок 14 - Геном ретровирусов

(Источник: Yoko Aida, Hironobu Mukarami, Masahiko Takahashi, Shin-Nosuke Takeshima, 2013)

Принадлежность возбудителя к семейству ретровирусов определяет его многие биологические свойства. Наиболее характерным из них является пожизненная персистенция вируса в организме вследствие интеграции (встраивания) вирусного генома в геном клетки-мишени и его последующего существования в виде провируса. Увеличение вирусного генетического материала в организме инфицированного животного происходит не только вследствие размножения возбудителя, но также путем деления инфицированной клетки, когда вирусный геном распределяется между делящимися клетками митозом или мейозом. Активная репликация вируса в организме инфицированного животного (репликативный цикл) происходит только в самом начале инфекционного процесса до момента формирования иммунного ответа; при наличии же антител размножение возбудителя и инфицирование новых клеток, как правило, не наблюдается.

Хотя BLV может инфицировать различные популяции иммунных клеток, включая CD5⁺IgM⁺ и CD5⁺IgM⁺ В-лимфоциты, CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ и γ/δ Т-лимфоциты, моноциты и гранулоциты в периферической крови и лимфоидных тканях крупного рогатого скота, главной клеткой-мишенью для вируса BLV все-таки является В-лимфоцит, в геном которого одновременно может встраиваться до четырех вирусных геномных копий. В инфицированном лимфоците блокируется механизм его программируемой гибели (апоптоза), резко увеличивается синтез медиатора его размножения – интерлейкина-2 (ИЛ-2), а также количество рецепторов к нему. Кроме того, инфицированный лимфоцит демонстрирует уникальный фенотип благодаря наличию нескольких неспецифических для него маркеров. Результатом инфекции В-лимфоцита является его бессмертие и пролиферация, что определяет развитие лейкомического процесса. Таким образом, лейкомический процесс при ЭЛ КРС является лимфоидным.

Вирус BLV характеризуется высокой степенью генетической консервативности. Сравнение геномной последовательности изолятов BLV из разных регионов мира указывает на 97% идентичность их нуклеотидных последовательностей. Аналогичная степень гомологичности относится и к ключевому гену *env*, определяющему антигенный профиль вируса: по всему миру расхождение в последовательности вируса BLV составляет менее 6% в генах *pol* и *env*. Все дельтаретровирусы характеризуются значительно меньшей генетической вариабельностью по сравнению с другими ретровирусами. Тем не менее, последние исследования позволили разделить штаммы вируса на семь генотипов, разделение которых чаще соответствует географическому происхождению изолята.

Вирус BLV обладает тесным родством с вирусом HTLV-1. Сопоставление геномов двух вирусов установило их 60% идентичность, что является главным аргументом рассматривать потенциальную этиологическую роль вируса BLV в отношении организма человека.

Экология и географическая распространенность вируса

Естественным хозяином для вируса BLV является только крупный рогатый скот, а также родственные им животные - зебу и водные буйволы. Многочисленными исследованиями доказана возможность вируса BLV вызывать патологический процесс только в организме домашнего крупного рогатого скота, овец, коз и кроликов. Установлено, что вирус не вызывает развитие ни одной из возможных форм лимфосарком у инфицированных кошек, собак и обезьян, хотя у них устанавливается положительная сероконверсия. У овец при экспериментальном заражении развиваются В-клеточные лимфомы с более высокой частотой и коротким бессимптомным периодом в сравнении с естественной инфекцией крупного рогатого скота, причем трансформированными клетками у овец являются В-лимфоциты, не несущие на себе маркер CD5, в отличие от своего основного хозяина.

Среди крупного рогатого скота отмечают различную породную устойчивость, при которой наибольшую чувствительность проявляют породы чернопестрого скота. Географическое распространение вируса BLV тесно связано с популяцией домашнего крупного рогатого скота, так как в ней создаются все условия для распространения вируса. Несмотря на то, что инфицированные коровы могут выделять зрелые вирусные частицы, наибольшую опасность представляет передача другим животным биологического материала, содержащего инфицированные лимфоциты: крови и лимфы, а также молока, молозива и спермы. Также доказана возможность внутриутробного заражения. Вирусный геном обнаруживается в гемолимфе кровососущих насекомых, однако возможность передачи ими возбудителя не установлена. Поскольку клеточный контакт необходим для эффективной передачи BLV, бесклеточная передача вируса считается неэффективной из-за нестабильности вирионов в окружающей среде.

В практических условиях заражение животного может произойти в любой период жизни. Наиболее раннее заражение возможно уже во внутриутробном

периоде, однако вероятность заражения в таком случае составляет всего 4%, то есть девятью из ста телят, родившихся от серопозитивных коров, являются свободными от вируса. При спаивании им молозива от инфицированной коровы вероятность заражения достигает 50-60%. В молочный период жизни при спаивании молока от инфицированной матери вероятность заражения уже достигает 85%.

Наиболее вероятно заражение (до 97%) в более зрелом периоде жизни и связано в первую очередь с различными ветеринарными операциями и манипуляциями с использованием контаминированного инструментария: опасными с этой точки зрения являются иглопункции и ректальное обследование. В первом случае происходит непосредственное перенесение остатков крови от инфицированного животного в просвете иглы, а во втором случае заражение вызвано тесным контактом с лимфоидной тканью, наличием которой изобилует слизистая оболочка прямой кишки. С момента установления вирусной этиологии ЭЛ КРС и внедрения диагностических тестов эпизоотическая ситуация характеризовалась неблагополучием в большинстве стран с развитым скотоводством, особенно в Европе и Северной Америке. С внедрением программ оздоровления стад инфекция была искоренена в 22 государствах мира (на 2014 год), однако наиболее широкая превалентность в настоящее время отмечается в Северной Америке. В частности, более 83% молочных стад США неблагополучны по ЭЛ КРС, а уровень инфицированности в них обычно превышает 30%, хотя еще в 1960-х и 1970-х годах показатели распространенности BLV у скота в Соединенных Штатах и Канаде составляли примерно 10%.

В Республике Беларусь эпизоотическая ситуация по ЭЛ КРС характеризуется относительным благополучием, что связано с широкомасштабным использованием серологического мониторинга скотопоголовья, начиная с 1980-х годов. Изначально на момент внедрения серодиагностики интенсивность инфицированности крупного рогатого скота в товарных хозяйствах республики составляла 19,6% (1990 г.). У коров индивидуального сектора данный показатель составлял 9,7% (1992 г.). Неблагополучными были признаны 97,8% хозяйств, в более четверти из которых интенсивность инфицированности превышала 30%. Основными причинами высокого уровня неблагополучия был импорт инфицированного скота из европейских стран, а также завоз скота из республик бывшего СССР, где ЭЛ КРС имел значительное распространение. Кроме того, значительное время отсутствовали нормативные документы по проведению зооветеринарных обработок с соблюдением правил асептики и антисептики. В результате широкомасштабного использования методов серодиагностики инфекции, на что было потрачено в период 1990-1995 гг. около 14,9 млн долларов, интенсивность инфицированности к середине 1990-х годов снизилась до значения 2,4%, количество неблагополучных пунктов уменьшилось в 8,2 раза, а общая численность серопозитивных коров снизилась с 700 тысяч до 224 тысяч. В настоящее время количество неблагополучных пунктов в стране исчисляется единицами, а средний показатель инфицированности поголовья крупного рогатого скота в республике устойчиво держится ниже значения 0,2%.

Ключевым вопросом эпизоотологии ЭЛ КРС остается вопрос опасности возбудителя для человека, так как высокая степень гомологичности вирусов BLV и HTLV-1 является серьезной причиной изучения возможной патогенности вируса ЭЛ КРС для организма человека. Эпидемиологические исследования показали, что употребление сырого молока от инфицированных коров достоверно не увеличивает частоту заболеваемости человека гемобластозами. В Северной Америке, где BLV широко распространен в популяции крупного рогатого скота, частота рака молочной железы у женщин остается ниже, чем в странах Западной Европы, где инфекция давно ликвидирована.

С другой стороны, существует ряд доказательств возможности интеграции вируса в BLV в геном клетки человека *in vitro*, что подтверждено на культурах клеток. Кроме того, полимеразной цепной реакцией провирусный геном статистически достоверно идентифицируется приблизительно у 1,5% людей. При исследовании женщин, больных раком груди, частота идентификации провирусного генома в биопсийном опухолевом материале приближается к 40%. Серологические исследования среди различных групп населения достоверно определяют наличие антител к белкам вируса ЭЛ КРС у 12,5% людей. Аналогичные исследования, проводимые в США, установили значительно более высокий показатель серопозитивности у людей в сельских районах (74%). Таким образом, исключать возможность интеграции вирусного генома в геном клетки человека нельзя. Изучение патогенности вируса BLV для организма человека требует более детальных и масштабных исследований. Несмотря на то, что опасность развития лейкоза и других гемобластозов у человека в результате попадания в его организм вируса BLV рассматривается как маловероятная, нельзя полностью отрицать возможность развития других негативных изменений.

Несмотря на высокую степень гомологии вируса BLV во всем мире, современные исследования установили наличие в вирусной популяции нескольких генотипов. Изначально до 2005 года заявляли о наличии семи генотипов, к которым в последующем были добавлены три новых. Современная генотипизация вируса лейкоза крупного рогатого скота основана на изучении состава гена части *env*, кодирующего структуру гликопротеина *gp51*. Как оказалось, их распространенность имеет ярко выраженный географический характер. Три генотипа BLV, а именно генотип-1, генотип-4 и генотип-6 в основном обнаруживаются по всему миру. Генотип -1 является наиболее доминирующим и распространен практически на всех континентах, включая Европу, Америку, Азию и Австралию. В частности, генотип-1 присутствует в Южной и Северной Америке, и на этих континентах по-прежнему сохраняется высокая распространенность инфекции. Кроме того, генотип-1 продолжает распространяться по всему миру, включая азиатские страны. Вторым наиболее распространенным генотипом является генотип-4, который в первую очередь обнаруживается в Европе и некоторых американских странах. Однако среди азиатских стран он встречается только в Монголии. Интересно, что, хотя генотип -4 длительно существовал в Европе, он уменьшил свое присутствие из-за ликвидации инфекции в европей-

ских странах. Генотип-6, возможно, имеет происхождение из Южной Америки и распространился на территорию Южной Азии при торговле животными. Из других типов генотип-2 ограничивается южноамериканскими странами и встречается среди азиатских стран только в Японии, а генотип-8 только в Европе. Генотипы -5 (в Бразилии и Коста-Рике) и -10 (в Таиланде и Мьянме) наблюдаются только в географически проксимальных областях, где существует обмен и торговля животными через национальные границы. Напротив, генотип-7 более распределен по географически разрозненным регионам.

В Европе в общей сложности было обнаружено пять различных генотипов BLV (генотипы-1, -3, -4, -7 и -8): генотип-4 в Беларуси и Бельгии; генотипы-4, -7 и -8 в России и Украине; генотип-8 в Хорватии; генотипы -4 и -7 в Польше; генотипы -3 и -4 во Франции; генотипы -1 и -4 в Германии; генотип-7 в Италии. Штаммы вируса, выделяемые в Японии и США, относятся в основном к генотипам -1 и -3 соответственно. Аналогичным образом, иранские штаммы сгруппированы в единую ветвь, относящуюся к генотипу-1.

Вероятно, вирус BLV мог возникнуть и широко распространиться из района Мемеля в Восточной Пруссии (ныне Клайпеда в Литве). Глобальное распространение возбудителя произошло из-за введения европейского крупного рогатого скота в другие регионы, а также через международную торговлю племенными животными. Интересно, что генотип-4 существовал в основном в Восточной Пруссии. Затем инфицированный крупный рогатый скот был вновь введен в некоторые европейские страны: например, BLV попал в Великобританию с племенными животными из Канады в 1968 и 1973 годах.

Патогенные свойства вируса

Наиболее заметным патогенным действием вируса BLV является развитие лимфоцитоза периферической крови, что свидетельствует о патологии иммунной системы. Вирус ЭЛ КРС является лейкотропным, инфицирует многие типы лимфоцитов, но вызывает пролиферацию только строго определенных их типов вследствие изменения продукции цитокинов и изменения механизма регуляции апоптоза клетки. Инфицирование клеток вирусом BLV не является достаточным для лейкомагнеза, и участие других факторов организма хозяина является обязательным для развития лейкемического состояния. Гибридизация *in situ* выявила экспрессию вирусной РНК на низких уровнях во многих клетках иммунной системы с более высокой репродукцией внутри мононуклеарных фагоцитов периферической крови.

На начальном этапе инфекционного процесса при лейкозе происходит иммортализация (бессмертие) некоторых клонов иммунокомпетентных клеток. Основным фактором, обеспечивающим этот процесс, является действие вирусного белка *Tax*. Он стимулирует иммортализацию В-лимфоцитов, несущих на себе белки-маркеры CD5 и рецепторы к иммуноглобулину М (т.н. CD5+IgM+ В-лимфоциты), а также бессмертие CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов крови крупного рогатого скота, в результате чего повышается их количество в периферической крови.

На последнем этапе инфекционного процесса происходит избирательная усиленная пролиферация CD5+IgM+B-лимфоцитов и их отложение во внутренних органах, к чему приводят изменения в организме инфицированной коровы, в частности мутации гена p53, активность фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α) или фосфорилирование лейкоцитарного антигена класса II (BoLA-II). Мутация в гене p53, отвечающего за подавление развития опухолей, является необходимым генетическим изменением, которое обеспечивает развитие лимфомы у животного. Белок, кодируемый этим геном, передает сигнал о повреждении ДНК на другие гены, которые контролируют клеточный цикл и апоптоз. Мутации гена p53 часто возникают на конечной стадии лейкоза и только у ограниченного количества зараженных животных.

Другим фактором, связанным с клинической прогрессией инфекции, является конфигурация лейкоцитарного антигена BoLA, который определяет иммунную реактивность животного и чувствительность ко многим инфекциям. Генетические изменения в гене BoLA-II повышают чувствительность к развитию лимфом у зараженной коровы. Еще одним фактором, определяющим развитие лимфосарком у животных, является полиморфизм гена фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α). Этот компонент, продуцируемый несколькими типами иммунных клеток, оказывает цитотоксическое действие в отношении многих опухолевых клеток, а также регулирует активность генов других иммуномедиаторов. Изменения в промоутерной области гена TNF- α также участвуют в прогрессии лимфомы у инфицированного животного. Общая схема патогенеза и прогрессии патологических изменений при лейкозе отражена на рисунке 15.

Одновременно с лимфоцитозом и образованием лимфосарком происходит снижение процентного содержания CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов. Концентрации отдельных цитокинов, включая интерлейкин-2 и -12, интерферона- γ , снижается ниже обычного уровня у CD4+Т-лимфоцитов, что влечет за собой уменьшение активности этих клеток. Конечным итогом патогенного действия на популяцию В- и Т-лимфоцитов является заметное иммунодепрессивное состояние у больного животного. Выработка антител у зараженного животного сохраняется на протяжении всего инфекционного цикла, но в конечном итоге сниженная активность цитотоксических и хелперных Т-лимфоцитов делает животное более восприимчивым к вторичным инфекциям. Прогрессия инфекции у молочных коров связана с их генетической резистентностью к развитию лимфоцитоза. Характерным является то, что аллели главного комплекса гистосовместимости (BoLA), определяющие восприимчивость животного к развитию патологического процесса, также связаны с высоким потенциалом молочной продуктивности. В этой связи, коровы, генетически предрасположенные к высокой продуктивности и жирности молока, более восприимчивы к развитию лимфоцитоза, а при его развитии их молочная продуктивность не достигает потенциального уровня. Прогрессия и патогенез инфекции не зависит от штаммов, а скорее связаны с местом нахождения мутации в геноме вируса. Эти результаты наглядно демонстрируют, что вирулентность штамма BLV на генетическом уровне может быть определена только путем полного секвенирования генома.

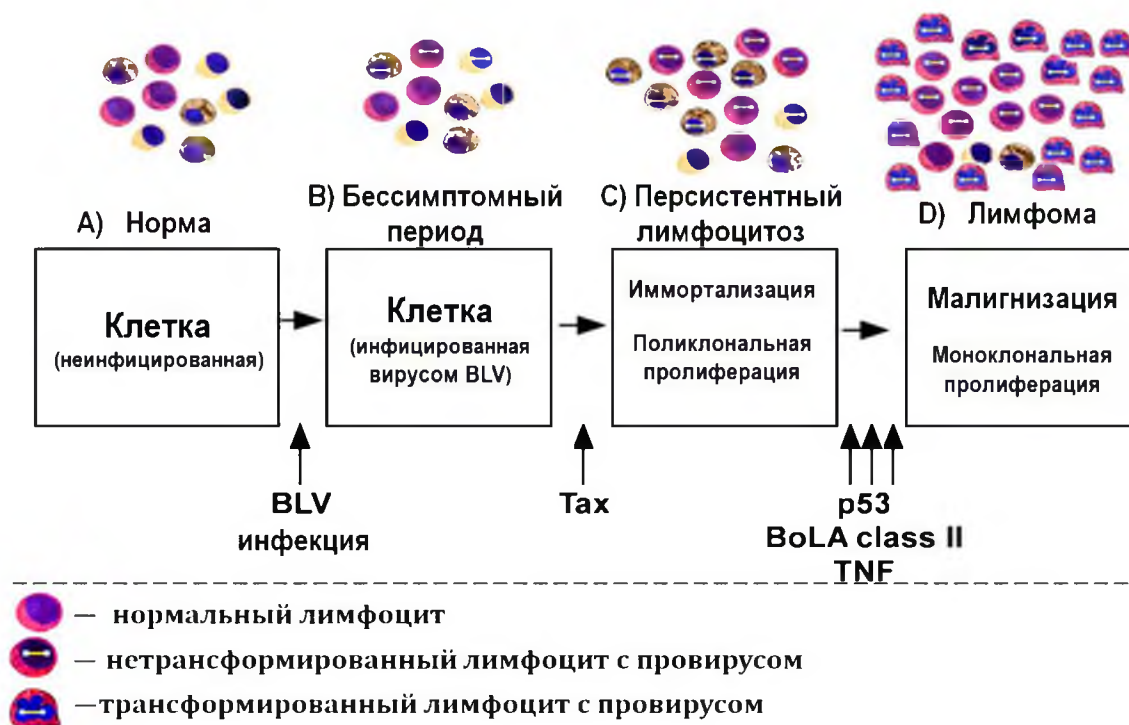


Рисунок 15 – Патогенез лейкомического процесса при ЭЛ КРС

В норме (A) гематологическая картина крови крупного рогатого скота представляет совокупность иммунокомпетентных клеток нормального фенотипа в определенном соотношении (нормальная лейкограмма). Клетками-мишенями для вируса BLV могут служить многие типы иммунокомпетентных клеток (B), что указывает на неспецифическое инфицирование. Активность белка Tax вируса immortalизирует почти все из них (C), что приводит к увеличению их количества в крови, однако исключительно CD5+IgM+B-лимфоциты подвергаются дальнейшей малигнизации (злокачественному перерождению) (D). Белок Tax сам по себе не способен трансформировать клетки, а злокачественная их трансформация происходит при участии внутренних факторов организма животного, в частности при мутациях гена p53, полиморфизме гена лейкоцитарного антигена BoLA и активности гена фактора некроза опухолей TNF- α . Провирусная нагрузка увеличивается с прогрессированием заболевания. (Источник YokoAida, HironobuMukarami, MasahikoTakahashi, Shin-NosukeTakeshima, 2013).

Общая характеристика болезни

Развитие инфекционного процесса при ЭЛ КРС имеет ярко выраженный стадийный характер. После инфицирования наступает короткий инкубационный период. В большинстве случаев его продолжительность составляет 2 месяца и условно принимается за промежуток времени до обнаружения в крови серологическими методами специфических антител. После инкубационного периода наступает серологическая стадия, длительность которой считается пожизненной за исключением коротких периодов жизни. Иммунный ответ направлен в отношении сразу вирусных структур: белка p24 и гликопротеина gp51.

Отличительной чертой инфекции является отсутствие экспрессии вирусного белка на всех стадиях заболевания. Фактически, В-лимфоциты, содержащие интегрированный провирус, не производят *in vivo* обнаруживаемые количества белка или вирусной РНК. Как оказалось, репрессия вирусной активности наблюдается только внутри организма, так как в изолированных и культивируемых *in vitro* зараженных клетках наблюдается усиленная вирусная экспрессия. Считается, что это в определенной степени определяется активностью промоторов в участке генома вируса LTR. Мутации в его организации способны вызвать усиленную экспрессию вирусных белков в организме зараженного животного: подобный феномен был выработан дельтаретровирусами в процессе эволюции, чтобы обеспечить свое сохранение в популяции животных.

Приблизительно у 30% от числа серопозитивных животных спустя приблизительно два года после инфицирования (п. и.) начинается гематологическая стадия, которая характеризуется наличием персистентного лимфоцитоза, связанного с размножением CD5+IgM+B-лимфоцитов. Персистентный лимфоцитоз является результатом нарушения гомеостаза популяции лимфоцитов, поддерживающих постоянный баланс между степенью апоптоза и пролиферации. С клинической точки зрения эта стадия считается нетяжелой, то есть зачастую не сопровождается развитием клинических признаков и заметным снижением молочной продуктивности, хотя и отмечается незначительное ухудшение общего состояния с возможным развитием вторичных инфекций.

Инфицированный крупный рогатый скот, не демонстрирующий никакой гематологической аномалии в виде лимфоцитоза и лимфосарком и составляющий около 70% от зараженной популяции, условно делится на две группы, которые могут быть дифференцированы по показателю провирусной нагрузки в периферической крови и титров специфических антител. У одних из них развивается высокая провирусная нагрузка в периферической крови (> 100 000 провирусных копий BLV/мкг ДНК) и высокие титры антител против гликопротеина gp51, что приблизительно соответствует аналогичным животным с персистентным лимфоцитозом.

Другая группа составляет чуть больше половины (около 60%) от клинически здорового крупного рогатого скота, включает тех животных, у которых развиваются очень низкие показатели провирусной нагрузки в периферической крови и низкий гуморальный иммунный ответ. Такие животные обычно содержат менее 100 BLV провирусных копий в периферической крови, что ниже детекции с помощью молекулярных методов. Низкий гуморальный ответ также характерен для этого статуса (в отношении белка p24 серонегативны или в титрах ниже 1:50, по гликопротеину gp51 от 1:2 до 1:1600) (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели крови и титров специфических антител у инфицированных животных с разным статусом инфекции

Категория инфекции	Гематологический статус	Провирусная нагрузка	Титр антител	
			BLV gp51	BLV p24
Гематологическая стадия (30% инфицированных животных)	Персистентный лимфоцитоз	$\geq 100,000$	от 1:400 до $\geq 1:6400$	1:50-1:800
Серологическая стадия с высокой вирусной нагрузкой (30% инфицированных животных)	Нормальный	$\geq 100,000$	от 1:400 до $\geq 1:6400$	от серонегативного до 1:400
Серологическая стадия с низкой вирусной нагрузкой (40% инфицированных животных)	Нормальный	≤ 100	1:2-1:1600	от серонегативного до 1:50

Спустя 4-5 лет п. и. у небольшого числа инфицированных животных (0,6-5%) развивается тяжелая гистологическая стадия, связанная с появлением во внутренних органах лимфосарком. Они представляют собой локальные опухоли, образованные в результате инфильтрации различных тканей трансформированными лимфоцитами (метастазирование). Гистологическая стадия всегда приводит к резкому ухудшению состояния больной коровы и заканчивается смертью.

Учитывая очень длительное течение патологического процесса, клиническая форма энзоотического лейкоза возможна только у животных старше 4-5 летнего возраста. Это позволяет дифференцировать его от других незаразных форм лейкозов, которые объединяют в общую группу с названием «спорадические лейкозы» (к ним относятся ювенальная лимфосаркома, регистрируемая у телят до 6-месячного возраста, тимическая лимфосаркома у молодняка крупного рогатого скота до 2-летнего возраста и кожная лимфосаркома у животных в возрасте 1-3 года).

Развитие инфекционного процесса при энзоотическом лейкозе часто не сопровождается появлением клинических признаков: в равной степени не снижается общее состояние животного и его молочная продуктивность. Гематологическая стадия инфекции характеризуется формированием у животного явления персистентного лимфоцитоза (от 14 тыс/мкл в начале стадии до 15-40 тыс/мкл по мере прогрессии болезни), что лабораторно определяется гематологическим исследованием (так называемый «лейкозный ключ»). При развитии гистологической стадии у животного ухудшается общее состояние, отмечаются быстрая утомляемость, плохой аппетит, снижаются удои, прогрессирует истощение, наблюдается атония преджелудков, сменяющаяся диареей. Наиболее

характерными клиническими признаками являются увеличение поверхностных лимфоузлов и конъюнктивальный пролапс (выпячивание слизистой оболочки глаза из его орбиты). Лимфатические узлы при этом достигают величины от 5 до 20 см и более, они безболезненные, подвижные, эластичной или плотной консистенции.

Крайне невысокие показатели летальности при энзоотическом лейкозе, длительный характер течения инфекции и незначительное снижение молочной продуктивности поднимают многочисленные вопросы об актуальности борьбы с данной инфекцией, которая во многом определяется неустановленной этиологической ролью вируса BLV для человека и негативной социальной реакцией на проблему инфекции.

Лабораторная диагностика

Достоверным методом диагностики ЭЛ КРС является только серологическое исследование, при котором обнаруживают специфические антитела. До момента ее массового внедрения основным методом выявления инфицированных животных служило гематологическое исследование с помощью лейкозного ключа. В 1969 г. была доказана вирусная этиология болезни, а спустя два года впервые продемонстрирована возможность определения специфических антител в крови инфицированных животных. Серологическое исследование оказалось более чем в два раза чувствительным методом диагностики, чем гематологическое, а изначальные показатели инфицированности во многих странах достигали уровня в 20%.

Первоначально серодиагностика ЭЛ КРС была основана на использовании реакции иммунодиффузии (РИД), внедренной во многих странах с середины 1970-х годов. В тех странах, где показатель серопозитивности скотопоголовья не превышал 20% (Дания, Великобритания, Нидерланды, Ирландия), была проведена единовременная замена инфицированных животных, что позволило относительно быстро добиться их благополучия. В других странах, где первоначально определили высокий показатель серопозитивности (ФРГ, СССР, Бельгия, США, Канада), оздоровление поголовья приняло более длительный, многолетний характер, на что было дополнительно потрачено более 40 млн евро в период 1993-2009 годов. В результате оздоровительных мероприятий большинство таких стран достигло уровня неблагополучия поголовья, близкого к нулевому значению (<0,2%), за исключением США, где этот показатель до сих пор считается высоким.

С конца прошлого века в лабораторной диагностике ЭЛ КРС начали использовать иммуноферментный анализ. Благодаря своей более высокой чувствительности по сравнению с РИД (по некоторым данным – 97,2% и 79,7% соответственно), в ИФА стало возможным исследовать сборные пробы, допуская обнаружение антител не только в сыворотке крови, но и в молоке. Кроме того, этот метод позволяет выявлять инфицированных животных значительно раньше, чем с помощью РИД (спустя 2-3 недели п. и. по сравнению с 7-8 неделями п. и. в реакции иммунодиффузии). Наиболее современный метод диагностики

основан на идентификации вирусного генома в ПЦР, что позволяет выявлять инфицированных животных в наиболее ранние сроки (спустя 5-7 дней п. и.).

Меры профилактики и борьбы

Основой борьбы с лейкозом крупного рогатого скота является своевременное выявление серопозитивных животных в стаде. Основными методами их обнаружения в Республике Беларусь, так же как и во всем мире, являются РИД и ИФА, допускается использование ПЦР. Первая из них широко использовалась с конца 1980-х годов, и нормативными документами до середины 1990-х гг. предусматривалось исследование неблагополучного поголовья крупного рогатого скота четырежды в год. При этом действовавшей на тот момент инструкцией по борьбе с лейкозом крупного рогатого скота допускалось изолированное содержание серопозитивных животных в стаде с целью постепенного оздоровления поголовья в тех хозяйствах, где обнаруживали высокий уровень инфицированности (10-30%). По мере достижения благополучия по ЭЛ КРС по стране кратность исследования была снижена до одного в течение двух лет, но само стадо признавалось благополучным лишь при получении двух подряд отрицательных исследований, сделанных с интервалом в 4 месяца. Новыми нормативными документами содержание инфицированных животных в стаде не допускается, и они подлежат удалению в течение 7 суток. По мере внедрения иммуноферментного анализа, стало возможным исследование сборных проб сывороток крови и молока, что в значительной степени удешевило диагностические мероприятия. Однако реакция иммунодиффузии продолжает использоваться для диагностики ЭЛ КРС, в основном с целью исследования крупного рогатого скота частного сектора.

В основе ликвидации энзоотического лейкоза лежит проведение серологических исследований молочного поголовья, периодичность которого определяется его благополучием. Серопозитивные животные считаются инфицированными и подлежат удалению из стада.

При энзоотическом лейкозе отмечают нестерильный иммунитет, при котором специфические антитела не способны элиминировать вирус из организма животного. По этой же причине до сих пор отсутствуют биологические препараты для специфической профилактики инфекции, хотя и предпринимаются попытки их создания. В частности, в Российской Федерации проводятся исследования по возможности разработки вакцины с использованием вируса осповакцины в качестве вектора генов вируса BLV. Аналогичным образом не разработано лечение при данной болезни.

ВИРУС ИНФЕКЦИОННОЙ АНЕМИИ ЛОШАДЕЙ

Инфекционная анемия (ИНАН) лошадей – хронически протекающая вирусная инфекционная болезнь однокопытных животных, главным образом лошадей, которая характеризуется развитием гемолитической анемии, рециди-

вирующей или постоянной лихорадкой, нарушением сердечно-сосудистой системы, истощением животного и сопровождается состоянием гемосидероза внутренних органов.

Таксономическое положение вируса

ИНАН лошадей вызывается вирусом, относящимся к семейству *Retroviridae*, подсемейство *Orthoretrovirinae*. Возбудитель болезни - вирус EIAV (*Equine Infectious Anemia Virus*) - отнесен к роду *Lentivirus*. В настоящее время известно не менее пяти групп лентивирусов в зависимости от вида поражаемых ими животных: лентивирусы лошадей, мелкого рогатого скота, кошек, крупного рогатого скота и приматов. Первые две группы лентивирусов характеризуются макрофаготропностью, то есть основными клетками-мишенями для них являются макрофаги. Остальные лентивирусы отличаются лимфотропностью и вызывают развитие у инфицированного животного иммунодефицитного состояния. К последней группе лентивирусов из числа вышеперечисленных принадлежит вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий у человека развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Как и все ретровирусы, для вируса EIAV характерна интеграция в геном клетки и его дальнейшее существование в виде провируса, хотя небольшое количество свободной экстрахромосомной провирусной ДНК сохраняется в ядре. В среднем, до десяти провирусных геномных копий интегрируется в геном клетки-хозяина, которой является макрофаг. Среди лентивирусов EIAV уникален тем, что, несмотря на быструю репликацию вируса и антигенную вариацию возбудителя, у большинства животных развивается болезнь хронического течения, которая характеризуется чередованием клинических периодов с пиками виремии и лихорадки и относительно длительных бессимптомных периодов инфекции. В большинстве же других лентивирусных инфекций, таких как ВИЧ-инфекция человека или ретровирусных инфекций коз и овец, развиваются прогрессирующие болезни, приводящие к гибели хозяина после нескольких месяцев или лет.

Геном, морфология и структура вируса

Вирус EIAV содержит самую короткую из всех известных лентивирусов нуклеиновую кислоту, состоящую из 8,2 тыс оснований. Вирусный геном включает стандартный для всех ретровирусов набор трех репликативных генов (*gag*, *pol* и *env*), в дополнение к которым имеются три открытые рамки считывания, кодирующих белки Tat и Rev, обычно также присутствующие у других лентивирусов, а также белок S2. Три репликативных гена вируса EIAV последовательно кодируют внутренние белки капсида, фермент обратную полимеразу и поверхностные суперкапсидные гликопротеины. Филогенетические анализы указывают на то, что EIAV наиболее тесно связан с лентивирусами копытных животных (вирус висны-маеди овец, вирусом артрита-энцефалита коз и вирусом иммунодефицита коров) и в равной степени генетически отличаются с вирусами иммунодефицита человека и обезьян.

Вирусная частица представляет собой нуклеокапсид, построенный по спиральному типу из белков р26, являющийся продуктом трансляции с гена *gag*. Также продуктами транскрипции этого гена является матричный белок р15, РНК-связывающие нуклеокапсидные протеины р11 и р9. Внутренний белок р26 характеризуется очень высоким консерватизмом, низкими показателями антигенной вариации и в очень большой степени идентичен капсидному белку вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Белок р26 стимулирует формирование преципитирующих антител – именно в отношении его разработаны диагностические тесты (РИД и ИФА). Тем не менее, ввиду его внутреннего расположения в вирусной частице, эффективность иммунного ответа у инфицированного животного крайне низка, что обуславливает формирование нестерильного иммунитета при данной болезни с одновременным наличием в организме вируса и антител к нему.

Наружная суперкапсидная оболочка имеет клеточное происхождение и имеет вирусоспецифические выступы, образованные гликопротеинами gp45, который погружен в толщу матричного слоя, и gp90, который формирует булавовидные выступы. Оба из них являются продуктами транскрипции гена *env*, и в отношении которых направлен основной иммунный ответ. Наибольшей эффективностью действия характеризуются антитела, вырабатываемые в отношении этих поверхностных суперкапсидных гликопротеинов вируса, которые присутствуют в 10-100 раз больших титрах в сравнении с антителами к внутреннему белку р26. В связи с тем, что кодирующие их гены находятся в конечном участке генома, а также с невысокой стабильностью работы вирусной полимеразы, в ходе транскрипции возникает большое число случайных ошибок, что в конечном итоге обеспечивает высокую изменчивость этих гликопротеинов. В частности, мутационный потенциал генома вируса оценивается очень высоким показателем (1×10^{-2} замен/сайт/год), а при детальном изучении антигенного профиля вируса ИНАН в организме инфицированной лошади установлено, что в течение 6-8 месяцев инфекционного процесса антигенная изменчивость вируса может достигать 2-3%, что выходит за пределы его распознаваемости специфическими антителами. Высокая гетерогенность наружных антигенов является одной из возможных причин рецидивирующего характера болезни.

Клеткой-мишенью для персистентного инфицирования и интеграции являются исключительно клетки моноцит/макрофагальной линии, и нет никаких доказательств заражения лимфоцитов, как это наблюдается у некоторых других лентивирусов.

Экология и географическая распространенность вируса

Болезнь впервые была описана во Франции в 1843 году, а с 1903 года получила название «болотная лихорадка». Год спустя для нее была доказана вирусная этиология. Таким образом, ИНАН стала первой инфекцией животных с подтвержденной вирусной причиной возникновения. Вирус EIAV обладает патогенностью в отношении непарнокопытных животных семейства лошадиных

(*Equidae*) с различной видовой чувствительностью: наиболее восприимчивы к его действию лошади и пони (*Equus caballus*); ослы (*Equus asinus*) и мулы (*Equus caballus* × *Equus asinus*) более устойчивы к вирусу ИНАН, а инфекция у этих животных протекает в хронической или субклинической форме. Как установлено, причиной этого является невысокая вирусная нагрузка в крови у инфицированных ослов и мулов в сравнении с лошадьми (в 10 тысяч раз меньше), не превышающая патогенетического порога в $10^7 - 10^8$ вирусных геномных копий РНК на 1 мл периферической крови.

Болезнь была очень широко распространена в популяции лошадей на протяжении почти всего XX века с высокой инцидентностью во время Первой и Второй мировых войн. К началу 1970-х годов средняя инфицированность всего поголовья лошадей в мире составляла 3,9%. В 1970 году ученым Лероем Коггинсом (Leroy Coggins) была предложена реакция иммунодиффузии (РИД) для диагностики инфекции, которая стала стандартным диагностическим тестом в 1974 году. Учитывая высокую диагностическую значимость РИД, эта реакция применительно в диагностике ИНАН получила собственное название Коггинс-тест или тест Коггинса. Использование данной реакции позволило во всем мире в значительной степени снизить инфицированность лошадей до показателя 0,6%. Например, в США в период с 1972 по 1984 год количество РИД-положительных животных уменьшилось с 3,9% до 0,38%. В 2006 году сообщалось о 188 положительных тестов из почти двух миллионов испытуемых образцов (<0,01%). Во Франции в период с 1988 по 1992 год было выявлено всего 11 случаев заболевания. В 1993 и 1994 годах в общей сложности 59 животных из 17 стад были серопозитивными. Вспышка на юге Франции выявила наличие 23 сероположительных животных среди 60 лошадей в стаде. Во Франции, как и в других странах, большинство лошадей никогда не исследуются на наличие антител к EIAV. Фактически, только 12 тыс из 350 тыс лошадей ежегодно подвергаются исследованию), поэтому инфицированные бессимптомные носители могут быть источником новых инфекций.

В настоящее время около 23% стран в мире являются энзоотичными по этой болезни. Наиболее пораженным остается регион Центральной и Южной Америки, где по общим оценкам до половины поголовья лошадей инфицировано вирусом, особенно среди нерегулируемых человеком стад.

Заражение животных вирусом ИНАН может иметь естественную и ятрогенную (врачебную) природу. В первом случае наиболее часто заражение имеет трансмиссивный характер с участием кровососущих насекомых. При изучении трансмиссивного механизма заражения установлено, что вирус сохраняет свою инфекционность только в непоглощенном в пищеварительный тракт насекомого состоянии, то есть, находясь на поверхности его ротового аппарата. Сохранность же вируса в таком виде редко превышает 30 минут после укуса. Наиболее часто вирус распространяется от животного к животному слепнями семейства *Tabanidae*, что обусловлено их грубым ротовым аппаратом, вследствие чего их укусы являются очень болезненными для животных (рисунок 16). По этой причине лошади быстро спугивают кусающих их слепней в отличие от мелких

кровососущих насекомых, успевающих завершить свое кровопоглощение. Учитывая экологию слепней и предельную дальность их полета, заражение лошадей наблюдается только при близком их выпасе (не более 100 метров) вблизи водоемов, в связи с чем инфекция раньше имела другое название – «болотная лихорадка». Также доказана возможность внутриутробного заражения и при спаривании, однако вероятность их несравненно ниже, чем при трансмиссивном заражении с участием кровососущих насекомых.



Рисунок 16 – Лошадиный слепень *Tabanus laticeps*

Основным вектором передачи вируса являются кровососущие слепни семейства *tabanidae*, так как анатомия их ротового аппарата (справа) позволяет сохранять вирусу на его поверхности в течение 30 минут.

(Фото с сайта <http://www.biodiversity.ubc.ca/>)

Ятрогенное заражение наблюдается при различных ветеринарных операциях и манипуляциях, связанных с хирургическим вмешательством с применением контаминированного инструментария, а также возможна прямая передача вируса обслуживающим персоналом. Инфицированная лошадь выделяет вирус в количестве более 100 тысяч инфекционных доз в одной капле крови, которая может сохраняться на непокрытой перчатке кисти руки длительное время. При попадании же на объекты внешней среды на открытом воздухе выживаемость вируса не высока: до 90% вируса гибнет спустя 1 минуту, и только 10% сохраняется более 10 минут. В просвете инъекционной иглы, где высыхание влаги происходит очень медленно ввиду ее большей герметичности, вирус сохраняет свою инфекционность до 96 часов. Иллюстрацией возможного врачебного участия в распространении вируса EIAV может служить уникальная по продолжительности и источнику возникновения вспышки ИНАН в Ирландии 15 июня 2006 года, которая до этого момента считалась благополучной. В тече-

ние следующих 6 месяцев, до 10 декабря 2006 года, было выявлено в общей сложности 38 случаев болезни, включая один случай в Северной Ирландии. Предполагается, что причиной ее возникновения стало применение гипериммунных сывороток для лечения и профилактики у жеребят инфекции, вызванной *Rhodococcus equi*. В этой стране, как и во многих регионах мира, неблагополучных по родококковой инфекции, широко практикуется введение жеребят при рождении 1 литра плазмы, с последующим повторением спустя 30-45 дней. Коммерчески доступная плазма у лошадей всегда происходит из благополучных по всем инфекциям стад, однако по причине ее дороговизны владелец конюшни привез биопрепарат из неблагополучной по инфекционной анемии Италии, получив его от взрослых убойных лошадей. Несмотря на то, что четко подтвердить ятрогенное заражение вирусом не удалось, появление ИНАН в благополучной Ирландии в 2006 году часто связывают с антропогенным фактором.

Патогенные свойства вируса

Вирус EIAV является макрофаготропным, то есть первичной клеткой мишенью для него служит макрофаг. В нем возбудитель может не только репродуцироваться с образованием нового поколения вирусов, но и длительно персистировать в виде латентной клеточной инфекции без вирусовыделения. Вторичной клеткой-мишенью для вируса EIAV служат эритроциты периферической крови, где возбудитель активно реплицируется и генерирует многочисленную вирусную популяцию. Уникальной особенностью макрофагальной стадии репликации вируса является то, что инфицированные моноциты периферической крови не поддерживают активную репликацию возбудителя и, следовательно, не распознаются иммунной системой. В таком виде вирусы активно десиминируют по организму в составе инфицированного моноцита, который в последующем фиксируется во внутренних органах: главным образом, печени, селезенке, лимфоузлах и почках. Такое явление, способствующее распространению вируса по организму по причине неспособности компонентов иммунной системой распознавать инфицированные клетки, в вирусологии получило название «феномен троянского коня».

В отличие от макрофагов, инфицированные эритроциты поддерживают только продуктивную инфекцию вируса, распознаются иммунной системой и активно подвергаются иммунной атаке. При ИНАН лошадей отмечают значительную тромбоцитопению, что является наиболее ранним признаком развития клинической стадии инфекции. Однако, как было установлено, вирус не способен к репродукции ни в одной из форм кровяных пластинок, а значительное и раннее снижение их количества вызвано угнетением созревания клеток-предшественников тромбоцитов в связи с синтезом инфицированными макрофагами ингибиторов мегакариоцитогенеза.

Патогенез ИНАН определяется в значительной степени особенностями репликации вируса в организме, а развитие клинических признаков связано с ее этапами. После первичного попадания вируса в организм лошади возбудитель

первоначально инфицирует моноциты периферической крови. Обычно макрофагальная стадия репликации вируса составляет около 3 недель, в течение которых возбудитель активно распространяется по организму, чему способствует упомянутый выше «феномен троянского коня». После фиксации макрофага во внутренних органах начинается активная репродукция вируса с последующим его выделением в кровь. Обычно начало вирусемии совпадает с развитием у инфицированной лошади лихорадочного состояния. Считается, что «патогенетическим порогом» появления первых клинических признаков болезни является присутствие вирусного генетического материала в количестве 10^7 – 10^8 вирусных геномных копий РНК на 1 мл периферической крови. Вирусемическое состояние способствует инфицированию вторичных клеток-мишеней – эритроцитов. Обычно активная эритроцитарная стадия инфекции составляет не более месяца и снижается по мере выработки гуморального иммунитета, требующего около 2 месяцев от начала инфицирования. После этого эритроциты подвергаются атаке со стороны компонентов иммунной системы, что приводит к их разрушению и выделению гемоглобина в кровь. Итогом данного процесса является развитие гемолитической анемии с переработкой больших количеств гемоглобина в hemosiderin и массовым отложением последнего во внутренних органах. Обычно снижение эритроцитарной репликации вируса сопровождается снижением вирусной нагрузки в крови (до 10^3 геномных копий/мл крови), уменьшением интенсивности клинических признаков и переходом болезни в этап ремиссии. Одновременно с этим остаточное количество вируса вторично инфицирует моноциты периферической крови, что обеспечивает сохранение вируса в организме лошади с возможностью последующего повторного обострения инфекции (рисунок 17).



Рисунок 17 – Схема патогенеза инфекционной анемии лошадей

Обычно рецидивы болезни связаны с любым стрессовым воздействием на организм лошади, либо могут инициироваться самостоятельно, и следующие периоды обострения менее продолжительны по времени (до 4 недель) в связи с постоянным наличием антител в крови. Бессимптомный же период инфекции может продолжаться до одного года.

Первичной клеткой мишенью для вируса EIAV является макрофаг, репродукция в котором приводит к выделению новой вирусной генерации в кровь. В случае достижения патогенетического порога (107-108 геномных копий в 1 мл крови), у животного период вирусемии сопровождается лихорадкой. Вирусемия способствует инфицированию эритроцитов – вторичной клетки-мишени. Репродукция вируса в нем приводит к резкому повышению вирусной нагрузки. Через 2 месяца после инфицирования в крови появляются антитела, которые атакуют инфицированные эритроциты, что приводит к гемолитической анемии. Этот период инфекционного процесса сопровождается ремиссией болезни, однако не элиминирует вирус из макрофагов.

Общая характеристика болезни

Инкубационный период при инфекционной анемии в среднем значении составляет 10-30 дней, хотя в отдельных случаях может удлиняться до 2-3 месяцев. Обычно первыми клиническими признаками болезни являются лихорадка, слабость и угнетение. Температура тела на протяжении всего времени болезни остается высокой и только в отдельные дни опускается близко к норме. В дальнейшем отмечают расстройство деятельности сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся изменением картины крови.

Ослабление сердечной деятельности имеет постепенную прогрессию и включает в себя учащение пульса до 100 и больше в минуту, усиление сердечного толчка, уменьшение артериального давления. По мере развития болезни слизистые оболочки глаз, носа, рта, а у кобыл и влагалища становятся анемичными: на них часто появляются множественные точечные кровоизлияния. Особенно характерны кровоизлияния на третьем веке и на слизистой оболочке возле уздечки языка.

Ослабление сердечной деятельности вызывает у лошадей застойные отеки в области живота, препуция, конечностей. При движении появляется сильная одышка и сердцебиение, походка становится шаткой. Больные лошади мало двигаются и стоят с низко опущенной головой.

Острое течение болезни в последующем сопровождается развитием анемии. Наиболее ранним признаком изменения в составе крови является тромбоцитопения (8-15 клеток на 3000 эритроцитов при норме 40-60 тромбоцитов). Количество эритроцитов также снижается до показателя 2-3 и даже 1 млн в 1 мм³ крови. Кровь становится более прозрачной, плохо свертывается. Количество гемоглобина уменьшается до 20-30%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ускорена: 70-80 делений в первые пятнадцать минут.

Обычно продолжительность острой фазы болезни составляет от 3 до 15 дней, и по мере выработки гуморального иммунного ответа инфекционный процесс переходит в стадию ремиссии. В дальнейшем инфекция приобретает подострое и хроническое течение с периодическими рецидивами. Дальнейшие короткие фазы обострения длительностью до 3-5 дней характеризуются признаками, аналогичными таковым первичной острой стадии, и разделены между собой относительно длительными (от 2 недель до нескольких месяцев) бессимптомными периодами.

Лабораторная диагностика

Диагностика ИНАН лошадей основана на клиническом наблюдении за больными животными с подтверждением клинического диагноза одним из лабораторных методов. Основным методом выявления инфицированных животных остается *серодиагностика*. Из их числа с начала 1970-х годов традиционно использовался Коггинс-тест (РИД), до сих пор остающийся «золотым стандартом» диагностики ИНАН лошадей. При исследовании лошадей Коггинс-тестом следует принимать во внимание возможность диагностических ошибок в некоторых случаях. Во-первых, антитела к вирусу EIAV обнаруживаются в реакции только спустя полтора месяца после инфицирования; во-вторых, в случаях обострения болезни активно реплицирующийся вирус EIAV связывает в большом количестве присутствующие в крови антитела, что приводит к получению ложноотрицательного результата; в-третьих, материнские антитела у жеребят выявляются в реакции как минимум в течение 4-6 месяцев, что приводит к получению ложноположительного результата.

В последующем с середины 1980-х годов реакция иммунодиффузии дополнилась более чувствительным иммуноферментным анализом. Однако, принимая во внимание возможность получения ложноположительных результатов в ИФА, во многих странах мира предусмотрена необходимость подтверждения положительного его результата Коггинс-тестом; отрицательный же результат иммуноферментного анализа позволяет считать животное неинфицированным. Современным и недавно внедренным в практику является метод диагностики инфекции с помощью ПЦР, при помощи которой идентифицируют вирусный геном в пробах крови лошадей и мулов. Особую актуальность он приобретает при диагностике болезни у молодняка и лошадей в ранний период инфекции при отсутствии серологических изменений в сыворотке крови.

Меры профилактики и борьбы

В основе профилактики возникновения инфекционной анемии лошадей лежат организационные мероприятия, направленные на недопущение завоза больных животных на территорию Республики Беларусь, а также выявление инфицированных животных внутри страны. Согласно им, все импортируемые лошади подлежат карантинированию и обследованию на ИНАН в стране поставщика в порядке и методами, предусмотренными ветеринарными требованиями при импорте лошадей в Республику Беларусь.

Всех экспортируемых лошадей для племенных, пользовательских и убойных целей также помещают в карантин на 30 суток, животных подвергают клиническому осмотру и исследуют сыворотку крови лабораторным методом. Аналогичным образом поступают с животными при обмене между организациями внутри республики, а также лошадьми, поступающими в организации биологической промышленности. Во многих странах предусмотрены строгие мероприятия в отношении инфицированных лошадей, предусматривающих их эвтаназию (вынужденный убой) или пожизненное карантинирование реагирующих животных с обязательной их визуальной маркировкой в виде особого тавра или клейма, запретом их перемещения и совместного выпаса с другими лошадьми ближе 200 метров. Эффективные средства терапии и специфической профилактики при ИНАН лошадей не разработаны. Неоднократно предпринимались попытки изготовления вакцины для профилактики инфекции, однако до сих пор ни одна из них не признана действенной.

ВИРУС АРТРИТА-ЭНЦЕФАЛИТА КОЗ

Артрит-энцефалит коз (АЭК) – это симптомокомплекс, представляющий собой клиническое проявление лентивирусной инфекции животного, который характеризуется развитием демиелинизирующего энцефалита, прогрессирующего артрита и интерстициальной пневмонии. Болезнь, известная также как лейкоэнцефаломиелит-артрит коз.

Таксономическое положение вируса

Возбудителем артрит-энцефалита коз является вирус из семейства *Retroviridae*, называемый как CAEV (*Caprine Arthritis-Encephalitis Virus*). Этот вирус относится к роду *Lentivirus* и имеет очень близкое родство с другим, сходным по биологическим свойствам возбудителем подобной болезни у овец – вирусом висна-маеди овец MVV (*Maedi visna virus*). Учитывая их тесное эволюционное и генетическое родство, часто их объединяют в единую группу лентивирусов мелких жвачных животных (SRLV – *small ruminant lentiviruses*). Как считается, вся совокупность лентивирусов мелких жвачных представляет собой единый генетический континуум. Видовой барьер между этими представителями оказался условным, и они обладают способностью инфицировать как овец, так и коз. Доказательства генетической общности лентивирусов мелких жвачных животных отражаются в их филогенетическом древе, в котором они группируются не в соответствии с видом животных, из которых изолируются, а формируют генетическое дерево непрерывного характера, включая рекомбинантные изоляты.

До настоящего времени лентивирусы мелких жвачных животных разделены на пять генотипов вирусов (А-Е) на основе анализа участка генома *gag-pol* протяженностью 1,8 тыс. нуклеотидов. Генотип А в основном объединяет изоляты возбудителя висна-маеди овечьего происхождения. Прототипом генотипа В являются вирусы артрит-энцефалита коз. Генетически изолированные штам-

мы, выделенные от коз в Норвегии, формируют генотип С, а генетические изоляты из Швейцарии и Испании объединяются в генотип D. Lentивирусы мелких жвачных животных генотипа E образуют самую изолированную генетическую группу, происходящую от коз из Северной Италии и Сардинии. В качестве исключения генотип E рассматривается в качестве видоспецифичного для коз вируса. Генотипы А, В и E подразделяются далее на подтипы: А1-А15, В1-В3 и Е1-Е2. В дополнение к лентивирусам мелких жвачных животных и вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), у животных были изолированы другие лентивирусы: вирус иммунодефицита кошек, вирус иммунодефицита крупного рогатого скота, вирус инфекционной анемии лошадей, вирус иммунодефицита обезьян и вирус болезни Джембрана.

Геном, морфология и структура вируса

Лентивирусы мелких жвачных животных представляют собой сложноорганизованные вирусные частицы с капсидом спиральной симметрии, средний размер составляет от 110 до 140 нм. Как и другие ретровирусы, лентивирусы мелких жвачных животных содержат РНК позитивной полярности, которые копируют свои геномы в комплементарную нить ДНК, которая затем встраивается в геном клетки. Вирион содержит две копии РНК. Гены, кодирующие вирусные белки, организованы в трех основных областях генома: генах *gag* (групповой специфический антиген), *pol* (полимераза) и *env* (суперкапсидные белки). Геном также кодирует вспомогательные гены, такие как *vpr*, *rev* и *vif*, которые связаны с неструктурными белками с регуляторными и вспомогательными функциями. В отличие от лентивируса приматов, лентивирусы мелких жвачных животных также содержат некодирующую последовательность, называемую LTR (длинный концевой повтор), расположенный на каждой конечности генома (рисунок 18).

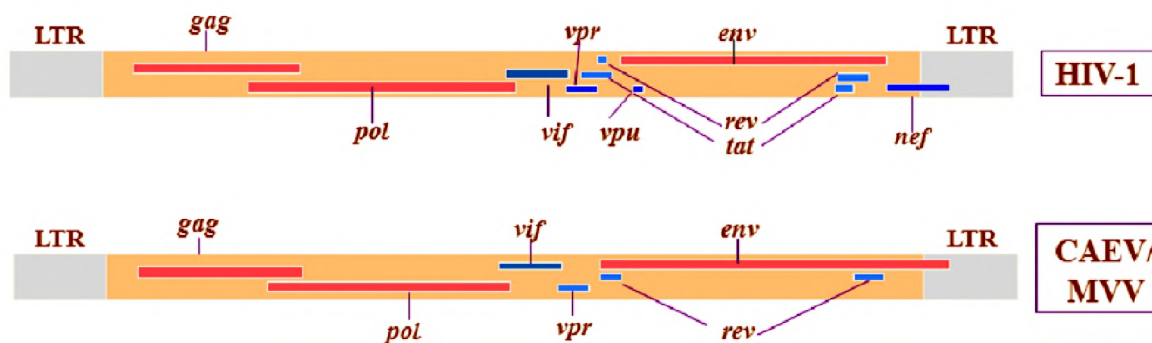


Рисунок 18 – Организация геном ВИЧ-1 и CAEV/MVV-лентивирусов

Оба генома имеют длинные концевые повторы (LTR) на 5' - и 3'-концах, а также присущие всем ретровирусам репликативные гены: *gag*, *pol* и *env*. У лентивирусов мелких жвачных животных имеют только три открытых рамки считывания (*vif*, *vpr* и *rev*).

(Источник: Juliano Cezar Minardi da Cruz, et al., 2013)

Наиболее яркой особенностью лентивирусов является исключительно высокая гетерогенность их популяции. Степень их генетического разнообразия определяется двумя механизмами: мутацией и рекомбинацией. Фермент обратная транскриптаза (ОТ), кодируемый геном *pol*, необходим для превращения вирусной РНК в ДНК. Большинство ретровирусных мутаций происходят на стадии обратной транскрипции по причине отсутствия коррекционной активности обратной транскриптазы.

Вставки и делеции в геноме лентивируса также являются частыми событиями из-за высоких темпов репликации вируса. Рекомбинация является еще одним дополнительным механизмом, способствующим увеличению генетического разнообразия лентивирусов. Наиболее часто она происходит в участке генома, где располагается ген *env*.

В целом, у многих лентивирусов, включая вирус иммунодефицита человека и инфекционной анемии лошадей, совокупность этих генетических изменений приводит к крайне высокой гетерогенности вирусной популяции как в виросфере, так и в инфицированном организме, что значительно минимизирует активность иммунного ответа. В организме козы может наблюдаться уникальное явление генетической гетерогенности вируса, выражающегося в отличиях вируса, циркулирующего в крови и выделяемого с молозивом. Это обусловлено разной степенью мутаций в клонах патогена, находящихся в различных участках тела.

Экология и географическая распространенность вируса

Лентивирусы характеризуются самым узким спектром патогенности из всех ретровирусов, сохраняя присущую им с древности видоспецифичность. Исключением является только ВИЧ, который инфицирует не только человека, но и шимпанзе, и лентивирусы мелких жвачных животных, которые инфицируют одновременно овец и коз.

Отсутствие эффективного видового барьера является главной причиной того, что лентивирусы мелких жвачных животных формируют единый генетический континуум. Так, у инфицированных несколькими типами лентивирусов мелких жвачных животных обнаруживают вирусные химеры. Случаи инфицирования диких животных также способствуют генетическому разнообразию патогена.

Лентивирусы мелких жвачных животных широко распространены среди домашних коз и овец во всем мире за исключением островных территорий (Исландия, Австралия, Новая Зеландия). Глобальное число инфицированных овец и коз оценивается в несколько миллионов. Средняя инфицированность коз в Северной Америке и Европе колеблется в пределах от 30% до 80%, что значительно выше частоты зараженности в Африке и Южной Америке, не превышающей 10 процентов.

В Швейцарии, по результатам массовых серологических исследований, проведенных в начале 1980-х годов, показатель инфицированности составил 83%. С целью снижения неблагополучия швейцарского поголовья коз, была

инициирована жесткая программа ликвидации. Она предусматривала ежегодное исследование всего поголовья, убой инфицированных коз, карантинные ограничения при наличии хотя бы одного зараженного животного в стаде и их снятие только при наличии отрицательных трехкратных исследований всего поголовья. В результате реализации программы инфицированность коз к 2002 году снизилась до 1%.

Из всех типов только генотипы А и В имеют глобальное распространение, в то время как генотипы С, D и E эндемичны только для определенных регионов. Уникальным среди них является тип E, который изначально изолирован только у овец породы Рокаверано в Италии. На генетическом уровне он характеризуется дефектностью генома в гене *pol* и отсутствием вспомогательного гена *vpr*.

Особенностью разведения коз в Италии традиционно является случайное скрещивание коз местных пород с породами, завозимыми из Франции, с целью увеличения молочной продуктивности. В результате такой практики по всей Италии получил широкое распространение подтип В1. В отличие от остального поголовья коз в Италии, порода Рокаверано не подвергалась скрещиванию с другими породами, что обеспечило изолированность эволюции лентивируса в их популяции. В северо-западной Италии в начале 1960-х годов эта порода претерпела практически полное исчезновение, как результат массового исхода сельских жителей в города.

В результате масштабного снижения численности этой породы снизилась лактогенная передача вируса с одновременным снижением вирулентности вируса. Аналогичная ситуация обнаружена в отношении другой породы Сарда, в популяции которой был также обнаружен генотип E. Эта порода, разводимая в Сардинии, считается одной из древних и была завезена во время Средиземноморской колонизации из ближнего Востока. Козы породы Сарда также не подвергались случайному скрещиванию с импортируемыми европейскими породами.

Более высокая инфицированность (около 50%) коз породы Сарда лентивирусом генотипа E и значительное генетическое различие (16%) от штаммов вируса, циркулирующих в популяции породы Рокаверано, указывает на длительную (около 10 тысяч лет) самостоятельную эволюцию лентивирусов этого генотипа (рисунок 19).

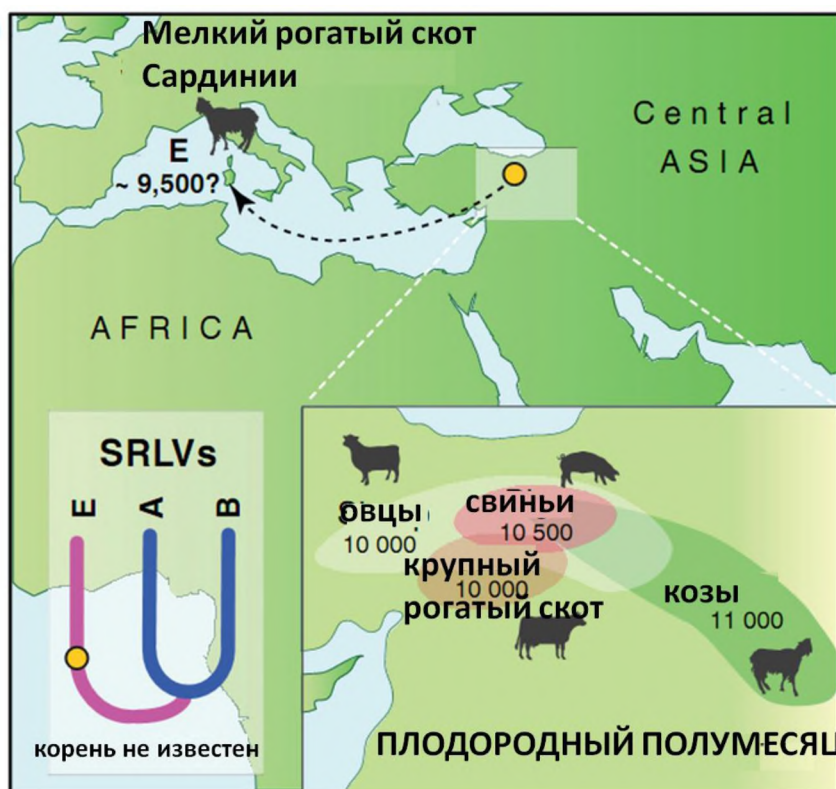


Рисунок 19 – Макроэволюция лентивируса мелких жвачных (генотип Е вируса SRLV)

Возможная оценка времени происхождения лентивирусов мелких жвачных основана на генетической обособленности генотипа Е, который циркулирует у мелкого рогатого скота на острове Сардинии, никогда не подвергавшегося скрещиванию с другими породами. Животные породы Сарда попали на остров Сардиния около 9,5 тысяч лет назад из Плодородного полумесяца сразу после одомашнивания. (Источник: Robert J. Gifford, 2011)

Лентивирусы мелких жвачных животных обычно передаются от матери к потомству через инфицированные моноциты в молоке или молозиве. В большинстве случаев передача лентивирусов в популяции овец и коз происходит при приеме молозива, содержащего возбудитель. В США было обнаружено, что многие штаммы лентивирусов овец генетически гораздо ближе к лентивирусу коз CAEV. Это является следствием межвидовой передачи и адаптации CAEV к организму овец, поскольку в Соединенных Штатах Америки овцы выращиваются в основном для производства мяса, и ягнятам от овец, не дающих достаточного количества молока, часто выпаивают козье молоко. Тем не менее, эти изоляты вируса сохранили свою макрофаготропность, но при этом могут адаптироваться и к другим типам клеток *in vitro*.

Несмотря на приоритет лактогенной передачи, также возможна контактная передача, включая половой путь, что было продемонстрировано в классической эпизоотии висна-маеди в Исландии после введения инфицированных каракульских баранов. Также была доказана горизонтальная передача лентивирусов диким жвачным животным во французских Альпах на участках, исполь-

зубных для совместного выпаса домашних инфицированных коз с небольшой группой альпийских горных козлов (*Capra ibex*). Между этими животными установился тесный контакт, отмечалось даже рождение гибридных организмов, что привело к переходу лентивируса в дикую фауну.

Вирус присутствует в носовых секретах и фекалиях. Наблюдениями и практикой оздоровления стад было продемонстрировано, что значительному снижению инфицирования коз способствует снижение физического контакта между животными, и всего лишь расстояние в несколько метров успешно препятствует заражению. Среди домашних мелких жвачных только у около 30% инфицированных животных развиваются клинические признаки инфекции, хотя известны эпизоотии аналогичной болезни у овец (висна-маеди) с большим числом летальных случаев. В частности, в начале 1930-х годов опустошительная вспышка висны-маеди в Исландии привела к гибели более 100 тысяч овец и убою более полумиллиона животных. Вспышки болезни, вызванной вирулентными штаммами лентивируса, продолжали возникать в восприимчивых поговьях в разных частях земного шара. В последнее время (2006) вспышки болезни с обширными неврологическими нарушениями, обусловленные вирулентными штаммами, были обнаружены у овец центрального района Испании. В этой области насчитывается более четырех миллионов овец и около ста семидесяти тысяч коз, у которых были диагностированы многочисленные случаи неврологической формы заболеваний. Пораженные животные демонстрировали гистологические изменения, которые сходны с ранее описанными у исландских овец. В той эпизоотии спинной мозг являлся главной мишенью поражений. Кроме того, болезнь поражала как молодых, так и взрослых животных с высокой летальностью. Анализ геномов вирусов показал, что они относились к генотипу A2/A3, а культуральные свойства *in vitro* показали высокую эффективность репликации вируса в макрофагах и замедленную вирусную репликацию в фибробластоподобных клетках.

Помимо высокой распространенности инфекции во многих странах, другим серьезным препятствием ликвидации болезни является способность лентивирусов мелких жвачных животных преодолевать видовой барьер. Первое прямое доказательство межвидового перехода лентивируса между овцами и козами было получено на примере естественной передачи подтипа A4 в домашних условиях. В частности, в Швейцарии после успешно реализованной национальной программы оздоровления, принесшей значительные успехи, серопозитивные козы появились вновь. В этой стране широко практикуется совместное содержание овец и коз, поэтому в результате горизонтальной передачи вируса висна-маеди от овец козам произошло заражение. Генетические различия изолятов возбудителя от овец и коз в том случае составляли всего 1%, что значительно выше установленного порога гетерогенности неродственных между собой изолятов лентивирусов мелких жвачных (не менее 4-8%). В последующем межвидовая передача лентивирусов мелких жвачных была установлена в отношении других их типов (A3, A6, B2 и другие).

Такое событие имело место в историческом прошлом в отношении другого лентивируса – вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Считается, что ВИЧ появился у людей после множественных зоонозных переходов вируса иммунодефицита обезьян (SIV) от не человекообразных приматов в результате охоты и употребления их мяса. Этому также способствовали отлов, торговля и содержание обезьян в качестве домашних животных. В результате, повторяющийся контакт между обезьянами и людьми привел к межвидовой адаптации вируса иммунодефицита обезьян (SIV), эволюционировавшего впоследствии в ВИЧ (HIV). Независимые события зоонозной передачи лентивируса от обезьян к людям стали причиной появления двух типов вируса иммунодефицита человека: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Поскольку лентивирусы мелких жвачных животных имеют много сходств с ВИЧ, считается, что вирус артрита-энцефалита коз (CAEV), вероятно, появился после переноса близкородственного вируса висна-маеди овец MVV в недавнем прошлом.

Опасность лентивирусов мелких жвачных животных для человека остается неопределенной. Возможность видовой адаптации для организма людей объясняется тем, что во многих странах сырое козье молоко используется для производства молочных продуктов. Поскольку в естественных условиях спаивание молока от коз молодяку является основным путем передачи вируса, подобное инфицирование может иметь место в отношении людей. В частности, у ВИЧ-инфицированных людей уже сообщалось об иммунологической перекрестной реактивности между антигенами CAEV и HIV-1, что стало результатом употребления молочных продуктов с козьим молоком. У детей, употреблявших молочные продукты из козьего молока, обнаруживали сероконверсию в отношении антигена gp135 вируса CAEV. С одной стороны, патогенность лентивирусов мелких жвачных для человека маловероятна, так как в человеческих клетках отсутствует функциональный рецептор адсорбции для вируса CAEV. С другой стороны, геном вируса CAEV, введенный в клетку человека, минуя механизм взаимодействия вируса с рецептором, демонстрирует способность к репликации и образованию вирусных частиц. Учитывая состоявшуюся адаптацию вируса иммунодефицита обезьян к организму человека, частое попадание лентивирусов мелких жвачных людям может иметь теоретическую опасность адаптации.

Экспериментальная инфекция телят крупного рогатого скота вирусом CAEV показала, что патоген вызывает продуктивную, но временную инфекцию у этого вида животных. В конечном итоге, инфекция благополучно завершалась с освобождением телят от CAEV, но репликация патогена в организме крупного рогатого скота доказывает их перmissивность. В дикой фауне перmissивность доказана в отношении организма альпийского горного козла (*Capra ibex*) и европейского муфлона (*Ovis gmelini*). У снежной козы (*Oreamnos americanus*) в результате спаивания козьего молока наблюдалась летальная инфекция у четырех особей, что подтверждает не только возможность бессимптомных инфекций, но и клинических форм среди диких мелких жвачных. Увеличивающемуся контакту между дикими и домашними жвачными животными способст-

вуют многие факторы. В Бразилии местные породы коз, находящиеся под угрозой исчезновения, были инфицированы лентивирусами после внедрения экзотических пород для повышения молочной продуктивности. Во многих странах, особенно на европейском континенте, большие популяции диких копытных сосредоточены в небольших изолированных районах из-за высокой численности населения людей. Контактам дикой фауны и антропогенной среды также способствует растущее число ферм, занимающихся разведением диких жвачных животных вместе с домашними животными. Охота также косвенно увеличивает взаимодействие между популяцией диких животных и домашнего скота (рисунок 20).

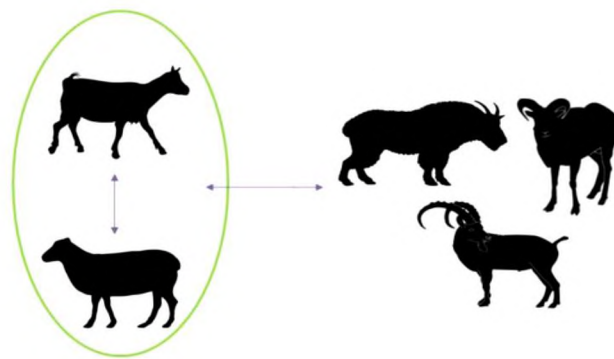


Рисунок 20 – Перекрестная передача лентивирусов среди домашних и диких жвачных животных

Вирусы CAEV и MVV вызывают естественную инфекцию у этих животных: как бессимптомного, так и клинического течения у домашних мелкого рогатого скота (слева). Экспериментальные и естественные перекрестные инфекции диких мелких жвачных животных также описаны в литературе (справа). (Источник: Juliano Cezar Minardi da Cruz, Dinesh Kumar Singh, Ali Lamara, Yahia Chebloune, 2013).

Патогенные свойства вируса

Несмотря на то, что лентивирусы мелких жвачных животных способны инфицировать разные типы клеток, основной мишенью для них являются клетки моноцит/макрофагальной линии, причем экспрессия вирусного генома зависит от степени зрелости клетки. Наиболее вероятным рецептором прикрепления является маннозный рецептор — лектин типа C, присутствующий на поверхности макрофагов и дендритных клеток, а также некоторых других клеток. Таким образом, лентивирус использует основной рецептор распознавания макрофагом маннозы, N-ацетилглюкозамина и фукозы на гликановых цепочках белков микроорганизмов.

Патология, связанная с инфекцией организма лентивирусами, обусловлена инфильтрацией внутренних органов макрофагами, содержащими вирус, с последующим развитием воспалительной реакцией. Как у овец при виснамаеди, так и у коз при артрит-энцефалите, развиваются поражения суставов или

реже – центральной нервной системы, а также возможно развитие мультисистемного поражения с вовлечением дыхательной системы, вымени, суставов и нервной системы. Большинство инфицированных животных клинической патологии не развивают в течение очень длительного времени. Считается, что переход инфекции из субклинической фазы в клиническую стадию в значительной степени контролируется генетическими факторами организма (рисунок 21), а тяжесть клинического проявления прямо коррелирует с вирусной нагрузкой в крови, что также отмечено и при инфекционной анемии лошадей.



Рисунок 21 – Схема прогрессии лентивирусных инфекций мелких жвачных

После инфицирования макрофага вирус интегрирует свою нуклеиновую кислоту в его геном. Экспрессии вирусного генома не происходит до момента дифференциации макрофага и его прикрепления во внутреннем органе. После начала репликации вируса и экспрессии вирусных белков инициируется сначала иммунный ответ, что приводит к сероконверсии животного, а затем к каскаду воспалительных реакций в пораженном органе, где присутствуют инфицированные макрофаги. Это соответствует началу патологических изменений в организме животного. Несмотря на иммунный ответ, возбудитель из организма не элиминируется, и после начала клинической патологии животное часто умирает.

(Источник: Amaia Larruskain, Begoña M. Jugo, 2013)

Влияние генетических факторов на прогрессию болезни было предположено на основании изучения эпизоотии висны-маеди в Исландии в 1930-х годах. В частности, у инфицированных бессимптомных каракульских овец никогда не возникала клиническая стадия инфекции, а их ввоз привел к очень широкому распространению вируса среди чрезвычайно восприимчивых коренных исландских пород овец. С другой стороны, некоторые стада и генетические линии проявляли более медленную прогрессию болезни. Кроме того, прогрессирование маеди было очень медленным в гибридных кроссах исландских овец и бордер-лейстерных пород. Одним из основных определяющих факторов организма является конфигурация главного комплекса гистосовместимости (МНС).

Он представляет собой полиморфный мультигенный комплекс, расположенный на 20-й хромосоме у овец и 23-й хромосоме у коз, и оказывает влияние на прогрессию инфекции. Гены МНС класса I и II кодируют рецепторные гликопротеины, которые связывают антигенные пептиды и представляют их для распознавания Т-лимфоцитам, инициируя иммунный ответ. В частности, при висна овец экспрессия МНС класса II заметно увеличивается в клетках легких, синовиальной ткани и головном мозге.

Низкая эффективность иммунного ответа при болезни, не приводящего к элиминации лентивируса из организма козы, обусловлена интернированием вируса внутрь моноцита, в результате чего патоген становится недоступным для иммунных механизмов. Кроме того, лентивирусы мелких жвачных животных могут оказывать влияние на функционирование иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки, изменяя тип индуцированных иммунных реакций. Так, вируснейтрализующие антитела к вирусу CAEV характеризуются низкой аффинностью и присутствуют в низких титрах, часто не препятствуя межклеточной диссеминации вируса. Клеточный иммунитет также существенно влияет на характер развития инфекции. В частности, в местах патологических поражений резко снижается соотношение клеток $CD4^+/CD8^+$, что сопровождается повышением количества цитотоксических Т-лимфоцитов при относительно невысоком содержании Т-хелперов. Высокая активность Т-киллеров приводит к усиленной клеточной реактивности в местах присутствия возбудителя.

Общая характеристика болезни

Клиническое проявление болезни у коз в значительной степени зависит от возраста. У молодняка патология типично связана с поражением центральной нервной системы, однако встречается значительно реже по сравнению с взрослыми животными. Взрослые козы составляют наиболее чувствительную группу, и патология у них связана с поражением опорно-двигательного аппарата. Кроме того, болезнь может принимать нетипичное проявление, связанное с поражением репродуктивной системы.

У *взрослых коз* болезнь часто проявляется в виде полиартрита. Его хроническое течение сопровождается синовитами и бурситом и является основным синдромом клинического проявления инфекции. Этот синдром иногда может возникать у молодых коз в возрасте 6-ти месяцев. Ранние симптомы включают расширение суставной капсулы и различную степень хромоты. Чаще всего поражаются запястные суставы, но поражения могут касаться других суставов (рисунок 22). Хотя течение болезни медленное, оно всегда прогрессирует. На поздних стадиях животные ходят с согнутыми передними конечностями.

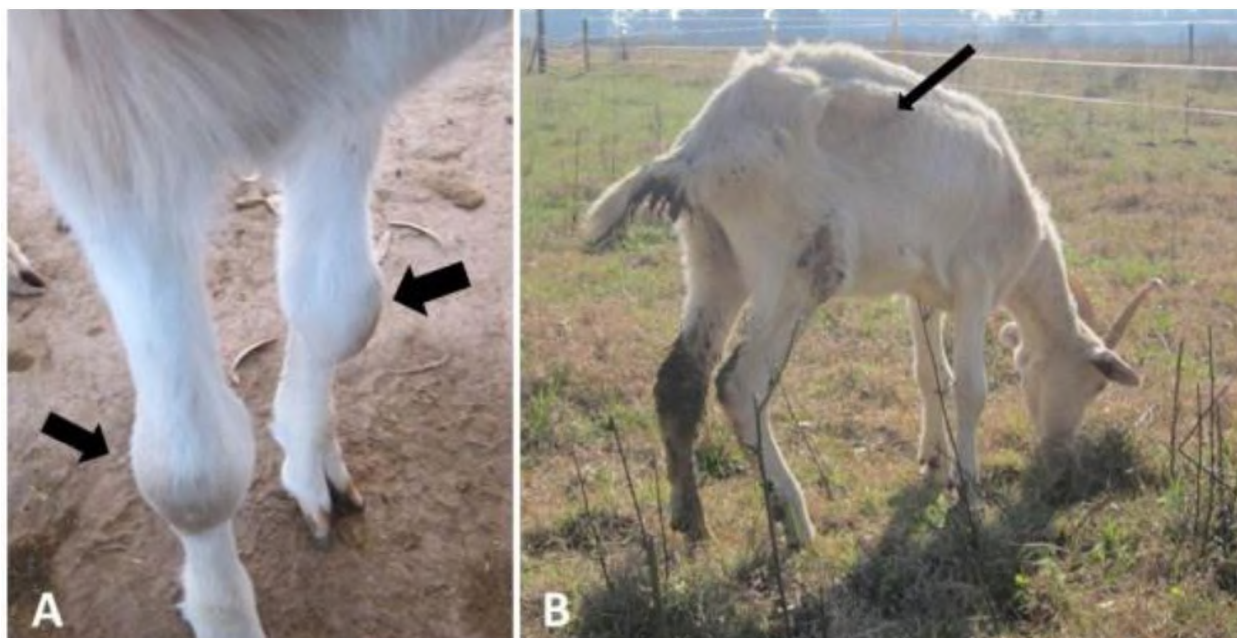


Рисунок 22 – Характерные для болезни клинические изменения

А – воспаление запястного сустава; В – кахексия.

(Источник: клиническое наблюдение Carlos Javier Panei et al, 2017)

У *молодняка* болезнь типично протекает в форме энцефаломиелита (прогрессирующего пареза) и развивается гораздо реже. Большинство случаев наблюдается у козлят в возрасте 2-6-ти месяцев, хотя этот синдром иногда развивался у более молодых козлят или взрослых коз. Первоначальные клинические признаки включают хромоту, атаксию и гиперрефлексию. Первоначально многие козлята кажутся здоровыми, продолжают нормально питаться. Признаки постепенно ухудшаются до парапареза, тетрапареза или паралича. Некоторые пораженные козлята также могут проявлять депрессию или другие неврологические признаки (наклон головы, круговые движения, слепоту, поражение лицевого нерва, дисфагию) с перемежной лихорадкой. Пораженных козлят подвергают вынужденному убою, так как в конечном итоге они все равно умирают от вторичных причин, таких как пневмония, хотя в крайне редких случаях описаны и случаи выздоровления. Неврологические признаки встречаются редко у взрослых коз, инфицированных САЕV. Эти случаи обычно характеризуются первоначально небольшими нарушениями походки, хромотой, которые прогрессируют до паралича в течение нескольких недель и месяцев. Неврологические признаки также могут наблюдаться у коз, инфицированных классическим вирусом маеди.

Нетипично болезнь может принимать другие формы. Иногда у серопозитивных коз может развиться хроническая интерстициальная пневмония и прогрессирующая одышка. Поражение вымени у овец и коз может сопровождаться хроническим индуративным маститом со снижением секреции молока. Молочная железа позже может размягчаться, и молочная продуктивность может возвращаться к нормальному показателю, но типично остается низкой.

Имеются сообщения о снижении качества молока у овец и коз из-за снижения содержания жира. В некоторых исследованиях сообщалось о снижении

рождаемости у животных, зараженных лентивирусами, а также о снижении веса новорожденных козлят.

Лабораторная диагностика

Лентивирусные инфекции коз и овец могут быть диагностированы как вирусологическими, так и серологическими методами. Генетическое разнообразие также представляет собой актуальную проблему для лабораторной диагностики этих инфекций. Отсутствие диагностических протоколов, способных обнаруживать одновременно все группы и подтипы вируса, приводит к неспособности обнаружить многие инфекции у животных.

Антитела к лентивирусам обычно обнаруживаются *серологическим методом* в различных тестах: главным образом, иммуноферментном анализе (ELISA) и реакции иммунодиффузии, в которых исследуют пробы сыворотки или молока. ИФА заменил РИД во многих лабораториях. Существует ряд серологических тестов, дифференцирующих инфекции разными генотипами вируса, поэтому используемый в конкретной лаборатории тест должен соответствовать вариантам, циркулирующим в данном регионе. Серологические тесты различаются по их чувствительности и перекрестной реактивности в отношении других генотипов. Кроме того, они могут также иметь разную чувствительность у овец и коз. Для подтверждения может быть задействован иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг) и радиоиммунопреципитация, однако эти тесты не доступны во всех лабораториях. Животные обычно становятся серопозитивными спустя месяцы после заражения через самый разный временной промежуток, а титры антител могут колебаться или периодически исчезать у некоторых животных. Дополнительным осложняющим фактором является присутствие многих субклинически инфицированных животных, либо животных, чьи клинические признаки могут быть вызваны другими причинами. В этой связи серология может иметь большую ценность при мониторинге благополучия стада, чем для диагностики клинических форм болезни.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) или *вирусовыделение* также могут быть использованы для диагностики. Эти тесты могут быть особенно полезными для диагностики инфекции до момента сероконверсии. Лентивирусы обычно связаны с клетками, и свободный вирус редко встречается в плазме или других жидкостях. У живых животных вирусы могут быть обнаружены в лейкоцитах в крови или молоке, а также в суставной жидкости у животных с артритом. Вирусные титры являются переменными и могут меняться со временем. При посмертном исследовании лентивирусы могут быть обнаружены во внутренних органах, сосудистом сплетении, вымени или синовиальной мембране, а также в альвеолярных макрофагах. Ограничения диагностики с помощью ПЦР обусловлены генетической изменчивостью между генотипами лентивирусов и низкой вирусной нагрузкой в организме. ПЦР может быть подтверждена другими генетическими методами, такими как секвенирование нуклеиновой кислоты, чтобы исключить ложные положительные результаты.

Лентивирусы выделяют на чувствительных культурах клеток путем культивирования проб периферической крови, лейкоцитов молока или внутренних органов. Изоляция вирусов выполняется редко и не всегда успешна.

Меры профилактики и борьбы

Основным путем заноса лентивируса в благополучное поголовье является введение инфицированных животных. Длительный контакт и выпаживание молока приводят к заражению других животных. При низкой инфицированности поголовья клинические формы инфекции обычно не проявляются, что создает предпосылки для дальнейшего заражения животных. В случае постановки диагноза часто рекомендуется полная депопуляция и замена всего стада. Менее драматический сценарий оздоровления основан на немедленном отделении новорожденных козлят от серопозитивных животных с последующим выпаживанием их молозива от здоровых коз, либо использованием заменителей или пастеризованного молока. Такая практика содержания коз обязательно дополняется периодическими серологическими исследованиями и неизбежным удалением инфицированных животных из стада.

Проблема полной ликвидации болезни усугубляется отсутствием биопрепаратов для профилактики и терапии. Мутагенный потенциал лентивирусов и разнообразный ассортимент эпитопов их антигена затрудняют разработку вакцин. Иммунизация вирусными клонами, генетически модифицированными вирусами или рекомбинантными плазмидами рассматривается как будущая альтернатива классической иммунизации. С другой стороны, роль антител в иммунитете остается неоднозначной. Лентивирусы индуцируют формирование относительно небольшого количества вируснейтрализующих антител. Несмотря на доказательства некоторой их защитной роли, опытные иммунизации показали ограниченную эффективность.

ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Вирусный иммунодефицит крупного рогатого скота – синдромная патология крупного рогатого скота, которая характеризуется развитием лимфоаденопатии, иммунодефицитным состоянием, истощением.

Многие стороны патогенеза и клинического проявления инфекции до сих пор изучены слабо, и связь между инфекцией вируса иммунодефицита крупного рогатого скота (ВИКРС) и клинической патологией до сих пор полностью не доказана.

Таксономическое положение вируса

Вирус иммунодефицита крупного рогатого скота (BIV – *Bovine Immunodeficiency Virus*) относится к семейству *Retroviridae* подсемейства *Orthoretrovirinae*, роду лентивирусов. Вирус демонстрирует многие сходства с другими известными лентивирусами: вирусом висна-маеди овец (MVV), артрит-энцефалита коз (CAEV), ИНАН лошадей (EIAV), вирусом *Jembrana* бантенгов (JDV), вирусом иммунодефицита кошек (FIV), вирусом иммунодефицита человека (HIV-1) и обезьян.

Вирус BIV генетически и антигенно связан с вирусом болезни *Jembrana* (JDV) — причиной острой болезни у крупного рогатого скота Бали (*Bos javanicus*), демонстрируя не очень высокий показатель идентичности в строении генома (74%), в наибольшей степени он сходен с вирусом иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1), являющимся причиной синдрома приобретенного иммунодефицита у человека.

Вирус иммунодефицита крупного рогатого скота был выделен в 1969 году в штате Луизиана у 8-летней голштинской коровы R-29 с синдромом истощения, предполагающим лейкоз, лимфоаденопатией. При экспериментальном заражении теленка была воспроизведена аналогичная патология. Возбудитель был впервые обозначен как вирус висны коров, так как вызывал сходное с этим возбудителем образование синцитиев в культуре клеток и оставался неизученным до тех пор, пока вирус иммунодефицита человека не был обнаружен в 1983 году. Затем в 1987 году было продемонстрировано, что изолят R-29 крупного рогатого скота являлся лентивирусом с поразительным сходством с вирусом ВИЧ-1. Более того, BIV имеет самую сложную геномную структуру среди всех идентифицированных лентивирусов на основании наличия нескольких регуляторных дополнительных генов, кодирующих белки, некоторые из которых участвуют в регуляции экспрессии генома вируса.

Благодаря доброй воле первооткрывателей, изолят R-29 с момента выделения был в открытом доступе и многократно пассирован в разных культурах клеток, в том числе на перевиваемых линиях клеток плотоядных. По этой причине некоторыми учеными он считается контаминированным вирусом диареи со сниженной вирулентностью, что не дает возможности объективно судить о его патогенном действии. По этой причине позднее было выделено два дополнительных штамма BIV, называемых FL491 и FL112, от коров в штате Флорида

со сниженной продуктивностью и лейкоцитозом. Туши этих коров были забраны по причине явно увеличенных лимфоузлов. Их идентичность с оригинальным изолятом составляет 92,6-93,6% по нуклеотидной последовательности. Тем не менее современные представления по биологии вируса ВІV до сих пор базируются на исследованиях оригинального изолята ВІV R-29.

Геном, морфология и структура вируса

Вирусы иммунодефицита крупного рогатого скота и человека имеют сходную морфологию и вирионы сопоставимого размера 120-130 нм. Двуслойная наружная вирусная оболочка (суперкапсид) состоит из поверхностных белков gp100 и трансмембранного гликопротеина gp45, окружая типичный для лентивирусов капсид конической формы (рисунок 23).

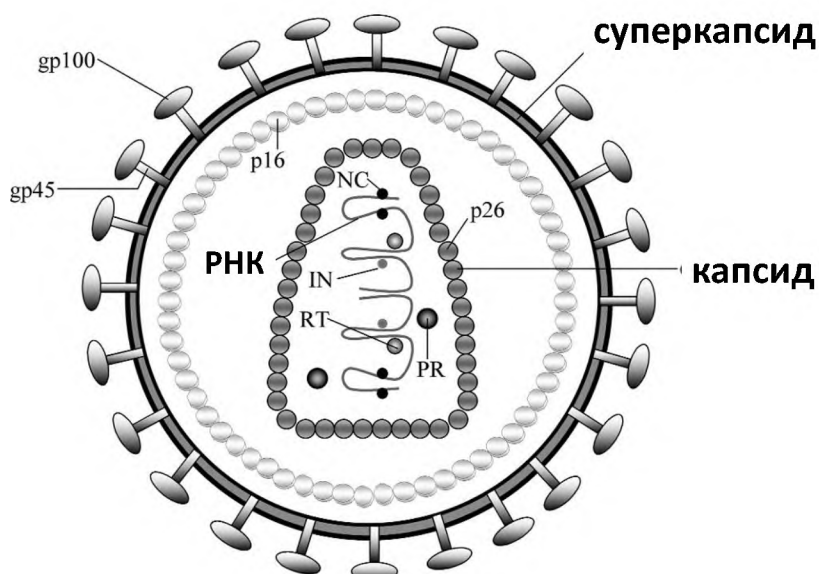


Рисунок 23 – Схематическое изображение строения вириона ВИКРС
(Источник: Marie-Claude St-Louis, Mihaela Cojocariu and Denis Archambault, 2004)

Линейный геном ВІV содержит 8960 пар оснований в форме провирусной ДНК, которая включает обязательные ретровирусные структурные гены *gag*, *pol* и *env*, фланкированные по обоим концам полной копией длинного терминального повтора (LTR). Оба из них содержат промоторы, усилители и терминаторы транскрипции. ВІV также содержит комплексный лентивирусный центральный регион между генами *pol* и *env*. Центральная область генома ВІV содержит кодирующие экзоны нескольких неструктурных белков, включая *vif* (фактор вирусной инфективности), *tat* (трансактиватор транскрипции), *rev* (регулятор экспрессии вируса), *vprw*, *vpru* и *tmx*.

Аналогично всем ретровирусам, сам по себе ВИКРС характеризуется антигенной вариабельностью в пределах до 10% по самому консервативному гену *pol*, а по ключевому в антигенном отношении компоненту – наружному гликопротеину – изменчивость составляет около 1,7%. Предполагается, что аналогичная изменчивость в последовательностях *tat* и *rev* может оказывать влияние на вирулентность того или иного штамма.

Серологические взаимоотношения BIV с другими лентивирусами (ВИЧ-1, EIAV и SIV) были изучены подробно в исследованиях, в ходе которых установлено, что антисыворотка и капсидный антиген BIV перекрестно реагируют с соответствующим капсидным антигеном и антисывороткой соответственно для EIAV, SIV и HIV-1. Аминокислотная последовательность капсидных белков BIV, SIV, EIAV и HIV-1 демонстрирует наличие высоко консервативной области из 10 аминокислот в белке p10.

Экология и географическая распространенность вируса

Сероэпидемиологические данные свидетельствуют о присутствии BIV-инфекции у крупного рогатого скота во всем мире. Из-за отсутствия изолятов вируса BIV и трудностей с получением большого количества антигена BIV лишь немногие страны провели серологический мониторинг в прошлом столетии. Позднее развитие рекомбинантного антигена BIV сделало возможным проведение более масштабных серологических исследований во многих странах мира.

Серологический мониторинг сывороток крови крупного рогатого скота с использованием антигена R-29 показал неравномерное распространение инфекции в США. Из южной и юго-западной части США примерно 4% сывороток крупного рогатого скота были положительными, в то время как пробы из восточной или северо-восточной части США чрезвычайно редко давали положительный результат. В Онтарио (Канада) 5,5% из почти тысячи отобранных проб оказались позитивными. В Германии данный показатель составил 6,6%; во Франции был использован рекомбинантный антиген BIV R-29, что давало низкие показатели серопозитивности в местных пробах по сравнению с результатами исследований сывороток, доставленных из Луизианы, что указывает на наличие различий французского и луизианского варианта вируса BIV. В Хоккайдо (Япония) сообщалось о серопревалентности к вирусу в 7,5% проб с более высокой распространенностью вируса BLV (вирус энзоотического лейкоза крупного рогатого скота). Помимо этих сообщений, серологические данные о заражении BIV были получены в Италии, Австралии, Корее, Бразилии, Замбии, Пакистане и других странах. Статус крупного рогатого скота в Индии в отношении инфекции вирусом иммунодефицита не был известен до 2000 года. Первые свидетельства заражения вирусом BIV крупного рогатого скота в Индии были зарегистрированы в 2003 году путем обнаружения в ПЦР. Дальнейшими серологическими исследованиями был получен показатель серопозитивности в этой стране на уровне 24%.

В Российской Федерации в ходе одной из экспериментальных работ было установлено, что в девяти исследованных хозяйствах Московского региона и Ставропольского края процент позитивных животных варьировал от 0 до 67%, а также отсутствие корреляции между выявляемостью провирусов ВИКРС и лейкоза КРС. При этом варианты вируса BIV, циркулирующего в хозяйствах РФ, отличаются от стандартного штамма вируса R-29 по гену *pol*.

Слабопатогенная природа вируса BIV, несмотря на его близкое генетическое и антигенное сходство с патогенными лентивирусами, такими как вирус *Jembrana* (JDV) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), делает этот вирус хорошей моделью для исследований лентивирусных инфекций, особенно для понимания методов патогенеза и оценки эффективности лечения и борьбы.

Патогенные свойства вируса

Как и другие лентивирусы, BIV инфицируют клетки иммунной системы, прежде всего моноциты/макрофаги и лимфоциты *in vivo*. Тропизм вируса BIV *in vitro* довольно широк. BIV реплицируется в фибробластоподобных клетках и в большинстве случаев является цитопатическим, вызывая синцитию и гибель клеток. В мононуклеарных клетках периферической крови, собранных у естественно инфицированных животных, BIV инфицирует и экспрессирует свой геном в разных субпопуляциях клеток: CD3 +, CD4 +, CD8 + и $\gamma\delta$ -Т-клетках, В-лимфоцитах и моноцитах.

Вирус BIV в патогенном плане более связан с лентивирусами, которые вызывают хронические воспалительные заболевания (вирус артрита-энцефалита коз CAEV и инфекционной анемии лошадей EIAV), по сравнению с теми, которые вызывают тяжелое иммунодефицитное состояние (ВИЧ, FIV и SIV). Однако, в отличие от CAEV и EIAV, которые, как известно, вызывают клинически идентифицируемое заболевание у восприимчивых хозяев, до сих пор не было четко определено, вызывает ли естественное заражение BIV какое-либо значительное патогенное действие у крупного рогатого скота. Тем не менее экспериментальные доказательства свидетельствуют о том, что BIV может вызвать иммунную дисфункцию у коров и могут предрасполагать к повышению восприимчивости организма животного к вторичным инфекциям. Самые ранние исследования инфекции вирусом BIV, являвшимся причиной иммунодефицитного состояния у крупного рогатого скота, были получены из долгосрочного наблюдения (более 7 лет) в молочном стаде штата Луизиана, животные которого имели высокую серопозитивность в отношении BIV и высокие показатели заболеваемости другими болезнями. Совокупность этих факторов снижала сохранность и жизнеспособность животных и не позволяет достоверно судить об этиологической роли вируса BIV.

Поздними исследованиями установлено, что экспериментальная инфекция телят изолятом R-29 продемонстрировала временный лимфоцитоз и лимфаденопатию без каких-либо явных клинических признаков. Другими исследованиями показано, что заражение крупного рогатого скота вирусом BIV снижает реактивность некоторых важных функций моноцитов без изменения соотношения клеток CD4/CD8 либо приводит к развитию совсем незначительной иммуносупрессии. Тем не менее в другом исследовании было все-таки продемонстрировано снижение соотношения пары CD4/CD8 и увеличенная пролиферация лимфоцитов через 2-6 недель после инфицирования у телят, что указывает на возможную иммунную дисфункцию у зараженного молодняка.

Вирус BIV передается вертикально внутриутробно или горизонтально пу-

тем обмена тканевыми жидкостями, включая кровь и молозиво. Провирусная ДНК BIV была обнаружена *in vivo* в большом разнообразии тканей организма, включая головной мозг, легкие, лимфатические узлы, селезенку, мононуклеарные клетки периферической крови и сперму инфицированных животных. ВИКРС реплицируется *in vitro* в клетках коровьего, овечьего, кроличьего и собачьего происхождения с индуцированием цитопатического действия, характеризующегося образованием синцитиев. Однако экспрессия гена вируса сильно варьирует в зависимости от типа клетки, что указывает на участие специфических клеточных факторов для продуктивной инфекции.

Общая характеристика болезни

Вирус BIV вызывает персистентную инфекцию у крупного рогатого скота и буйволов. Инфекция BIV до сих пор не ассоциирована с конкретной болезнью или клинически идентифицируемым синдромом, но была связана с лимфаденопатией, лимфоцитозом, поражениями центральной нервной системы, прогрессирующей слабостью, уменьшением молокоотдачи, снижением лимфоцитарной бластогенной реакции и параплегическим синдромом. Несмотря на то, что экспериментально доказана способность BIV вызывать дисфункцию иммунной системы у животных, что делает их чувствительными к вторичным инфекциям, значение естественной инфекции BIV для здоровья крупного рогатого скота не было четко установлено. Интересно, что близкородственный вирус *Jembrana* (JDV) вызывает острое заболевание у бантенгов (*Bos javanicus domesticus*) – домашнего крупного рогатого скота острова Бали – и не может быть дифференцирован серологически с имеющимися в настоящее время иммунодиагностическими методами.

Лабораторная диагностика

Изоляция вируса считается лабораторным тестом «золотого стандарта» для диагностики многих вирусных патогенов. Выделение BIV, особенно из естественно зараженных животных, было затруднено, и до настоящего времени было всего четыре успешных изоляции.

Диагностика BIV с помощью ПЦР считается надежным методом обнаружения зараженного крупного рогатого скота. Для обнаружения провирусной ДНК BIV в мононуклеарных клетках были разработаны чувствительные методы диагностики ПЦР.

Для серологических исследований до 1999 года широко использовался изолят R-29 в качестве источника антигена, после чего начали использовать рекомбинантные антигены вируса BIV. Разработка новых тест-систем на основе рекомбинантных антигенов была инициирована по причине предположения, что использование антигена R-29 при серологическом исследовании не позволяло обнаруживать животных, инфицированных антигенными вариантами возбудителя. Использование рекомбинантных вирусных белков вместо нативных протеинов способствовало более объективному изучению сероэпидемиологии инфекции.

Непрямой ИФА, основанный на рекомбинантном капсидном белке или экспрессированном бакуловирусом трансмембранном белке, используется в настоящее время для серодиагностики. Другой диагностиком, разработанный на основе рекомбинантного белка, получаемого в бактериальной системе, как оказалось, имеет более 50% бактериального компонента в конечном антигенном компоненте, что снижает специфичность реакции.

В Индии рекомбинантный капсидный (p26) белковый непрямой ELISA был стандартизован для тестирования сывороток крупного рогатого скота и буйвола для проведения серологического мониторинга инфекции в этой стране. Анализы конкурентного связывания с использованием анти-капсидных моноклональных антител продемонстрировали существование по крайней мере 3 различных антигенных детерминант на капсидном белке, и одно из моноклональных антител дифференцировало капсидный белок вирусов JDV и BIV, что указывает на существование как минимум одного эпитопа, уникального в капсиде BIV.

Меры профилактики и борьбы

При планировании необходимости проведения профилактических оздоровительных мероприятий учитывают неопределенную этиологическую роль ВИКРС, а также близкое его родство с вирусом Jembrana и ВИЧ-1. Принимая во внимание идентичность биологических свойств лентивирусов, возможность изменения спектра их патогенности и вирулентности, что особенно было продемонстрировано на примере вируса иммунодефицита человека, желательным является проведение периодических мониторинговых исследований с целью определения тенденций в эволюции вируса BIV.

Другие профилактические мероприятия подобны таковым при энзоотическом лейкозе крупного рогатого скота, учитывая подобие путей заражения и распространения инфекции.

ВИРУС ЛЕЙКОЗА ПТИЦ

Лейкоз птиц – инфекционная болезнь главным образом кур ретровирусной этиологии, которая характеризуется развитием разных форм новообразований в тканях и органах птицы.

Лейкоз птиц относится к группе контагиозных болезней опухолевой природы, которая называется лейкоз-саркомные заболевания птиц, в основном проявляющиеся у кур и характеризующиеся формированием новообразований из различных типов тканей. Лимфоидный лейкоз – наиболее часто наблюдаемая болезнь наряду с миелоцитозом из этой группы. Все они вызываются различными штаммами птичьих вирусов лейкоза, причем характер развития патологического процесса зависит не только от онкопатогенных свойств возбудителя, но и от особенностей организма птицы.

Кроме новообразований лимфоидной ткани, к этой группе заболеваний также относят патологию опорной соединительной ткани (фибросаркома, мик-

сосаркома, остеосаркома, хондросаркома, остеопетроз и др.), эпителиальной ткани (нефрома, нефробластома, гепатокарцинома и др.) и эндотелиальной ткани (гемангиома, эндотелиома, ангиосаркома, мезотелиома и др.). Тем не менее из всех перечисленных патологий наиболее часто лейкоз-саркомные заболевания кур проявляются лимфоидным лейкозом, в меньшей степени – миелоцитозом, миелобластозом и гемангиомой.

Таксономическое положение вируса

Возбудителем всех форм лейкоз-саркомных заболеваний птиц являются вирусы из семейства *Retroviridae*, рода *Alpharetrovirus*. Возбудитель их всех обозначается общим термином ALV (*Avian Leukosis Virus*), который считается основным агентом в развитии опухолевых патологий у кур. Другим возбудителем является вирус саркомы Рауса (RSV – *Rous Sarcoma Virus*). У птиц известны две другие вирусные болезни опухолевой природы – болезнь Марека и ретикулоэндотелиоз, последний из которых также вызывается ретровирусом REV (*Reticuloendoteliosis Virus*), но относится к роду *Gammaretrovirus*.

На основании различий в тропизме, патогенности и видоспецифичности, вирус ALV традиционно разделяли на десять подгрупп (A–J), из которых только пять (A–D, а также J) патогенны для кур, вызывают у них различную патологию опухолевой природы. Подгруппа E представляет собой эндогенные формы вируса ALV, а вирусы остальных подгрупп видоспецифичны для других видов птиц. В частности, подгруппы F, G, H и I представляют собой эндогенные ALV, обнаруживаемые в геноме у фазанов, куропаток и перепелов. В дополнении к ним в 2014 году от кур на территории восточной Азии был изолирован генетически отличающийся штамм вируса, которому предлагается статус новой подгруппы K.

Как оказалось, различия в тропизме и видоспецифичности определяются конфигурацией поверхностного гликопротеина gp51, кодируемого на генетическом уровне геном *env*, поэтому данная классификация возбудителя на подгруппы сохраняется и широко используется до сих пор. Штаммы вируса внутри одной подгруппы в антигенном отношении близки и поэтому в высокой степени перекрестно нейтрализуются. За пределами подгруппы, за исключением частичной перекрестной нейтрализации между подгруппами B и D, штаммы вируса этого не демонстрируют. Тем не менее сыворотка против изолятов вируса подгруппы J не всегда перекрестно нейтрализует другие изоляты этой же подгруппы.

Геном, морфология и структура вируса

Геном и морфология вирусов ALV в основном типична для всех ретровирусов. Последовательность структурных генов включает необходимый набор репликативных генов *gag/pro-pol-env*, фланкированный по обоим концам повторами LTR. Некоторые штаммы вируса ALV, вызывающие острые трансформирующие инфекции, обладают дополнительными вирусными онкогенными последовательностями (наиболее часто *src*, *fps*, *myc*, *myb*, *jun* и *ros*), которые

инициируют неопластическую трансформацию. Приобретение вирусного онкогена обычно сопровождается генетическими дефектами и потерями в другом месте вирусного генома, то есть такие штаммы являются дефектными. Несмотря на свой высокий онкогенный потенциал и способность индуцировать развитие опухолей после короткого инкубационного периода, для осуществления своей репликации они требуют гомологичного ретровируса-помощника с полноценным набором репликативных генов. Большинство из них относятся к числу вирусов подгрупп А/В/С/Е, за исключением единичных штаммов (966 и Fu-J), требующих помощника ALV-J.

Недефектным считается вирус саркомы Рауса RSV, который имеет полный набор ретровирусных генов, в дополнении к которым включен еще один дополнительный онкоген *src*. Этот онкоген отвечает за саркоматозную трансформацию клеток и первоначально был приобретен вирусом из нормального клеточного онкогена *c-src* с небольшими мутациями. Тем не менее детальный генетический анализ изолятов вируса саркомы Рауса также указывает на дефектность большинства его штаммов за единичными исключениями, которые в свою очередь также произошли от изначально дефектных форм вируса RSV.

Ключевой в биологическом плане гликопротеин gp85 кодируется последовательностями гена *env*. Данный ген среди вирусов подгрупп А–Е демонстрирует высокую гомологичность нуклеотидной последовательности на уровне от 80 до 85%. В свою очередь, ген *env* вируса ALV-J, наоборот, генетически далек, только лишь с 40%-ной идентичностью к членам остальных подгрупп возбудителя. На генетическом уровне в этой области идентифицировано две гипервариабельных области (hr1 и hr2) и три менее вариабельные области (vr1, vr2 и vr3), которые определяют различия между подгруппами.

Экология и географическая распространенность вируса

С момента открытия вируса лейкоза птиц его распространенность констатировалась на высоком уровне. С 1960-х годов во многих странах были инициированы стратегические программы оздоровления племенного поголовья с целью полного искоренения инфекции. К 80-м годам прошлого столетия во многих странах возбудитель лейкоза птиц обнаруживался только в коммерческих поголовьях. Дополнительному изучению проблемы лейкоза птиц способствовала изоляция новой подгруппы J в 1989 году в Великобритании. Этот вирус отличался более высокой патогенностью и онкогенностью, вызывал в основном развитие миелоцитом в бройлерном поголовье и до 2002 года признавался исключительным патогеном мясного птицеводства. Несмотря на европейское происхождение, в настоящее время вирусы подгруппы J широко циркулируют в азиатских странах, особенно в Китае. С момента обнаружения патогенности для кур яичного направления ALV-J вызывал в основном развитие у них гемангиом, а развитие миелоцитом было свойственно бройлерам. В настоящее время такая специфичность не считается характерной, и вирусы этой подгруппы вызывают новообразования у кур различного характера.

Из всех подгрупп наиболее широкое распространение имеют вирусы подгруппы А, выделяемые при полевых вспышках лимфоидного лейкоза. Чуть меньшую распространенность имеют вирусы подгруппы В. У стад, инфицированных подгруппой ALV-A, только у немногих зараженных птиц развивается лимфоидный лейкоз, а остальные остаются в качестве носителей возбудителя. Эти две подгруппы считаются доминирующими в птицеводческих хозяйствах Европы.

Вирусы ALV подгрупп С и D в настоящее время изолируются очень редко. Подгруппа С впервые была выделена в Финляндии (1974), причем в то время отмечали очень высокий процент серопозитивности местного поголовья кур к вирусу ALV-C. Кроме того, почти половина обследованных стад на тот момент имели антитела сразу к четырем подгруппам возбудителя (А, В, С и D). Антитела к подгруппам А и В обнаруживались среди диких птиц и домашних цыплят в Кении и Малайзии, а также имеются доказательства наличия антител к вирусам подгруппы D в Кении. Подгруппа F вируса была обнаружена у фазанов, а штаммы вируса подгруппы G – у серебряных и золотых фазанов. Вирус подгруппы H был выделен от куропаток в Венгрии, а вирусы подгруппы I – у шлемоносого хохлатого перепела. Атипичные вирусы были также изолированы от монгольских и тайваньских фазанов, китайского перепела и цыплят. Однако никаких лейкозных ретровирусов не было найдено у японского перепела, голубей, пекинских гусей и мускусной утки.

Эндогенные ретровирусы у кур являются примерами многочисленных ретровирусных элементов, присутствующих у многих эукариот, но большинство из них представлены бета- и гаммаретровирусами. Генетические последовательности, связанные вирусом ALV подгруппы E, также обнаруживаются в геноме кур в виде полных или дефектных эндогенных ретровирусов. Всего было идентифицировано около 30 локусов, причем в геноме каждой птицы в отдельности присутствует в среднем около 5 локусов ALV-E. В значительном количестве они присутствуют в первой хромосоме. Фенотипическая экспрессия этих локусов различная в зависимости от степени их дефектности, а также по причине пока плохо понимаемых механизмов регуляции. Одни из них практически не онкогенны из-за слабой промоторной активности участка LTR. Другие локусы оказывают значительное влияние на фенотип птицы. В частности, локус ev21 определяет медленную оперенность птицы. Другими примерами модуляции фенотипа хозяина эндогенными вирусами ALV-E является связь элемента ALVE-tyt с белым оперением. Иногда частота обнаружения в геноме отдельных элементов ALV-E используется в качестве генетических маркеров характеристик продуктивности птицы, таких как скорость роста и яйценоскость.

Каждый ретровирусный элемент уникален по своему геномному составу. Некоторые из них в силу полного выпадения генов содержат только последовательности LTR. Дефектность некоторых эндогенных ретровирусных элементов является незначительной, поэтому они способны к ограниченной репликации и выделению во внешнюю среду. С другой стороны, эндогенные ретровирусы подгруппы E способны вступать в рекомбинацию с экзогенными ретровируса-

ми ALV: именно таким образом появились штаммы возбудителя подгруппы J. Предполагается, что его появление стало результатом рекомбинации генов gag/pol вирусов саркомы Рауса (штамм RSV-C) и вируса лейкоза птиц подгруппы C с одной стороны, и сразу двух эндогенных ретровирусных элементов (EAV-E51 и EAV-HP) с другой стороны. За счет приобретения новых разновидностей поверхностных гликопротеинов, вирус ALV-J увеличил свою патогенность. Вирус ALV-J не имеет никаких онкогенов и вызывает развитие новообразований за счет вставочного мутагенеза с инкубационным периодом около 20 недель.

Особенно быстрое развитие разнообразных новообразований происходит при инфицировании кур штаммами вируса ALV-J и каким-то другим ретровирусом лейкоза птиц, имеющим онкоген. В частности, скорое развитие фибром и фибросарком в полевых условиях отмечалось при сочетанном инфицировании вирусом подгруппы J и остро трансформирующими ретровирусами лейкоза, имеющими онкогены *v-myc* и *v-fps*.

Экзогенные формы вируса ALV передаются двумя способами: вертикально от курицы до потомства через яйцо и горизонтально от птицы к птице прямым или косвенным контактом. Хотя обычно только небольшой процент цыплят инфицируется вертикально (от 1 до 10%), этот путь передачи является важным с эпизоотологической точки зрения, так как дает возможность для поддержания неблагополучия поголовья.

Большинство цыплят заражаются при близком контакте с врожденно инфицированной птицей, выделяющей вирус с фекалиями. Считается, что вирус распространяется от инфицированных птиц не так легко при косвенном контакте из-за относительно короткого срока жизнеспособности вируса во внешней среде.

С другой стороны, развитие онкогенеза наиболее часто наблюдается у вертикально зараженной птицы, а в случае горизонтального заражения вероятность формирования новообразований уменьшается в обратной пропорции с возрастом инфицирования цыпленка.

Попадание вируса ALV в яичный белок и передача эмбриону является следствием инфицирования белок-продуцирующих желез яйцевода. У большинства кур, вертикально передающих вирус ALV, самые высокие титры вируса были обнаружены в ампуле яйцевода, что свидетельствует об инфицировании эмбриона в яйцеводе. Вертикально инфицированные цыплята не продуцируют вируснейтрализующих антител и обычно остаются вирусемичными на всю жизнь (рисунок 24).

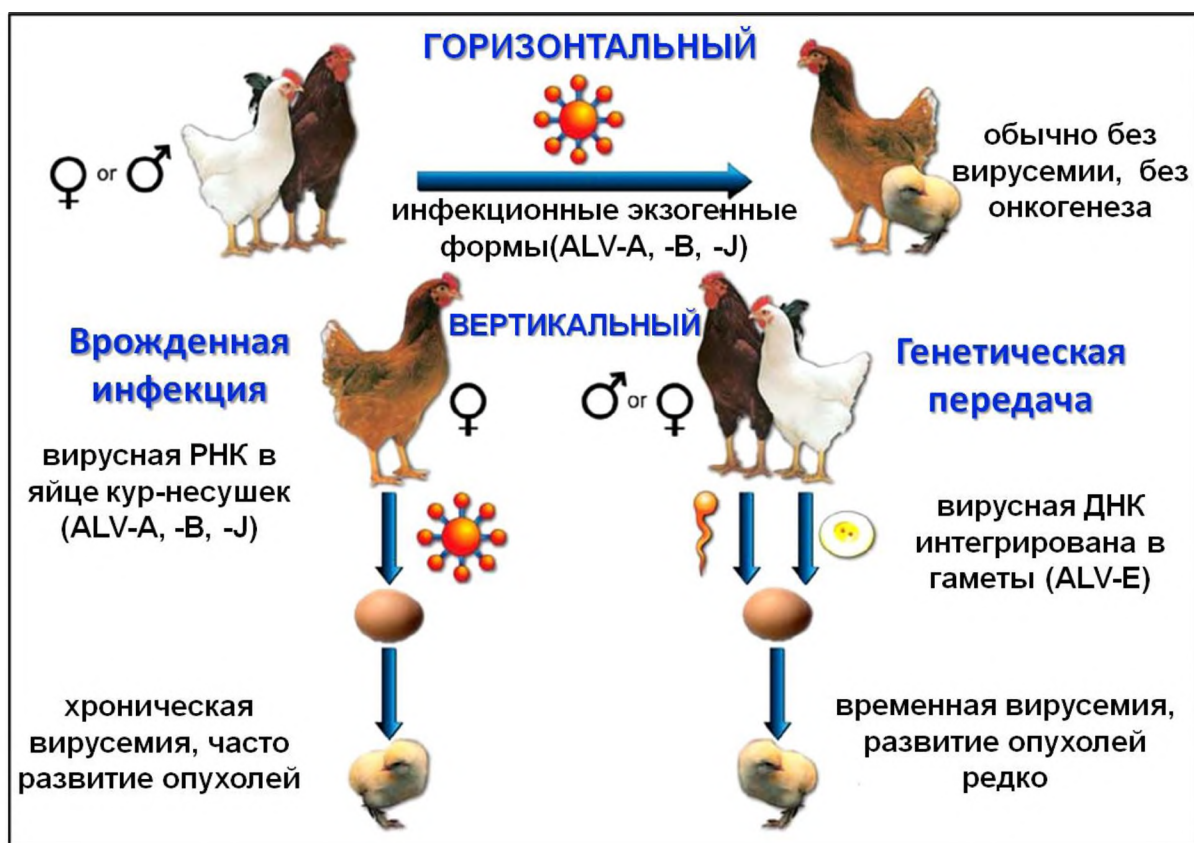


Рисунок 24 – Пути передачи вируса ALV среди кур
(Источник: L. N. Payne, V. Nair, 2015)

Патогенные свойства вируса

Основной клеткой-мишенью для вирусов лейкоз-саркомной группы признан В-лимфоцит. Поэтому эта болезнь представляет собой клональное новообразование бурса-зависимых клеток иммунной системы. Трансформация возможна в бурсе уже через 4-8 недель после заражения, хотя опухоли часто не обнаруживаются до 14-ти недель. Гибель же птицы редко встречается в таком возрасте и чаще наступает во время половой зрелости. Тем не менее, неопластической трансформации в инфицированной птице могут подвергаться и другие типы клеток, что указывает на сложный характер онкогенеза при этой болезни. Онкогенность различных штаммов вируса ALV оценивается в различной степени. Исторически более распространенные вирусы ALV-A характеризуются невысокой онкогенностью, и у большинства инфицированных птиц образование неоплазм не наблюдается. Штаммы вируса ALV-J признаются наиболее высокоонкогенными.

Существуют многочисленные штаммы ALV, которые индуцируют определенный тип новообразований и часто называются соответствующим образом: вирус лимфоидного лейкоза (LLV), вирус эритробластопа птиц (AEV), вирус миелобластопа птиц (AMV), вирус саркомы птиц (ASV), хотя чаще используется объединяющий термин ALV. Некоторые из них получили статус видов в соответствии с новой таксономией ретровирусов птиц.

Гораздо чаще наблюдают множественный характер индуцируемых новообразований в дополнение к преобладающему. Например, штамм ALV RPL12

индуцирует лимфоидный лейкоз, эритробластоз, остеопетроз, гемангиомы и саркому; штамм ВАІ А АМV индуцирует миелобластоз, лимфоидный лейкоз, остеопетроз, нефробластомы, саркомы, гемангиомы, опухоли клеток, гранулезы и эпителиомы.

Разнообразие индуцированных опухолей одним и тем же штаммом вируса имеет несколько объяснений. Некоторые изоляты вируса состоят из нескольких штаммов вируса, либо благодаря частым случаям из-за сочетанных инфекций другими ретровирусами-помощниками развивается различный характер опухолевого процесса. С другой стороны, экспериментальным путем удалось доказать, что очищенные клоны ALV могут вызывать появление различных новообразований в дополнение к лимфоидному лейкозу, включая эритробластоз, остеопетроз и нефробластомы, поэтому многие вопросы онкогенеза при болезнях лейкоз-саркомной группы остаются невыясненными. Относительно высокая скорость мутации ретровирусов также способствует изменчивости клинического проявления. Доза вируса также оказывает влияние на характер индуцируемых новообразований. Так, высокие дозы штамма RPL12 ALV в основном вызывают эритробластоз, тогда как низкие дозы вызывают лимфоидный лейкоз. Путь заражения, возраст и генотип хозяина также влияют на онкогенный процесс. Вирус болезни Марека серотипа 2 значительно увеличивает вероятность развития лимфоидного лейкоза.

В целом, штаммы вируса ALV также могут быть разделены на два основных класса в зависимости от скорости индукции опухолей:

1. Остро трансформирующие вирусы, обычно несущие в своем геноме вирусные онкогены, но являющиеся дефектными, то есть не способные к самостоятельной репродукции.

2. Медленно трансформирующие вирусы. Они не содержат вирусные онкогены, а индуцируют развитие опухолей с помощью промоторной вставки или связанного с ней механизма канцерогенеза, который активирует клеточный онкоген (часто такой механизм называется *вставочный мутагенез*).

Вопрос этиологической роли вирусов лейкоз-саркомной группы для человека неоднократно исследовался. Доказательства наличия антител к ALV у людей обычно отсутствовали или в лучшем случае являлись предположительными, хотя использование высокочувствительных методов все-таки указало на наличие антител к ALV в низких титрах у работников птицеводческой отрасли, причем во многих случаях антитела обнаруживались у лиц, которые никогда не контактировали с птицей. Эндогенные и экзогенные формы ALV также были обнаружены в белке коммерческих яиц в ПЦР, но их влияние на здоровье человека не определялось. Активность фермента обратной транскриптазы была обнаружена практически во всех вакцинах против кори и паротита, получаемых из куриных клеток, что свидетельствует о наличии эндогенных ALV-элементов, однако никаких доказательств наличия антител или провирусных последовательностей у реципиентов вакцины не обнаружено. Очевидно, что не существует однозначных данных об опасности вирусов лейкоз-саркомной группы птиц для человека.

Общая характеристика болезни

Болезни лейкоз-саркомной группы имеют очень разнообразное клиническое проявление, но во всех случаях имеют опухолевую природу. Наиболее частым и общим является развитие *лимфоидного лейкоза*. Из всех других опухолей ретровирусной этиологии, исключая лимфоидный лейкоз, *гемангиомы* составляют 25% и 19%, а *нефробластомы* – 19% и 3-10% у бройлеров и несушек соответственно. Большинство штаммов ALV способны вызывать развитие гемангиом у птиц разного возраста (рисунок 25). В естественных вспышках наивысшая летальность от гемангиосарком наблюдается в возрасте 6-9 месяцев. Первоначально гемангиомы связывали только с курами-несушками, а *миелоцитомы* наблюдались у бройлеров, однако в последнее время ситуация имеет тенденцию к выравниванию. Эпизоотические вспышки гемангиосаркомы имели место в Израиле. Опухоли соединительной ткани, которые чаще не являются причиной гибели, составляют около 20% нелимфоидных опухолей у бройлеров. Вспышка *гистиоцитарных сарком* была зарегистрирована в стаде однолетних кур, во время которых опухоли были обнаружены у 90% птиц. *Остеопетроз* встречается гораздо реже, чем лимфоидный лейкоз, однако эпизоотии возникают спорадически у бройлеров.

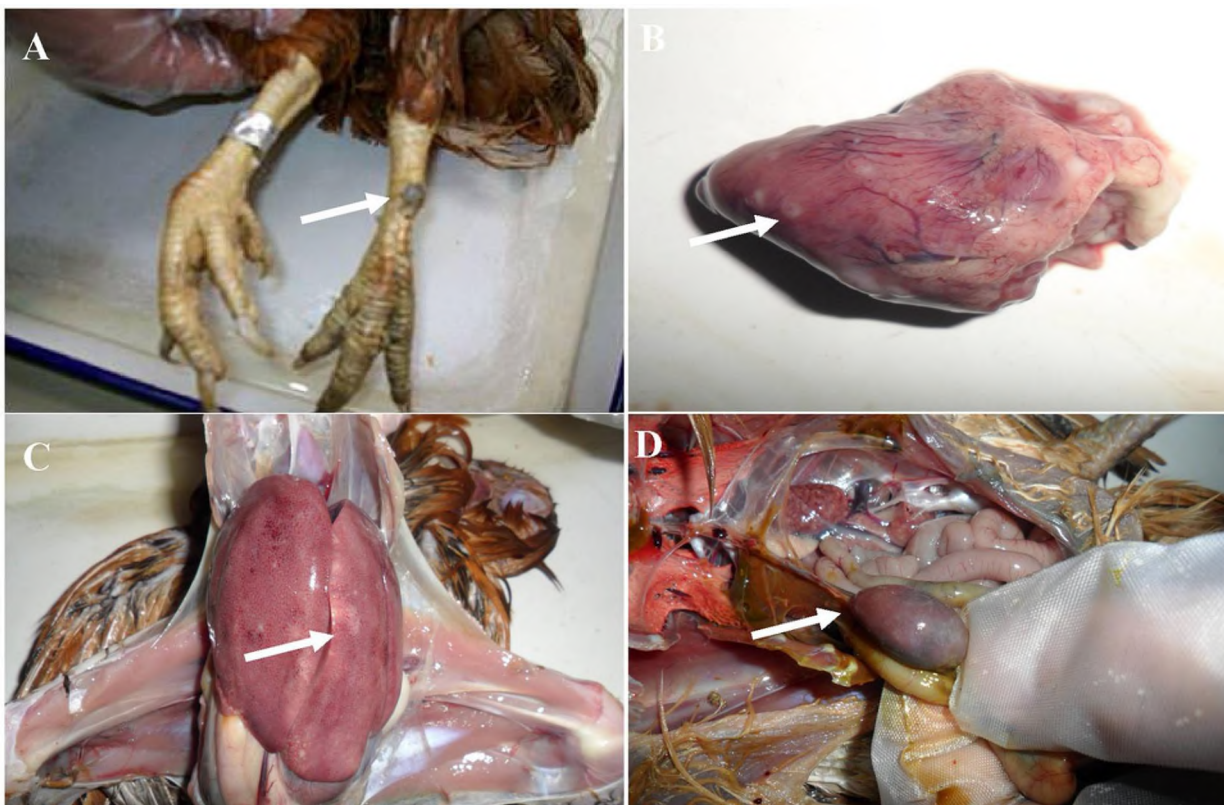


Рисунок 25 – Характер патологических изменений при лейкозе кур

А: гемангиома кожи представлена в виде небольшого красного геморрагического узелка в коже конечности; В: новообразование в сердце;
С: увеличенная печень с новообразованием; D: увеличение селезенки.

(Источник: Yang Li et al, 2017)

Инкубационный период в значительной степени различается при разных формах лейкоза. Одним из определяющих факторов является наличие в геноме вируса онкогена. Например, такие заболевания, как эритробластоз, индуцированный медленно трансформирующими вариантами вируса, лишенными онкогена, обычно развиваются после длительного латентного периода, а развитие опухолевого процесса индуцируется активацией промотора клеточного онкогена *c-erbB*.

Вирусная миелоцитома обычно имеет более длительный инкубационный период, чем *эритробластоз* и *миелобластоз*, но значительно меньше лимфоидного лейкоза. В полевых условиях эритробластоз встречается реже, чем лимфоидный лейкоз, хотя описаны эпизоотии эритробластоза у 5-недельных цыплят. Миелобластоз также встречается только спорадически. До недавнего времени миелоцитомы подгруппы J встречались только спорадически. В настоящее время во многих странах отмечается высокая распространенность опухолей, вызванных ALV-J, с показателями летальности до 1,5%.

Экономические потери от вызванных ALV заболеваний зависят от двух причин. Во-первых, летальность от развития опухолей обычно составляет около 1-2%, при этом иногда может повышаться до 20% и выше. Во-вторых, субклиническая инфекция, которой подвержены большинство птичьих стад, оказывает депрессивное воздействие на показатели продуктивности, включая яйценоскость и качество яиц.

Лабораторная диагностика

Поскольку вирусы лейкоз-саркомной группы птиц имеют широкое распространение среди поголовья кур, чаще не вызывая развитие опухолей, тесты на их выявление, в том числе в ПЦР, демонстрация антигена или выявление антител имеют ограниченное диагностическое значение с точки зрения вероятности последующего развития лимфом.

Важным диагностическим критерием является опухолевое перерождение печени, селезенки или бурсы при отсутствии периферических нервных поражений. В настоящее время доступны коммерческие наборы для обнаружения наиболее распространенных вирусов птичьего лейкоза, особенно подгрупп А и J. Также используются другие праймеры, специфичные для эндогенного вируса лейкоза птиц подгруппы Е.

Методика ПЦР-анализа неоднократно использовалась для выявления контаминации коммерческих вакцин против гриппа. Комплекты ИФА для обнаружения антител к подгруппам А, В и J вируса лейкоза птиц также доступны для применения.

Меры профилактики и борьбы

Ликвидация вируса лейкоза птиц из племенных поголовий является наиболее эффективным методом борьбы с болезнью. Обычно селекционные породы исследуют на предмет выделения ими вируса ALV путем тестирования яичных белков на наличие вирусных антигенов с помощью ИФА или другими ме-

тодами. Некоторые породы имеют определенную генетическую устойчивость к заражению некоторыми подгруппами вируса. Хотя генетическая резистентность вряд ли заменит необходимость освобождения стада от вируса, недавно был клонирован ген клеточного рецептора, нечувствительного для возбудителя, что в перспективе даст возможность получения резистентного поголовья. До сих пор вакцинация для профилактики развития опухолей у птиц не давала хороших результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барышников, П. И. Ветеринарная вирусология : учебное пособие / П. И. Барышников. – Барнаул : АГАУ, 2006. – 113 с.
2. Белоусова, Р. В. Ветеринарная вирусология / Р. В. Белоусова, Э. А. Преображенская, И. В. Третьякова. – Москва : КолосС, 2007. – 424 с.
3. Болезни сельскохозяйственных животных / П. А. Красочко [и др.] ; науч. ред. П. А. Красочко. – Минск : Бизнесофсет, 2005. – 800 с.
4. Вирусные болезни животных / В. Н. Сюрин [и др.]. – Москва : ВНИИТИБП, 1998. – 928 с.
5. Госманов, Р. Г. Ветеринарная вирусология : учебник для студентов вузов, обучающихся по специальности 111201 «Ветеринария» / Р. Г. Госманов, Н. М. Колычев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : КолосС, 2006. – 93 с.
6. Инфекционная патология животных : в 2 т. Т. 1 / ред.: А. Я. Самуйленко, Б. В. Соловьев, Е. С. Воронин. – Москва : ИКЦ «Академкнига», 2006. – 910 с. ; Т. 2. – 807 с.
7. Инфекционная патология животных : в 2 т. Т. 2 / ред.: А. Я. Самуйленко, Б. В. Соловьев, Е. С. Воронин. – Москва : ИКЦ «Академкнига», 2006. – 910 с. – 807 с.
8. Инфекционные болезни животных / Б. Ф. Бессарабов [и др.] ; под ред. А. А. Сидорчука. – Москва : КолосС, 2007. – 671 с.
9. Инфекционные болезни животных : учебное пособие для студентов вузов, обучающихся по специальности «Ветеринария» / В. А. Кузьмин [и др.] ; ред.: А. А. Кудряшов, А. В. Святковский. – СПб. ; Москва ; Краснодар : Лань, 2007. – 607 с.
10. Корочкин, Р. Б. Общая вирусология : учебно-методическое пособие для студентов по специальности «Ветеринарная медицина» и «Зоотехния» / Р. Б. Корочкин, А. А. Гласкович, А. А. Вербицкий. – Витебск : УО ВГАВМ, 2005. – 54 с.
11. Корочкин, Р. Б. Частная вирусология : учебно-методическое пособие для студентов по специальности «Ветеринарная медицина» и «Зоотехния» / Р. Б. Корочкин, А. А. Гласкович. – Витебск : ВГАВМ, 2007. – 66 с.
12. Красочко, И. А. Вирусные инфекции домашних и диких животных / И. А. Красочко. – Витебск : УО ВГАВМ, 2004. – 268 с.
13. Максимович, В. В. Общая эпизоотология : учебное пособие для студентов высших учебных заведений по специальности «Ветеринарная медицина» / В. В. Максимович. – Минск : ИВЦ Минфина, 2009. – 222 с.
14. Новое в патологии животных / А. И. Ятусевич [и др.]. – Минск : Техноперспектива, 2008. – 403 с.
15. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д. К. Львова. – Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – 1200 с.
16. Корочкин, Р. Б. Частная ветеринарная вирусология : учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по специальности «Ветеринарная медицина» / Р. Б. Корочкин, А. А. Вербицкий. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018. – 399 с.
17. Частная эпизоотология : учебное пособие для студентов высших учебных заведений / В. В. Максимович [и др.] ; под ред. В. В. Максимовича. – Минск : ИВЦ Минфина, 2010. – 628 с.
18. Эпизоотология и инфекционные болезни. Практикум : учебное пособие / В. В. Максимович. – Минск : ИВЦ Минфина, 2015. – 463 с.
19. Diseases of Poultry / David E. Swayne [et al.]. – 13-th ed. – Wiley-Blackwell, 2013. – 1408 p.

КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ

Кафедра микробиологии и вирусологии УО ВГАВМ является одной из профилирующих кафедр в системе обучения врача ветеринарной медицины и была образована в числе первых после учреждения Витебского ветеринарного института. Вся история кафедры является воплощением высокого профессионального отношения ее коллектива к своей работе, так как в первые десятилетия ее существования был создан тот прекрасный задел, определивший ее последующую успешную работу. К числу важных можно отнести работу первых руководителей кафедры – Николая Ивановича Михеева, Сергея Николаевича Филкова и других. Вклад же в развитие кафедры Нины Ивановны Смирновой иначе как выдающимся назвать невозможно. Под ее руководством при кафедре была организована вирусологическая лаборатория, расширены дисциплины преподавания.

В настоящее время преподавательский состав кафедры включает одного профессора, пять доцентов, одного старшего преподавателя и четырех ассистентов. При кафедре ежегодно проходят обучение 1-2 аспиранта. В педагогической, научной и методической работе сотрудникам кафедры оказывают помощь четыре лаборанта.

Основная работа кафедры микробиологии и вирусологии посвящена обучению студентов всех специальностей нашего учреждения образования по ключевым дисциплинам: микробиология и иммунология, вирусология, микология и биотехнология. На занятиях студентам доступны практически все виды оборудования, используемых в современных лабораториях. Теоретический материал излагается с привлечением технических средств обучения и видеофильмов, а также специально разрабатываемых сотрудниками кафедры учебно-методических пособий и научно-методических рекомендаций.

Выполнение научных исследований и изысканий является неотъемлемой частью в работе кафедры. Основным направлением научной работы кафедры является разработка методов и средств диагностики, терапии и профилактики инфекционных болезней животных. Для ее выполнения имеются три прекрасно оснащенные лаборатории: бактериологическая, вирусологическая и студенческая. Многие разработки сотрудников кафедры находят постоянное внедрение и применение в производстве. К проведению научных исследований активно привлекаются студенты из студенческого научного общества.

Кафедра микробиологии и вирусологии оказывает практические и консультативные услуги сельскохозяйственному производству через хоздоговорные тематики по вопросам лабораторной диагностики, разработки и апробации средств лечения и профилактики инфекционных болезней.

*По интересующим вопросам обращаться по
тел.: (+375212) 51-57-05
E-mail: microviru@vsavm.by*

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины является старейшим учебным заведением в Республике Беларусь, ведущим подготовку врачей ветеринарной медицины, ветеринарно-санитарных врачей, провизоров ветеринарной медицины и зооинженеров.

Вуз представляет собой академический городок, расположенный в центре города на 17 гектарах земли, включающий в себя единый архитектурный комплекс учебных корпусов, клиник, научных лабораторий, библиотеки, студенческих общежитий, спортивного комплекса, Дома культуры, столовой и кафе, профилактория для оздоровления студентов. В составе академии 4 факультета: ветеринарной медицины; биотехнологический; повышения квалификации и переподготовки кадров агропромышленного комплекса; международных связей, профориентации и довузовской подготовки. В ее структуру также входят Аграрный колледж УО ВГАВМ (п. Лужесно, Витебский район), филиалы в г. Речице Гомельской области и в г. Пинске Брестской области, первый в системе аграрного образования НИИ прикладной ветеринарной медицины и биотехнологии (НИИ ПВМ и Б).

В настоящее время в академии обучается более 4 тысяч студентов, как из Республики Беларусь, так и из стран ближнего и дальнего зарубежья. Учебный процесс обеспечивают около 330 преподавателей. Среди них 170 кандидатов, 27 докторов наук, 135 доцентов и 22 профессора.

Помимо того, академия ведет подготовку научно-педагогических кадров высшей квалификации (кандидатов и докторов наук), переподготовку и повышение квалификации руководящих кадров и специалистов агропромышленного комплекса, преподавателей средних специальных сельскохозяйственных учебных заведений.

Научные изыскания и разработки выполняются учеными академии на базе Научно-исследовательского института прикладной ветеринарной медицины и биотехнологии. В его состав входит 2 отдела: научно-исследовательских экспертиз (с лабораторией биотехнологии и лабораторией контроля качества кормов); научно-консультативный.

Располагая современной исследовательской базой, научно-исследовательский институт выполняет широкий спектр фундаментальных и прикладных исследований, осуществляет анализ всех видов биологического материала и ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок, что позволяет с помощью самых современных методов выполнять государственные тематики и заказы, а также на более высоком качественном уровне оказывать услуги предприятиям агропромышленного комплекса. Активное выполнение научных исследований позволило получить сертификат об аккредитации академии Национальной академией наук Беларуси и Государственным комитетом по науке и технологиям Республики Беларусь в качестве научной организации. Для проведения данных исследований отдел научно-исследовательских экспертиз аккредитован в Национальной системе аккредитации в соответствии с требованиями стандарта СТБ ИСО/МЭК 17025.

Обладая большим интеллектуальным потенциалом, уникальной учебной и лабораторной базой, вуз готовит специалистов в соответствии с европейскими стандартами, является ведущим высшим учебным заведением в отрасли и имеет сертифицированную систему менеджмента качества, соответствующую требованиям ISO 9001 в национальной системе (СТБ ISO 9001 – 2015).

www.vsavm.by

210026, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. 1-я Доватора, 7/11, факс (0212) 51-68-38,
тел. 53-80-61 (факультет довузовской подготовки, профориентации и маркетинга);
51-69-47 (НИИ ПВМ и Б); E-mail: vsavmpriem@mail.ru

Учебное издание

Корочкин Рудольф Борисович,
Вербицкий Анатолий Анатольевич,
Красочко Ирина Александровна и др.

РЕТРОВИРУСЫ В ПАТОЛОГИИ ЖИВОТНЫХ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск	А. А. Вербицкий
Технический редактор	Е. А. Алисейко
Компьютерный набор	Р. Б. Корочкин
Компьютерная верстка	Т. А. Драбо
Корректоры	Е. В. Морозова, Т. А. Драбо

Подписано в печать 31.10.2019. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Ризография.

Усл. печ. л. 5,0. Уч.-изд. л. 4,60. Тираж 100 экз. Заказ 1981.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной медицины».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/ 362 от 13.06.2014.

ЛП №: 02330/470 от 01.10.2014 г.

Ул. 1-я Доватора, 7/11, 210026, г. Витебск.

Тел.: (0212) 51-75-71.

E-mail: rio_vsavm@tut.by

<http://www.vsavm.by>