

Оспа обезьян как малоизученная биологическая угроза для России

© АВТОР, 2022

УДК 614.446

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-2-152-177>

М.В. Супотницкий

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации,
111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19

Поступила 20.06.2022 г. Принята к публикации 27.06.2022 г.

Оспа обезьян – природно-очаговый зооноз грызунов и обезьян, обитающих в долине реки Конго (клада СВ) и в Западной Африке (клада WA). Интерес к оспе обезьян вызван ее пандемическим распространением, начавшимся в мае 2022 г. *Цель работы* – рассмотреть опасность оспы обезьян на фоне недостаточности знаний о ее природе, а также существующих достижений в лечении и профилактике этого заболевания. Для сбора информации использовались, главным образом, англоязычные источники, доступные через базы данных PubMed и Google Scholar. Исследование проводилось по следующим направлениям: эпидемиология вспышек оспы обезьян до мая 2022 г.; таксономия и происхождение вируса оспы обезьян (ВОО); морфология и жизненный цикл поксвирусов; экология и эпидемиология ВОО; клиническая картина оспы обезьян у человека при естественном инфицировании; клиника оспы обезьян у европейских гомосексуалистов; клиническая картина и патоморфология оспы обезьян у животных при искусственном инфицировании; иммунопрофилактика и терапия оспы обезьян. Установлено, что заносы ВОО в неэндемичные страны до мая 2022 г. ограничивались единичными случаями болезни. На этом фоне пандемия оспы обезьян, начавшаяся в мае 2022 г., выглядит нетипичной. Вызвавший ее малоконтагиозный ВОО (WA) до 2017 г. в Нигерии не встречался. Его распространение за пределами Африки облегчилось новым механизмом заражения – через организованное гомосексуальные контакты. Поэтому оспе обезьян уже не следует считать редким заболеванием, географически ограниченным африканскими странами. Так как она распространяется в новой клинической форме – ректальной, имеющей характерную симптоматику, ее необходимо выделить в Международной классификации болезней (МКБ-11) в рубрике «1B2Y Другие уточненные инфекции, передающиеся половым путем». Необходимо учитывать и эпидемическую опасность других поксвирусов, получивших возможность проникать в популяции людей через их иммунодефицитные составляющие, в развитых странах достигающих 20 % общей численности населения. В настоящее время нет ни вакцин, ни лекарственных средств, чья эффективность и безопасность были бы подтверждены в эпидемических очагах ВОО с иммунодефицитным населением. Серьезные усилия должны быть направлены на выявление фактов искусственного распространения оспы обезьян, возможных зоонозных хозяев ВОО в России; механизмов поддержания ВОО в экосистемах; генетических факторов хозяина, определяющих тяжесть болезни у человека и ее исход.

Ключевые слова: вакцинная экзема; индекс репродукции вируса; Мюнхенская конференция по безопасности; натуральная оспа; оспа коров; оспа обезьян; поксвирусы; экзантема.

Библиографическое описание: Супотницкий М.В. Оспа обезьян как малоизученная биологическая угроза для России // Вестник войск РХБ защиты. 2022. Т. 6. № 2. 152–177. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-2-152-177>

Оспа обезьян – природно-очаговый зооноз грызунов и обезьян, обитающих в долине реки Конго и в Западной Африке. Вызывается таксономически близким к вирусу на-

туральной оспы (ВНО) вирусом оспы обезьян (ВОО). От животных он может передаваться к людям, вызывая лихорадку, общую интоксикацию, появление экзантемы¹, сходной с вы-

¹ *Экзантема* – общее название сыпей на коже. Кожная сыпь бывает в виде красных пятен (розеол), поверхностных бесполостных первичных морфологических элементов – узелков (папул); полостных элементов – пузырьков (везикул) и гнойничков (пустул – то же, что везикула, но с гнойным содержимым). Может быть мо-

сыпаниями при натуральной оспе, а также не свойственные натуральной оспе выраженные лимфадениты. ВОО и ВНО – потенциальные поражающие агенты биологического оружия (БО) и подлежат экспортному контролю². ВОО считается агентом, способным имитировать вспышку натуральной оспы [1–3].

В настоящее время интерес к оспе обезьян вызван глобальной вспышкой, начавшейся в мае 2022 г. и продолжающейся в настоящее время³. Ее необычность состоит еще в том, что вспышка была предсказана в марте 2021 г. на Мюнхенской конференции по безопасности. Сроки появления болезни и масштабы эпидемии совпали с прогнозом на 2022 г. Случайно или нет – покажет время⁴. На 2023 г. прогноз предполагает глобальное распространение варианта ВОО, обладающего усиленными функциями⁵, приданными ему с помощью технологий синтетической биологии⁶. Его мы не считаем нужным игнорировать. Эпидемическая ситуация усложняется еще и тем, что оспа обезьян, даже в ее традиционном варианте, является новой для многих клиницистов, не имеющих, по понятным причинам, большого опыта в выявлении или лечении случаев болезни. Однако в 2022 г. она распространяется способом, ранее не имевшим большого значения для ее эпидемиологии, что делает ситуацию еще более сложной.

Цель работы – рассмотреть опасность оспы обезьян на фоне недостаточности знаний о ее природе, а также существующих достижений в лечении и профилактике заболевания.

В работе последовательно анализировались предыстория текущей вспышки оспы обезьян, таксономические, эпидемические и клинические особенности оспы обезьян в

сравнении с натуральной оспой, имеющиеся возможности по выявлению искусственно вызванных вспышек оспы обезьян, основные подходы в ее лечении и профилактике, а также пробелы в знаниях об оспе обезьян, представляющие опасность для Российской Федерации.

Материалы и методы. Для анализа информации использовались, в основном, источники, доступные через базы данных PubMed и Google Scholar. Для первичного поиска публикаций были использованы следующие условия поиска и логические операторы: «monkeypox virus»; «monkeypox or MPXV», «human monkeypox». После просмотра аннотаций из выборки удалялись нерелевантные статьи. Далее поиск продолжался путем применения ограничений по датам 2017–2022 гг. для поиска публикаций, появившихся от начала вспышки в Нигерии в 2017 г. до вспышки оспы обезьян 2022 г. Приоритет отдавался обзорным работам, опубликованным после 2017 г. Оспа обезьян рассматривалась как зооноз и как болезнь людей. Ручным поиском и проходам по библиографическим ссылкам на источники отбиралась информация по моделированию оспы обезьян на животных с приоритетом статей, позволяющих распознать искусственное заражение человека. Языковые ограничения не устанавливались, поскольку многие страны, представляющие интерес, публикуют научные статьи на английском языке, поэтому большинство изученных статей были на английском языке. После удаления дубликатов и нерелевантных статей для анализа осталось 66 статей. Анализ информации проводился от общего к частному. Источники, выявленные в неиндексируемых изданиях, в «Список источников» не вносились, а указывались в сносках на соответствующих страницах текста статьи.

номорфной, состоящей из одного вида поражений: пятен (пятнистая экзантема); папул (папулезная экзантема); полиморфной, состоящей из разных видов поражения (например, из пустул и папул). Экзантема бывает ограниченной и генерализованной.

² Указ президента Российской Федерации № 1004 от 08.08.2001 «Об утверждении списка возбудителей (патогенов) человека, животных и растений, генетически измененных микроорганизмов, токсинов, оборудования и технологий, подлежащих экспортному контролю» (URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/17288>; дата обращения: 12.05.2022).

³ На момент завершения этой статьи (19.06.2022) за пределами эндемичных регионов Африки выявлено не менее 3 тыс. случаев болезни у людей в 60 странах. См. Mathieu E., Dattani S., Ritchie H., Roser M. Monkeypox. OurWorldInData.org. URL: <https://ourworldindata.org/monkeypox> (дата обращения: 20.06.2022).

⁴ Некоторые исследователи считают «искусственной» пандемию COVID-19. Среди них Люк Монтанье (фр. Luc Antoine Montagnier; г.р. 1932–2022), один из первооткрывателей ВИЧ, лауреат нобелевской премии в области медицины и физиологии за 2008 г. <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/32184-EXCLUSIF-Pour-Pr-Montagnier-SARS-CoV-2-serait-virus-manipule-Chinois-l-ADN-de-VIH-podcast> (дата обращения: 22.05.2021).

⁵ Под усилением функций (англ. Gain-of-Function) понимается придание возбудителю опасной инфекции нового свойства, делающего его более опасным для человека или животного [4]. Методологию таких исследований мы предполагаем описать в следующей статье. Для оспы обезьян предполагается получение вакцинорезистентных вариантов.

⁶ Strengthening Global Systems to Prevent and Respond to High-Consequence Biological Threats. Results from the 2021 Tabletop Exercise Conducted in Partnership with the Munich Security Conference. NTI:bio. 2021 november.

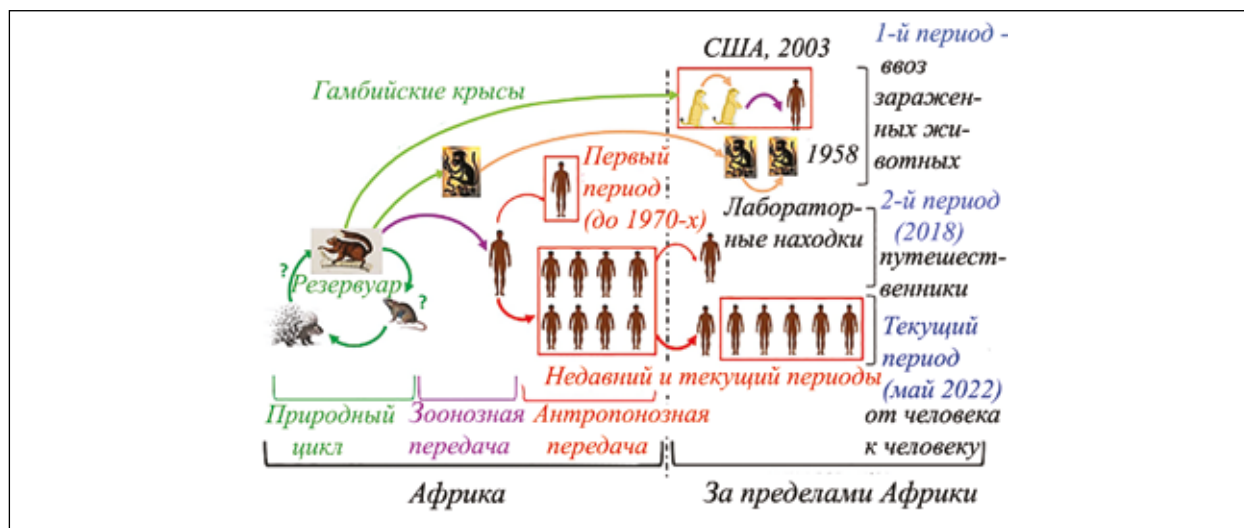


Рисунок 1 – Эпидемиология оспы обезьян в Африке и за ее пределами. Последние случаи болезни стали результатом возрождения ранее неизвестного варианта линии WA в Нигерии в 2017 г. Увеличение числа случаев болезни у людей в исторических очагах связывают с прекращением вакцинации против натуральной оспы и влиянием других антропогенных факторов – вырубка лесов, рост населения, миграция, увеличение торговли мясом диких грызунов и др. [15]

Вспышки оспы обезьян до мая 2022 г. Впервые ВОО выделен в 1958 г. в Копенгагене от азиатских обезьян, содержащихся в зоопарке, и считался лабораторной находкой. Оспа обезьян не признавалась болезнью человека до начала 1970-х гг., когда в Демократической Республике Конго (ДРК) (Заир) ее распознали у девятимесячного мальчика [5]. В 1970-х гг. было установлено, что ВОО вызывает в Западной Африке и в бассейне реки Конго у людей небольшие вспышки болезни, похожей на натуральную оспу, но менее тяжелой по клиническим проявлениям и летальным исходам. С 1981 г. большинство зарегистрированных случаев оспы обезьян произошло в бассейне реки Конго в Центральной Африке. На фоне побед над ВНО они тогда казались досадным недоразумением. Считалось, что оспа обезьян малокоонтагиозна и большой опасности за пределами Африки не представляет [6]. Это мнение было поставлено под сомнение в начале 1980-х гг., когда усиление эпиднадзора в Заире позволило обнаружить многочисленные случаи передачи оспы обезьян от человека к человеку [7, 8]. А после того, как в 2003 г. было установлено, что ВОО проник в США из Ганы вместе с дикими африканскими грызунами и через других животных вызвал вспышку среди людей в 11 штатах, стало ясно, что он может не

только формировать эпидемические цепочки между людьми, но и создавать свои эпизоотические очаги за пределами Африки [9, 10].

Всего с 1970 г. по 1999 г. ВОЗ сообщила по крайней мере о 404 подтвержденных и примерно 500 предполагаемых случаях оспы обезьян в нескольких африканских странах (ЦАР, Камерун, Нигерия, Кот-д'Ивуар, Либерия, Сьерра-Леоне и Габон), но главным образом в ДРК⁷ [11, 12].

Вторая вспышка оспы обезьян за пределами традиционного ареала обнаружена в Южном Судане в 2005 г. Вспышка продолжалась с сентября по декабрь 2005 г. Было зарегистрировано 10 лабораторно подтвержденных и 9 вероятных случаев оспы обезьян. Но ВОО был той же клады, что и вирусы из бассейна реки Конго. Смертельных случаев не было. Описана передача от человека к человеку до 5 поколений. Исследование не установило связи вспышки с регионами, эндемичными по ВОО [14]⁸.

В сентябре 2017 г., после почти трех десятилетий отсутствия зарегистрированных случаев обезьяньей оспы, ее линия WA появилась в Нигерии. Большинство вспышек оспы обезьян произошло среди жителей Южной Нигерии, живущих в районах с мангровыми зарослями и тропическими лесами, богатыми различными видами мелких млекопитающих, грызунов и приматов [15].

⁷ Вероятна систематическая ошибка выборки в Центральной Африке в сторону занижения количества выявленных случаев болезни. Это связано с тем, что только руководство ДРК поощряет деятельность по эпиднадзору за обезьяньей оспой. Соседние страны и районы, эндемичные по оспе обезьян в Западной Африке, менее расположены давать информацию по заболеваемости населения оспой обезьян [13].

⁸ Возможно, в Южном Судане находится самостоятельный очаг ВОО.

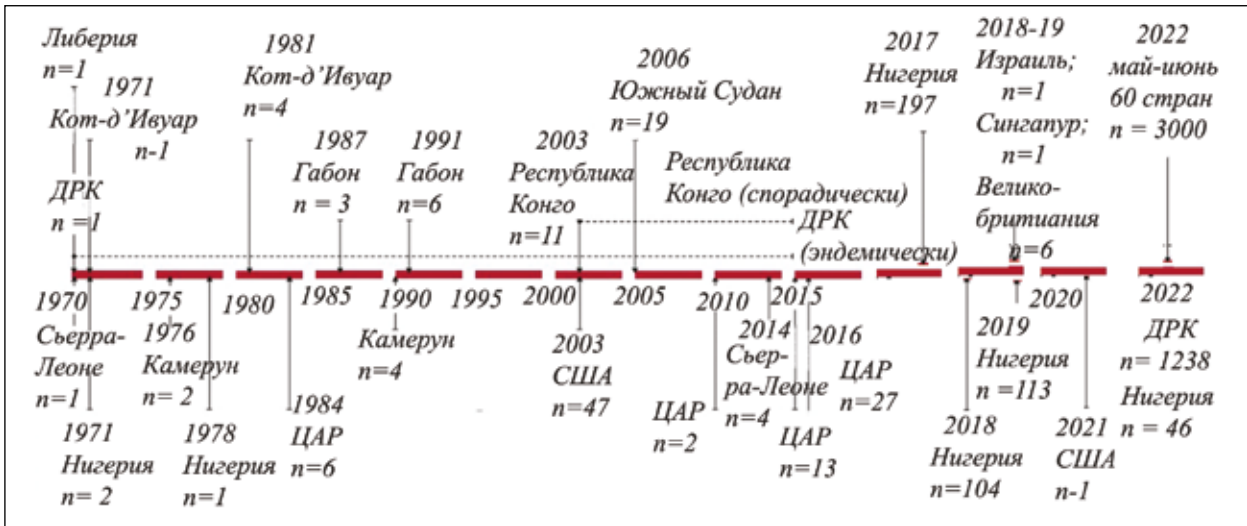


Рисунок 2 – Хронология зарегистрированных вспышек оспы обезьян у людей. Случаи оспы обезьян среди людей до вспышки мая-июня 2022 г. были подтверждены в 15 различных странах, 11 из которых расположены в Западной и Центральной Африке. В 4 странах (США, Израиль, Великобритания и провинция Китая – Гонконг) доказан завозной характер вспышек; в Южном Судане происхождение оспы обезьян осталось неясным. За основу взята схема из статьи K. Brown и P.A. Leggat [30]. Дополнена по работам N. Erez et al. [27]; A. Vaughan et al. [28]; S.E.F. Yong et al. [29]; E.J. Alakunle et al. [16]; J. Quarleri et al. [31]. Данные по количеству заболевших оспой обезьян в разных источниках не всегда совпадают

Нигерийские вспышки 2017 г. интересны еще и тем, что их вызвал вариант вируса, не имевший последнего общего предка с изолятами, полученными от более ранних вспышек в 1971 г. и 1978 г. соответственно [16]. Это обстоятельство может быть связано с активизацией нового природного резервуара ВОО. Первые случаи заболевания людей за пределами Африки (не считая зоонозной вспышки 2003 г. в США) были зарегистрированы в 2018 г., но вплоть до беспрецедентного появления оспы обезьян в 2022 г. они оставались спорадическими и единичными (рисунок 1).

В 2018–2019 гг. шесть человек, приехавших из Нигерии, завезли эту болезнь в Израиль, Сингапур и Великобританию [27, 28, 29]. В Соединенном Королевстве в сентябре 2018 г. ВОО был передан от пациента из Нигерии (мужчина с макуло-папулезной сыпью, лихорадкой, лимфаденопатией и общим недомоганием в течение одной недели до поступления в кли-

нику) медицинскому работнику через контакт с зараженным постельным бельем. Медик контактировал с 134 лицами, из них 4 заболели; все выжили [28]. В июле 2021 г. мужчина, который путешествовал из Лагоса (Нигерия) в Даллас (штат Техас, США), стал седьмым путешественником в неафриканскую страну с диагностированной обезьяньей оспой [32]. В начале 2022 г. ситуация по оспе обезьян в ДРК и в Нигерии еще более обострилась. Появились случаи оспоподобных заболеваний за пределами Африки.

В марте 2022 г. американский журналист Хэл Тернер (Hal Turner) со ссылкой на свои источники в Объединенной службе по борьбе с терроризмом (США)⁹ сообщил в СМИ о появлении оспоподобного заболевания в Йемене и привел фотографии нескольких подтвержденных случаев¹⁰. По его данным, всего заболело четыре человека. Все они жили и работали отдельно друг от друга. Более того, все они

⁹ Joint Terrorism Task Forces (JTTF) – Объединенная служба по борьбе с терроризмом. К ее работе в той или иной степени подключены различные федеральные и местные органы по поддержанию правопорядка. Задача службы – предотвращение и расследование преступлений террористической направленности. Общее руководство Объединенной службой осуществляет ФБР и Министерство юстиции США. Создана в 1980 г. в Нью-Йорке. Наибольшее развитие получила после 11 сентября 2001 г. В настоящее время в ее состав входит свыше сотни различных структурных подразделений (https://en.wikipedia.org/wiki/Joint_Terrorism_Task_Force, дата обращения: 09.05.2022).

¹⁰ Smallpox Released! Lockdowns Coming? Market Collapse? // Beforeits news. 2022. February 8. <https://beforeitsnews.com/blogging-citizen-journalism/2022/02/smallpox-released-planet-lockdown-coming-2650999.html> (дата обращения: 15.03.2022).

были из разных городов или деревень¹¹. Тем не менее, все они заразились этой болезнью из неизвестного источника¹². Так как Тернер настаивал, что имели место случаи натуральной оспы, и они якобы были подтверждены лабораторно, его информацию посчитали фейком.

Но и на начавшиеся в Нигерии и ДРК вспышки оспы обезьян тогда обратили внимание только специалисты. За первые четыре месяца 2022 г. ВОЗ сообщила о 1238 и 46 новых случаях этой болезни (соответственно)¹³. На рисунке 2 представлена хронология вспышек оспы обезьян с момента идентификации ее возбудителя до современной вспышки.

Приведенные данные показывают, что заносы больными людьми ВОО в эндемичные страны обычно представляли собой единичные случаи болезни, поэтому ее вспышки легко локализовались санитарными службами. Более опасными оказались зоонозные цепочки, когда ВОО попадал из природных очагов в Африке в популяции местных грызунов. Но пока установлен один такой случай в США¹⁴. На этом фоне вспышки оспы обезьян, начавшиеся в мае 2022 г., выглядят как нечто новое в ее эпидемиологии.

Таксономия и происхождение возбудителя оспы обезьян. Семейство поксвирусов (*Poxviridae*) относится к монофилетической группе¹⁵ крупных двухцепочечных ДНК-вирусов, размножающихся в цитоплазме клетки (NCLDVs – nucleocytoplasmic large DNA viruses). В эту же группу входят семейства *Ascoviridae*, *Asfarviridae*, *Iridoviridae*, *Mimiviridae*, *Phycodnaviridae* и *Marseillevirus* [26]. По данным Международного комитета по таксономии вирусов (англ. International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV) на июль 2021 г., семейство *Poxviridae* включает 2 подсемейства. Каждое из подсемейств *Poxviridae* разделено на роды на основе общего антигенного сходства, индукции иммунологической перекрестной защиты и филогенетической группировки. Всего выделено 22 рода и 83 вида.

Подсемейство *Chordopoxvirinae* (ChPV) – вирусы оспы позвоночных. В настоящее время в это подсемейство входит 52 вида, разделенных на 18 родов¹⁶.

Род *Avipoxvirus* – Авипоксвирусы (10 видов, вирусы оспы птиц)

Род *Capripoxvirus* – Каприпоксвирусы (3 вида)

Goatpox virus – вирус оспы коз

Lumpy skin disease virus – вирус кожной бугорчатки

Sheeppox virus – вирус оспы овец – типовой вид рода

Род *Centapoxvirus* (1 вид)

Род *Cervidpoxvirus* (1 вид)

Род *Crocodylidpoxvirus* (1 вид)

Род *Leporipoxvirus* – Лепорипоксвирусы (4 вида)

Mycoma virus – вирус миксомы кроликов – типовой вид рода

Род *Molluscipoxvirus* – Моллюсципоксвирусы

Molluscum contagiosum virus – вирус контагиозного моллюска

Род *Orthopoxvirus* – Ортопоксвирусы (10 видов)

Cowpox virus – вирус оспы крупного рогатого скота или вирус коровьей оспы

Monkeypox virus – вирус оспы обезьян

Vaccinia virus – вирус вакцины – типовой вид рода

Variola virus – вирус натуральной оспы

Род *Parapoxvirus* – Парапоксвирусы (4 вида)

Orf virus – вирус Орф – типовой вид рода

Род *Suipoxvirus* – Суипоксвирусы

Swinepox virus – вирус оспы свиней

Род *Yatapoxvirus* – Ятапоксвирусы (2 вида)

Tanapox virus – танапоксвирус человека или вирус оспы Тана

Yaba monkey tumor virus – вирус опухолей обезьян Яба – типовой вид рода

Виды *incertae sedis* (2 вида)¹⁷

Подсемейство *Entomopoxvirinae* (EnPV)¹⁸ – вирусы оспы насекомых

Род *Alphaentomopoxvirus* (7 видов)

Род *Betaentomopoxvirus* (16 видов)

Род *Gammaentomopoxvirus* (6 видов)

Виды *incertae sedis* (2 вида)

¹¹ Уже даже установление этого обстоятельства говорит за то, что вспышка, прежде чем информация о ней появилась в СМИ, кем-то изучалась.

¹² SMALLPOX Outbreak in Yemen? Hal Turner Claims His US Agency Contacts Confirmed Outbreak // Rumormill news. 2022. 8-Feb. <https://www.rumormillnews.com/cgi-bin/forum.cgi?noframes;read=192751> (дата обращения 15.03.2022).

¹³ Updated Case-finding Guidance: Monkeypox Outbreak—United States, 2022. См. <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00468.asp> (дата обращения 15.06.2022).

¹⁴ См. работы. Di Giulio, P.B. Eckburg [9]; C. Chastel [10].

¹⁵ *Монофилия* (семейный клан) – происхождение всех представителей таксона от одного общего предка.

¹⁶ International Committee on Taxonomy of Viruses. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy> (дата обращения 03.01.2022).

¹⁷ *Incertae sedis* (лат. – «неопределенного положения») – латинское выражение, указывающее на то, что положение таксона в системе неясно.

¹⁸ Энтомопоксвирусы в данной работе не рассматриваются.

Из-за того, что поксвирусы обнаружены у насекомых, рептилий, птиц и млекопитающих, их относят к «древним вирусам». Это, в свою очередь, означает формирование эффективных механизмов адаптации к клеткам своих хозяев [16]. Род Orthopoxvirus (OPV) более изучен, чем другие, из-за способности входящих в него видов вызывать болезнь у человека и животных. Названия видов условны. Они присвоены в честь животных-хозяев, от которых их впервые выделили (вирус оспы обезьян, вирусы оспы верблюдов, змей, лошадей, свиней, енотов, скунсов и др.). Однако название не обязательно представляет природный резервуар или полный диапазон их хозяев. На сегодняшний день первичные хозяева и резервуары¹⁹ зоонозных ортопоксвирусов в природе или циклы их передачи и поддержания не определены. Кроме относительно хорошо изученных ортопоксвирусов (ВНО, ВОО, вирус вакцины), известно множество малоизученных вирусов этого семейства, так как их обнаруживали только один раз или очень небольшое количество раз, либо они «вымерли», прежде чем были как-то изучены²⁰. Большая часть того, что мы знаем о OPV, стало известным в результате случайных событий межвидовой передачи, как правило, из неизвестного источника к людям, диким животным или одомашненным видам. Подавляющее большинство данных получено в результате серологических исследований, и нельзя установить идентичность OPV на уровне вида. К сожалению, это дает мало информации об их естественной экологии и устойчивости поддержания в природных очагах [13].

Сравнение геномов OPV позволило идентифицировать приблизительно 50 относительно консервативных генов, обнаруживаемых в геноме всех секвенированных поксвирусов, а также 40 генов, присутствующих в геноме большинства хордопоксвирусов [20]. Эти гены определяют транскрипцию, процессинг РНК, репликацию и сборку вирионов поксвирусов, и обычно находятся в его центральных областях (их еще называют генами домашнего хозяйства). Гены, участвующие во взаимодействии с хозяином (гены диапазона хозяев), обычно располагаются в терминальных областях генома и демонстрируют низкую идентичность последовательностей. Кодлируемые ими белки (факторы диапазона хозяев) биохимически разнообразны и ни один поксвирус не кодирует версии таких генов всех членов OPV. Гены в терминальных областях генома OPV, определяющие в моделях инфекции вирулентность вируса, называют генами вирулентности, а их белковые продукты – факторами вирулентности. Концевые участки генома OPV фланкируют инвертированные терминальные повторы (ITR)²¹. Их размер колеблется приблизительно от 0,1 до 13 т.п.н. Они содержат идентичные последовательности на обоих концах и состоят из шпилечной петли, tandemных повторов и некоторого количества открытых рамок считывания (ORF)²² [16, 21]. Длина последовательности генома OPV и содержание генов положительно коррелируют с широким кругом хозяев, но имеют обратную связь с патогенностью [22].

¹⁹ Под *первичным резервуаром* в данной работе понимается совокупность биологических хозяев возбудителя опасной инфекции и включающих их экосистем, без которых его существование в природе как биологического вида невозможно. Такие резервуары могут сохраняться на определенной территории сотни и тысячи лет, не проявляя себя эпизоотиями среди животных, оставляя «следы» лишь в исторических источниках. Автор данной работы считает, что первичные резервуары возбудителей опасных инфекций, в том числе и семейства Poxviridae находятся среди простейших организмов (Protozoa), но это тема отдельной статьи.

²⁰ Имеется в виду вирус оспы лошадей (*Horsepox virus*, HSPV) – считается вымершим в конце XX в. Описаны множественные клинические формы оспы лошадей, в том числе доброкачественная локализованная форма с поражением морды и ротовой полости лошади, ранее известная как контагиозный пустулезный стоматит; генерализованная высококонтагиозная форма, известная как папулезный стоматит лошадей. Оспу лошадей также связывают с экссудативным дерматитом пасти лошади. Клинически ее дифференцируют от двух других поксвирусных заболеваний лошадей – контагиозного моллюска лошадей и болезни Уасин-Гишу (*Uasin Gishu disease*. Уасин Гишу – плато, расположенное в западной Кении). Контагиозный моллюск лошадей – это легкое самоизлечивающееся кожное заболевание, сходное с контагиозным моллюском человека. Болезнь Уасин-Гишу была описана у неместных лошадей Восточной Африки. Поражения генерализованные, носят пролиферативный и папилломатозный характер, заболевание может приобрести хроническое течение [17, 18]. В 2017 г. канадскими учеными методами синтетической биологии HSPV был восстановлен в инфекционной форме [19].

²¹ *Инвертированные концевые повторы* (inverted terminal repeats, ITR) – короткие родственные или идентичные последовательности, ориентированные в противоположных направлениях. Указывают области, способные к самокомплементарному спариванию оснований (области в пределах одной последовательности, которые могут образовывать пары оснований друг с другом).

²² *Открытая рамка считывания* (open reading frames, ORF) – последовательность нуклеотидов в составе ДНК или РНК, потенциально способная кодировать белок.

Широкому кругу хозяев, проявляемому многими ОРВ, способствует в частности²³:

- ненужность специфических рецепторов для проникновения в клетки различных млекопитающих – клеточными детерминантами связывания вирусных частиц являются повсеместно экспрессируемые на поверхности клетки гликозаминогликаны или компоненты внеклеточного матрикса. Диапазон хозяев и вирулентность ОРВ зависят от их эффективного манипулирования противовирусными реакциями хозяина на клеточном, тканевом и видоспецифичном уровнях²⁴;

- геном любого из ОРВ содержит весь генетический материал, необходимый для его репликации в цитоплазме клетки и не зависит от ее белок-синтезирующей машины;

- относительно низкий уровень мутаций;

- устойчивость вирионов в окружающей среде;

- способность многих ОРВ вызывать инфекции у хозяев несколькими путями (парентерально, респираторно, через слизистые оболочки);

- ОРВ используют общие стратегии уклонения от иммунитета хозяина, многие из которых нацелены на особенности врожденного иммунитета хозяина [13].

Сужение круга хозяев ОРВ (что типично для ВНО, вызывающего болезнь исключительно у человека) является результатом дегенеративной эволюции²⁵, то есть прогрессирующей утраты генов за счет накопления

индель-мутаций (англ. Indel Mutation)²⁶ или задействования других механизмов усечения и потери генов [13, 24]. E.L. Hatcher et al. [24] считают, что ортопоксвирусы путем более глубокой специализации, достигаемой потерей генов, оптимизируют свой ответ на противовирусные механизмы хозяина. Основным механизмом потери генов является введение ранних стоп-мутаций, постепенно приводящих к фрагментации, усечению и полному удалению ORF из генома.

Заражение ВОО хоть и проявляется у людей клинической картиной болезни, сходной с натуральной оспой (для кланды²⁷ вируса, циркулирующего в долине реки Конго), но его эволюционная история не связана с ВНО. Сравнение геномов ВНО и ВОО показывает, что центральная область генома ВОО, кодирующая основные ферменты и структурные белки, на 96,3 % идентична таковой у ВНО. Однако концевые области генома ВОО, кодирующие факторы вирулентности и круга хозяев, значительно различаются. Таким образом, эти два вируса представляют собой разные виды, которые сформировались независимо друг от друга. ВОО не является прямым предком или прямым потомком ВНО [25].

G. Gubser et al. [26] (2004) установили более близкое родство ВНО с вирусом оспы верблюдов (Camelpox virus, CMPV) и вирусом оспы змей (Taterapox virus, TATV). Последний выделен из внешне здоровой африканской песчанки (*Tatera kempi*) в 1975 г. В настоящее время

²³ Более подробно о генах вирулентности и диапазона хозяев основных патогенных для человека и животных ОРВ см. в работе S.L. Haller et al. [21].

²⁴ Это совершенная иная стратегия формирования вирусом круга хозяев, чем используют коронавирусы и многие другие вирусы. У коронавирусов от внешней оболочки отходят булавовидные шиповидные отростки – пепломеры (спайки, spikes), предназначенные для взаимодействия со специфическими трансмембранными рецепторами клеток-мишеней. Меняя «шипы» вирусов, вызывающих зоонозы, на шипы, узнающие специфические рецепторы у человека, можно из зоонозного вируса сконструировать вирус, вызывающий болезнь у людей. Так был создан вирус – SHC014-MA15, способный к репликации в дыхательных путях человека и животных. Для этого в нуклеотидную последовательность субъединицы S1, циркулирующего среди летучих мышей коронавируса SHC014 – ближайшего «родственника» SARS-CoV, не проявившего себя в качестве патогена для людей, исследователи заменили нуклеотидную последовательность гена, кодирующего субъединицу S1 у SHC014, на аналогичную от SARS-CoV. Остальные гены, т.е. те, которые определяют формирование транскрипционного комплекса вирусной репликации и сборку его частиц в клетке, изменениям не подвергались. Новый химерный SARS-подобный коронавирус получил обозначение SHC014-MA15. Химера оказалась более вирулентной в человеческих клетках, чем исходный вирус – SHC014 [23].

²⁵ Дегенеративная эволюция или общая дегенерация – одно из направлений эволюционного процесса, связанное с упрощением организации, в том числе утратой органов и их систем.

²⁶ Индель (англ. Indel) – термин молекулярной биологии, обозначающий увеличение или удаление оснований в геноме организма в результате образования небольших генетических вариаций, длина которых составляет от 1 до 10 тыс. пар оснований, включая такие события, как вставки и делеции (удаления участков генома). Они могут быть разделены многими годами и не быть связаны друг с другом каким-либо образом.

²⁷ Клада (от др.-греч. ὀ κλάδος, «ветвь, молодой побег, отпрыск»; англ. clade) – группа организмов, содержащая общего предка и всех его прямых потомков. Общий предок может быть особью, популяцией или видом (вымершим или существующим). Клады вложены одна в другую, так как каждая ветвь, в свою очередь, распадается на более мелкие ветви. Эти расколы отражают историю эволюции, когда популяции расходились и развивались независимо.

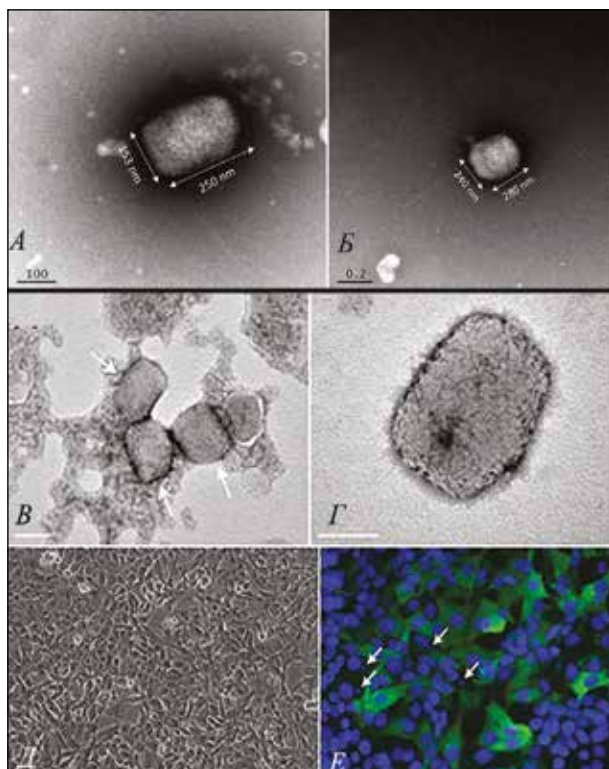


Рисунок 3 – Трансмиссионная электронная микроскопия вируса оспы обезьян и размножение вируса в клетках Vero. На снимках А и Б ВОО, полученный из содержимого везикулы жителя Сингапура, прибывшего из Нигерии в мае 2019 г., видны множественные частицы в форме кирпича размером от 230–290 нм до 130–240 нм. Трубочатые структуры наблюдались при окрашивании фосфорно-вольфрамовой кислотой (А), а центральное кольцеобразное углубление наблюдалось при окрашивании ацетатом гадолиния (Б). Изображения А–Б взяты из работы S.T. Yong et al. [29]. Вирусные частицы в образцах оспенных пораженных обнаруживают либо в виде агрегатов вирионов (стрелки) (В) (линейка указывает 0,2 мкм), либо в виде отдельных вирионов (Г) с типичной кирпичной формой (линейка 100 нм). Инфицированные клетки Vero демонстрировали типичный цитопатический эффект – отслоение и округление клеток. Увеличение $\times 10$ (Д). Иммунофлуоресцентное окрашивание инфицированных клеток Vero: ДНК (окраска DAPI [4',6-диамидино-2-фенилиндол]) и вирус оспы обезьян (Е); видны «вирусные фабрики» (стрелки). Увеличение $\times 25$. Изображения В–Е взяты из работы N. Erez et al. [27]

TATV, а не ВОО наиболее близкородственен ВНО²⁸ [33].

Для ВОО показана эволюция по типу аллопатрии²⁹. Ее результатом стало формирование двух основных клад ВОО: западноафриканской (Western African, WA) и клады долины реки Конго (Congo Basin, CB) [35]. Изоляты ВОО клады WA менее вирулентны для обезьян и людей, чем изоляты этого же вируса клады CB. Последняя эволюционно «моложе» клады WA. Подкожное заражение сусликов ВОО штаммами обеих клад вызывало у них диссеминированную инфекцию со 100 % летальностью через 6–11 сут. Гистологически выявленные поражения, вызванные обеими вирусными клдами, включали легочное кровотечение, отек и острое воспаление, а также очаги некроза печени и селезенки с интрацитоплазматическими включениями в гепатоцитах. Однако заболевание, вызванное штаммом ВОО клады CB, развивалось более быстро и тяжело [36]. Большая вирулентность для животных и людей клады CB обусловлена более эффективным подавлением противовирусных ответов хозяина [37]. В частности, вирусы клады CB более эффективно подавляют ответы Т-клеток хозяина,

блокируют апоптоз инфицированных клеток и синтезируют ингибитор ферментов комплемента [38].

Морфология и жизненный цикл поксвирусов. При просмотре образцов под электронным микроскопом поксвирусы легко узнаются. Они выглядят как кирпичные или овальные структуры размером 200–400 нм, окруженные геометрически гофрированной липопротеиновой внешней мембраной, однако различить их виды по таким изображениям невозможно. На электронномикроскопических снимках ядро описывается как двояковогнутое с боковыми телами с каждой стороны [39, 40] (рисунок 3).

Жизненный цикл поксвируса протекает в цитоплазме инфицированных клеток на своего рода «вирусных фабриках», в которых идет транскрипция и репликация вирусных геномов, а также сборка вирусных частиц. Репликация происходит сложным, но консервативным морфогенным путем через формирование двух форм инфекционных вирионов: внутриклеточного зрелого вируса (англ. intracellular mature virus, IMV) и внеклеточного оболочечного вируса (англ. extracellular

²⁸ Из-за своей «неуловимости» в природных резервуарах, вирус оспы змей относится вирусологами к «загадочным» ортопоксвирусам (англ. «cryptic» OPVs viruses). Его вирулентность для человека неизвестна [13]. Скорее всего, эти три вируса имели когда-то общего предка среди OPV грызунов, поэтому они более тесно связаны друг с другом, чем с любым другим видом семейства [34].

²⁹ Аллопатрическое видообразование – процесс видообразования, основанный на пространственной изоляции популяций, где они подвергаются действию разных направлений естественного отбора и не способны обмениваться генетической информацией.

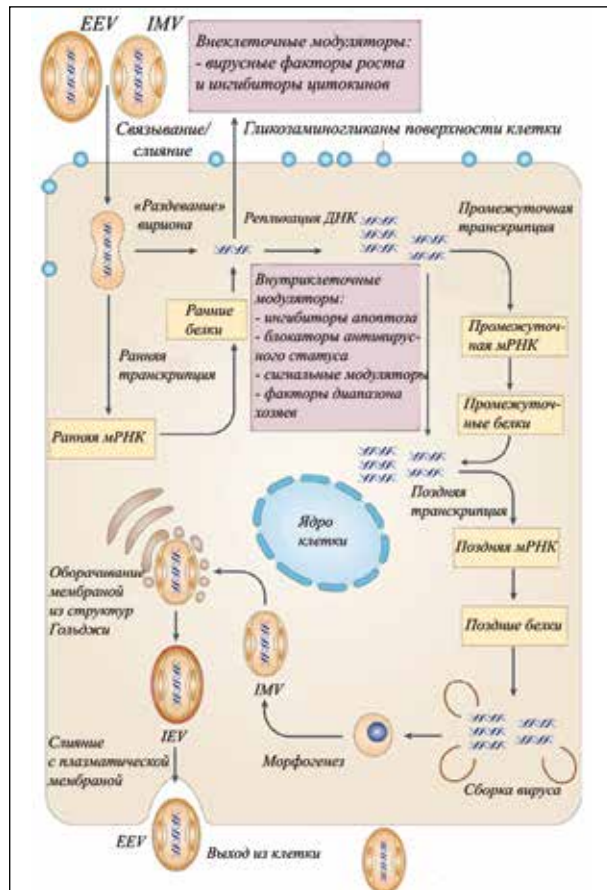


Рисунок 4 – Жизненный цикл поксвирусов. Для слияния и проникновения вириона в клетку не требуются специфические клеточные рецепторы. Связывание вириона определяется несколькими белками вириона и гликозаминогликанами на поверхности клетки-мишени или компонентами внеклеточного матрикса. Вирионы IMV и EEV различаются по своим поверхностным гликопротеинам и количеству оберточных мембран (*wrapping membranes*). Репликация вируса происходит тремя волнами – ранняя, промежуточная и поздняя, за которыми следует морфогенез инфекционных частиц. Исходный внутриклеточный зрелый вирус (IMV) транспортируется через микротрубочки (не показаны на рисунке) и «оборачивается» мембраной, полученной из структур сети Гольджи, после чего его называют внутриклеточным оболочечным вирусом (*intracellularencloped virus, IEV*). IEV сливается с клеточной поверхностной мембраной с образованием ассоциированного с клеткой оболочечного вируса (*cell-associated enveloped virus, CEV*; не показан), который либо вытесняется из клетки, либо высвобождается с образованием свободного EEV. EEV может образовываться и путем прямого почкования IMV, минуя, таким образом, форму IEV. Инфицирование непермиссивными поксвирусами обычно прерывается в точке после стадии связывания/слияния [41]

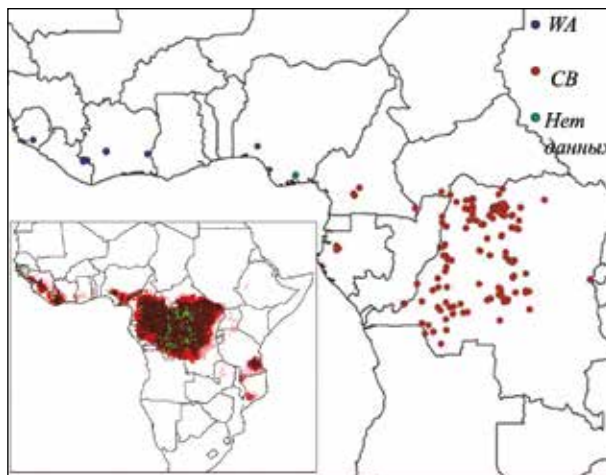


Рисунок 5 – Известные и возможные ареалы оспы обезьян на Африканском континенте. А. Территории, где выявлены случаи оспы обезьян среди людей. ВОО, встречающиеся в Центральной Африке, более вирулентны для людей и обезьян, чем вирусы, циркулирующие в Западной Африке. Б. Территории, где экологические условия сходны с теми, на которых поддерживается ВОО. Более плотная штриховка показывает большую вероятность заражения человека ВОО на этой территории. 1 – Западноафриканские штаммы (WA); 2 – Центральноафриканские штаммы (CA). По R.S. Levine et al. [52]

enveloped virus, EEV), способного инициировать инфекционный процесс и играющего главную роль в передаче вируса от одного хозяина к другому (рисунок 4).

ВОО весьма патогенен для белок, кроликов, белых мышей, хлопковых крыс, многососковых крыс, обезьян, и, возможно, антилоп. Из обезьян наиболее чувствительны к ВОО

орангутаны. Обезьяны могут быть бессимптомными носителями ВОО. К вирусу невосприимчивы золотистые хомячки, белые крысы и морские свинки [42]. Изучению биологии ВОО в лабораторных условиях препятствует отсутствие идеальной модели на животных³⁰. Для тестирования эффективности противооспенных вакцин и противовирусных препаратов, в ос-

³⁰ Идеальные модели на животных должны иметь такие же пути передачи, как и у людей, те же течение болезни, заболеваемость и летальность, использование путей заражения, идентичных естественной передаче возбудителя, а также возможность заражения с тем же уровнем заразности, что и у людей [45].

новном, используют яванских макак (*Macaca fascicularis*), взрослых сусликов (*Spermophilus tridecemlineatus*), африканских сонь (*Graphiurus kelleni*), луговых собачек (*Synomys ludovicianus*) и инбредных мышей линий CAST/EiJ, PERA/EiJ и MOLF/EiJ. Для тестового заражения животных используют вирус клады долины реки Конго, в основном штамм Zaire'79 [16, 43]. В США фазу III исследования эффективности терапевтических средств и вакцин против натуральной оспы и оспы обезьян считается возможным проводить на яванских макаках, используя их в качестве суррогатной модели человека [44].

Экология и эпидемиология возбудителя оспы обезьян. Возможными способами передачи ВОО являются передача от животных к человеку (зоонозная передача), а также передача от человека к человеку (антропонозная передача). Установлена связь между воздушно-капельным путем и контактом с биологическими жидкостями, зараженной средой или предметами пациента, поражением кожи инфицированного человека³¹ с передачей инфекции от человека к человеку. Клада бассейна Конго (клада СВ) из-за большей вирулентности вносит больший вклад в передачу ВОО от человека к человеку, чем клада WA. Передача от животного к человеку происходит при прямом контакте с любым из естественных хозяев вируса или при употреблении их в пищу. Кроме того, зоонозная передача может происходить при прямом контакте с кровью, биологическими жидкостями и инокуляцией из кожно-слизистых поражений инфицированного животного. Сообщалось и о внутрибольничной передаче ВОО клад СВ и WA. Передача вируса половым путем предполагалась для инфицированных людей с поражениями в паху и половых органах³². О передаче вируса от человека к животному не сообщалось. Заразность больного оспой обезьян, характеризуемая величиной индекса репродукции вируса (R_0)³³, для клады СВ оценивается в диапазоне 0,6–1,0. Для клады WA предполагается, что R_0 ниже, чем у клады СВ. Верхний предел R_0 , равный 1,0, для клады СВ указывает на то, что вирус способен

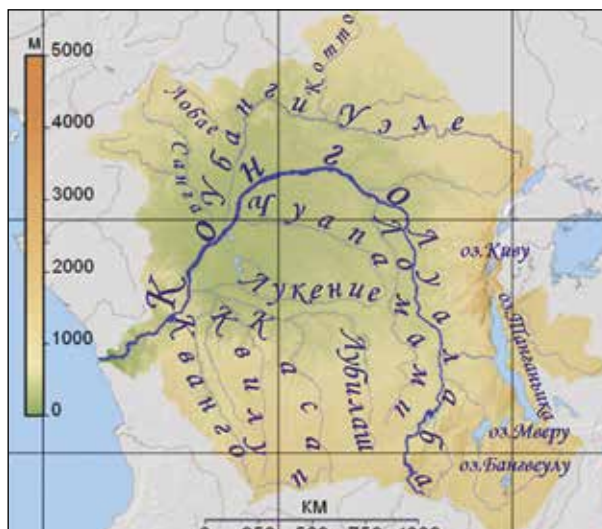


Рисунок 6 – Бассейн реки Конго (Заир, Луалаба). Река в Центральной Африке, главным образом в ДРК (бывший Заир). Самая полноводная и вторая по длине река Африки, вторая река по водности в мире после Амазонки (годовой сток равен 1318,2 км³, хотя это в 5 раз меньше, чем у Амазонки) и самая глубокая река в мире. Бассейн Конго образует вторую по площади в мире зону влажных тропических лесов, занимающую примерно 2 млн км². В совокупности с участками вторичного леса и саванны леса бассейна Конго занимают порядка 3 млн км² – преимущественно на территории ДРК, но также в Габоне, Республике Конго, Камеруне, ЦАР и Экваториальной Гвинее. В бассейне Конго насчитывается приблизительно 10 тысяч видов растений, из которых 30 % эндемичны для этого региона. В лесах бассейна Конго зарегистрировано около тысячи видов птиц (в том числе 265 видов, встречающихся только в экваториальных лесах) и 400 видов млекопитающих, обитающих в этом регионе, в том числе гориллы (горные и равнинные), шимпанзе, бонобо, лесные слоны, африканские буйволы, гиппопотамы, ламантины и два вида выдр. Среди рептилий, встречающихся в реке Конго и ее окрестностях, наиболее заметны крокодилы, водяные змеи и ведущие полуводный образ жизни черепахи ([https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B3%D0%BE_\(%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%B0\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B3%D0%BE_(%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%B0)))

³¹ Струпья, взятые у пациента во время выздоровления, затем гомогенизированные и протестированные на наличие ВОО, содержали жизнеспособную вирусную нагрузку 10⁵–10⁷ БОЕ/струп [27], т.е. с ними нужно обращаться предельно осторожно.

³² См. работу D. Ogoina et al. [47].

³³ Индекс репродукции вируса (англ. basic reproduction number, R_0) – равен среднему количеству новых случаев болезни в неимунной популяции, источником которых является один человек. Если сравнить с R_0 SARS-CoV-2 или ВНО, то у ВОО он низкий. Судите сами. В разгар эпидемии COVID-19 в Китае (февраль 2020 г.) его оценивали, как 5,7 [48], что было выше, чем R_0 SARS (1,7–1,9), и значительно выше, чем у MERS (<1) [49]. Оба коронавируса проявили себя только отдельными вспышками. Натуральная оспа в изолированных популяциях с незначительным коллективным иммунитетом до двадцатого века показывала R_0 между 3,5 и 6,0 [50]. Пример подсчета R_0 см в работе F.M. Guerra et al. [51]. Для ВОО клады WA $R_0 < 0,6$ – это не та величина, которая обещает глобальную пандемию, однако она происходит.

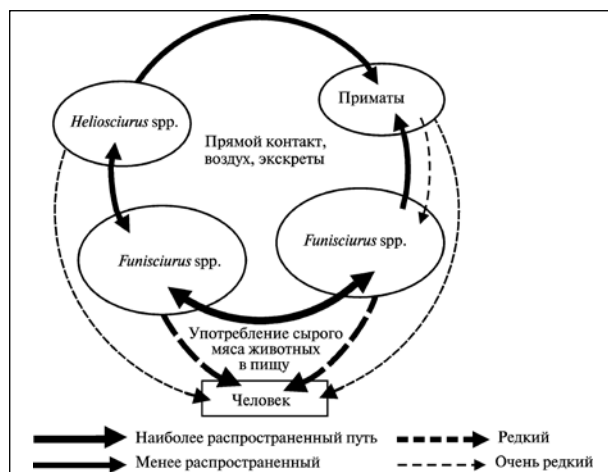


Рисунок 7 – Схема передачи ВОО из вторичного природного резервуара в человеческие популяции. *Heliosciurus* – род Солнечные белки. *Funisciurus* – род Полосатые белки. *Elaeis guineensis* – масличная ореховая пальма. Первичный природный резервуар ВОО не известен. Цикл его поддержания в природе остается до конца не выясненным. Нет доступных данных о различиях в диапазоне хозяев между вирусными изолятами, принадлежащими к кладам Западной Африки и бассейна реки Конго. По L. Khodakevich et al. [53]

распространятся в человеческой популяции [46]. Так как R_0 клады WA намного ниже того, что было оценено для клады СВ, то устойчивая передача от человека к человеку в природных очагах, а также ее персистенция в человеческой популяции маловероятны, но вспышки могут поддерживаться через заражения от больных животных [16].

Инкубационный период оспы обезьян у людей – 7–19 сут. Динамика вспышек плохо изучена. Встречается среди людей, живущих в тропических лесах Центральной и Западной Африки. Среди животных ВОО очень эффективно передается через воздух, экскременты (рвотные массы и испражнения) и повреждения на коже. Первичный природный резервуар ВОО неизвестен. На рисунке 5 показаны географические районы естественной встречаемости оспы обезьян на Африканском континенте, а также регионы, где она может быть обнаружена из-за сходства экологических условий.

В основном инфицированные ВОО животные встречаются рядом с водоемами в зонах вторичных влажных тропических лесов, густо населенных полосатыми и солнечными белками. Деревья масличной ореховой пальмы (*Elaeis guineensis*) обеспечивают белок обильной пищей и одновременно привлекают к себе население этих регионов, занимающееся сбором орехов. Такие деревья растут в широких вторичных лесах и на плантациях по всему западу



Рисунок 8 – Животные, чувствительные к вирусу оспы обезьян и промежуточные резервуары вируса. А. Яванский макак (лат. *Macaca fascicularis*) – в Африке не обитает, используется как экспериментальная модель. Б. Солнечная белка (род *Heliosciurus*) – встречается только в Африке к югу от Сахары. В. Гамбийская хомяковая крыса (лат. *Cricetomys gambianus*) – вид широко распространен в Африке к югу от Сахары, географически – от Сенегала до Кении и от Анголы до Мозамбика. Используют для обнаружения противопехотных мин. Продаются в зоомагазинах, в том числе и в России. Г. Африканская соня (лат. *Graphiurus*) – ареал распространения вида находится к югу от Сахары. Д. Американская луговая собачка – грызун из семейства беличьих (лат. *Supotus*). Внешне напоминают сурков. Обитают в прериях Северной Америки. Ж. Полосатая белка (лат. *Xerus erythropus*) – вид широко распространен в Африке от Марокко до Кении и Уганды. Обитает в лесах, чаще во вторичных, а также в саваннах, мангровых зарослях и буше на высоте до 2450 м над уровнем моря (изображения взяты из Википедии)

Африки, располагаясь почти непрерывной полосой 50–250 км вдоль побережья Сьерра-Леоне на западе до Южного Камеруна. Этот пояс рас-

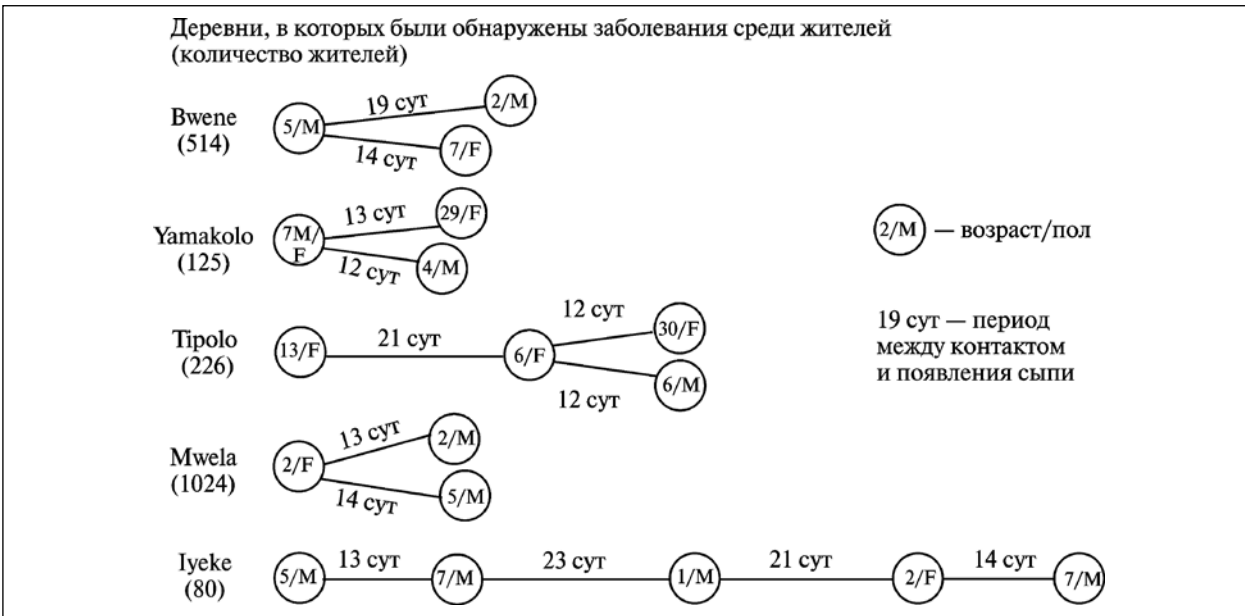


Рисунок 9 – Примеры цепочек передачи ВОО между людьми в Заире. Все люди, заболевшие оспой обезьян, проживали в небольших деревнях, расположенных в зоне влажных джунглей, и находились в тесном контакте друг с другом. Предполагается, что заболевший оспой обезьян человек мог быть источником ВОО для другого человека в течение одной недели. М – мужчина, F – женщина.
По F. Fenner et al. [8]

ширятся в Габоне и Конго, а также занимает почти весь бассейн реки Конго. Его обитатели – потенциальные резервуары ВОО и гораздо более опасных патогенов, насчитывают тысячи видов животных и растений (рисунок 6).

На рисунке 7 показана схема передачи ВОО из вторичного природного резервуара в человеческие популяции, на рисунке 8 – чувствительные к ВОО животные.

Например, причиной вспышки оспы обезьян среди населения штата Висконсин (США), был завоз ВОО из Ганы с гамбийскими хомяковыми крысами (*C. gambianus*). Крысы заразили оспой обезьян луговых собачек в одном из магазинов в штате Висконсин, не контактируя с ними непосредственно. Луговые собачки были помещены в клетки, в которых ранее содержались больные крысы. Затем их в инкубационном периоде болезни развезли по другим магазинам в разных штатах и продали населению. У многих луговых собачек в зоомагазине начали слезиться глаза и появились выделения из носа, но на это ни продавцы, ни покупатели животных вни-

мания не обратили. Всего оспой обезьян в штате Висконсин заболело 11 человек (5 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 3 до 45 лет. В 10 случаях заболевание возникло в результате контакта с больным животным (укусы, попадание вируса в ранки на коже). В одном случае эпидемиологи предполагают передачу ВОО от человека к человеку³⁴. Учитывая восприимчивость к ВОО луговых собачек, которые относятся к семейству беличьих³⁵, нельзя исключать возможность занесения ВОО в популяции европейских белок [15].

В 1982–1984 гг. в ДРК (Заир) случаи заболевания оспой обезьян, вызванные передачей ВОО от человека к человеку, составляли до трети всех случаев (66 из 210). Временные периоды между контактом и появлением сыпи составляли от 7 до 23 сут. Летальность среди детей в возрасте от 7 мес до 7 лет достигала 11 %, в возрастной группе от 5 до 14 лет – 7,7 %. Примеры передачи ВОО между людьми приведены на рисунке 9.

Смертельные исходы оспы обезьян среди людей отмечены только в бассейне реки Конго

³⁴ У авторов статьи промежуточные данные. По состоянию на 8 июля 2003 г. в CDC было зарегистрировано в общей сложности 71 случай оспы обезьян из Висконсина (39), Индианы (16), Иллинойса (12), Миссури (два), Канзаса (один) и Огайо (один). Они включают 35 (49 %) случаев, лабораторно подтвержденных в CDC, и 36 (51 %) подозреваемых и вероятных случаев, расследуемых государственными и местными департаментами здравоохранения (Update: Multistate Outbreak of Monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003; <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5227a5.htm>; дата обращения: 11.05.2022).

³⁵ *Беличьи* (лат. Sciuridae) – семейство млекопитающих отряда грызунов. В фауне России 16 видов семейства беличьих: летяга, обыкновенная белка, азиатский бурундук, берингийский, или американский, суслик (евражка), 8 видов собственно сусликов и 4 вида сурков.



Рисунок 10 – Шейная лимфаденопатия у пациента с оспой обезьян во время вспышки оспы обезьян в Заире, 1996–1997 гг. Выраженная лимфаденопатия (особенно в шейной и паховой областях) является характерным признаком оспы обезьян, отличающая ее от натуральной оспы. Возникает на предэруптивной стадии [43]. Фотография из работы F.M. McCollum et al. [38]

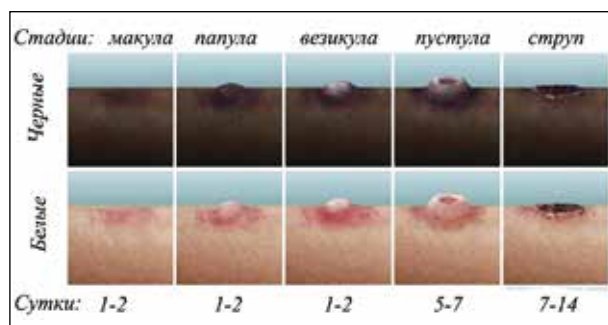


Рисунок 11 – Стадии кожных проявлений и прогрессирования сыпи при оспе обезьян. Сыпь обычно начинается во рту, а затем распространяется на лицо и конечности, включая ладони и подошвы. Каждое поражение начинается как пятно (макула), а затем прогрессирует в папулы, везикулы, пустулы и струпья [57]

[16, 35, 54]. Выходы за пределы африканского континента на сегодняшний день (июнь 2022 г.) доказаны только для ВОО клады WA [15, 55].

Клиническая картина оспы обезьян у человека при естественном инфицировании. Под естественным инфицированием в данной работе понимается распространение ВНО по механизмам, существующим в природных очагах болезни. По тяжести клиника оспы

обезьян у иммунокомпетентных людей различается в зависимости от того, к какой кладе принадлежит вызвавший болезнь вирус ВОО. Циркулирующие среди обезьян, обитающих в бассейне реки Конго, ВОО вызывают опасные клинические формы болезни, сходные с натуральной оспой; штаммы ВОО из Западной Африки проявляют себя легкими формами оспы обезьян.

В патогенезе натуральной оспы и оспы обезьян на начальном этапе болезни много общего. Инкубационный период оспы обезьян по продолжительности укладывается в 7–19 сут. За этот период происходит первичное распространение вируса, а так как он неспецифичен, то проникает в различные органы, где подвергается еще одному циклу репликации. Последующая репликация в этих органах вызывает вторичную вирусемия, у пациента развиваются лихорадка и недомогание – болезнь проявляет себя клинически. Следующей мишенью для репликации вируса является кожа. Сыпь развивается как следствие вирусного поражения и воспаления, которое появляется вначале на лице и конечностях, в меньшей степени – на туловище (то, что называется центробежным распространением). Сыпь прогрессирует последовательно от папулезной к везикулярной, к пустулезной и заканчивается струпьями и, наконец, шелушащимися поражениями. Большинство жертв ВНО погибают от болезни в течение второй недели после появления симптомов. Большинство пациентов с оспой обезьян самоизлечиваются [56].

ВОЗ выделяет два периода развития клиники оспы обезьян³⁶.

Период инвазии (продолжительностью 0–5 сут, вторичная вирусемия в патогенезе болезни). Болезнь начинается с подъема температуры, озноба, слабости, недомогания, головной боли, иногда появляются боли в горле, кашель, лимфоденопатия (увеличение лимфатических узлов), боли в спине, миалгия (мышечная боль) и сильная астения (слабость). Лимфоденопатия является патогномичным симптомом оспы обезьян по сравнению с другими болезнями со схожими первоначальными симптомами (ветряная оспа, корь, натуральная оспа), наблюдается у 86,4 % заболевших. Лимфадениты появляются, как правило, одновременно с лихорадкой, за 1–2 сут до высыпания и иногда совпадают с его началом. Их локализация варьирует (подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые), иногда они двусторонние. В 11 % случаев лимфадениты возникают в лимфоузлах разных

³⁶ Информация ВОЗ 19 мая 2022 г. См. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> (дата обращения: 21.05.2022).



Рисунок 12 – Оспа обезьян у жителей ДРК (Заир), вызванная ВОО клады СВ. А и Б. Семилетняя девочка на 7-е сут болезни. Хорошо заметна паховая билатеральная аденопатия и увеличение подчелюстных лимфатических узлов на правой стороне лица. Пустулярные поражения губ. Локализация сыпи такая же, как и при натуральной оспе. В. Трехлетний мальчик с сыпью на стадии корок. Аксиллярные лимфатические узлы все еще увеличены. По F. Fenner et al. [8]

областей (например, на шее и в подмышечной области), чаще всего (в 63,9 %) развивается генерализованная лимфаденопатия (рисунок 10).

Период высыпаний на коже. Через 2–4 сут после повышения температуры появляется сыпь. Высыпания чаще концентрируются на лице и конечностях, чем на туловище. В основном они поражают лицо (в 95 % случаев), ладони и подошву стоп (в 75 % случаев). Кроме того, высыпаниям подвержены слизистые оболочки полости рта (70 %), гениталии (30 %), конъюнктивы (20 %), а также роговица глаз. Высыпания проходят несколько этапов развития: от макулопапул (поражений кожи с плоским основанием) до папул (слегка приподнятых твердых образований), везикул (наполненных прозрачной жидкостью пузырьков) и пустул (наполненных желтоватой жидкостью пузырьков), а затем корочек (струпов), которые после высыхают и отпадают. Количество кожных проявлений болезни может варьироваться от 10 до 150 и сохраняться до 4 недель. В тяжелых случаях очаги поражения могут сливаться, что может привести к отслоению больших участков кожи. После отпадения струпов на коже остаются депигментированные участки, на месте которых формируются отчетливые, но неглубокие рубцы, или гиперпигментированные

пятна. Болезнь длится две–четыре недели в зависимости от клады ВОО, массивности заражения, тяжести клинического течения, иммунного статуса пациента и других факторов (рисунок 11).

В целом по характеру клинического течения оспа обезьян, вызванная кладой СВ, у человека напоминает тип натуральной оспы, преобладавший ранее на Африканском континенте, давая картину, близкую к обычной дискретной, полусливной и сливной ее формам (рисунок 12).

При обследовании в 1980-х гг. 282 больных обезьяньей оспой в Заире преобладающим типом поражения кожи среди непривитых людей был дискретный (69 %), за ним следовали полусливные (23,4 %) и сливные (7 %). Аналогичные тенденции наблюдались среди пациентов со шрамами от предыдущей вакцинации [43].

Помимо этих основных форм, встречаются и другие. Имеется информация о геморрагической форме оспы обезьян у ребенка в ДРК, протекавшей аналогично оспенной геморрагической пурпуре и закончившейся летальным исходом. Наблюдалось и очень легкое течение оспы обезьян по типу вариолоида с единичными кожными элементами. При оспе обезьян встречается субклиническая форма болезни, описанная при натуральной оспе. О наличии



Рисунок 13 – Кожные поражения при оспе обезьян, вызванной ВОО клады WA у жителей штата Висконсин (США). У пяти пациентов первичные поражения кожи проявлялись в виде узелковых припухлостей вокруг краев укусов или царапин (А, Б, В). У большинства пациентов, в том числе у шести пациентов без идентифицируемых первичных поражений, в течение нескольких суток развивалось от 1 до 50 сопутствующих и диссеминированных поражений кожи. Поражения эволюционировали из папул в везикулопустулы, некоторые – с выраженными эритематозными окружностями (Д), и разрешились, оставив серозно-геморрагические корки, которые, в конечном итоге, отслоились. Различные этапы эволюции поражений наблюдались одновременно у всех пациентов (Г–Е). Более крупные поражения оставили центральные рубцы (И). Места поражения включали лицо, кожу головы, руки, ноги, туловище, промежность, конъюнктиву и слизистую оболочку щеки. По K.D. Reed et al. [58]

этой формы болезни судят по появлению антител у лиц, имевших контакт с заболевшими оспой обезьян. Был зарегистрирован случай врожденной инфекции у младенца, родившегося от матери, незадолго до родов перенесшей оспу обезьян. Подобного рода наблюдения неоднократно описывались и при натуральной

оспе. Среди осложнений при оспе обезьян, вызванной ВОО, наиболее часто встречается вторичная бактериальная инфекция кожи, бронхопневмония, диарея и связанная с ней дегидратация, кератиты. Последние в части случаев заканчиваются потерей зрения или его ослаблением [42]. Большинство зарегистрированных смертей произошло среди детей младшего возраста и лиц с ослабленным иммунитетом, включая людей, живущих с ВИЧ [31].

Течение оспы обезьян у человека, вызванной ВОО клады WB, была изучена при ликвидации вспышки болезни в 2003 г. среди жителей штата Висконсин. Люди заразились от луговых собак, заразившихся ВОО от гамбийской крысы. Инкубационный период болезни у людей занимал от 4 до 24 сут, в среднем 15 сут. Первыми признаками болезни у них были поражения кожи в участке укуса или царапины, нанесенных больными животными, головная боль, повышенная температура тела (более 38 °С), профузный пот и сильный озноб. У 73 % заболевших болезнь проявила себя сильным кашлем, у 55 % – лимфоаденопатией и язвами в гортани, у 27 % наблюдали фарингит, у 18 % – диарею. Легкие, сердце, органы брюшной полости, нервная система – без изменений. У пяти пациентов, преимущественно с кожными поражениями, имела место узловатая припухлость вокруг участков укусов и царапин. У шести пациентов, не имевших видимых следов укусов или царапин, обнаружены от 1 до 50 оспин (от папул до везикулопустул) в течение 7 сут от начала болезни на лице, коже черепа, кистях рук, ногах, туловище, промежности, конъюнктиве. Смертельных случаев не было. Кожные поражения при оспе обезьян у жителей штата Висконсин показаны на рисунке 13.

В редких случаях у пациентов могут возникать осложнения оспы обезьян, такие как бактериальная суперинфекция, энцефалит, пневмонит и конъюнктивит/кератит. Сроки развития осложнений и их частота систематически не определялись [57].

Клиника оспы обезьян у европейских гомосексуалистов. До 2022 г. оспа обезьян наблюдалась, в основном, у жителей Черной Африки и была известна по симптомам, напоминающим натуральную оспу в том виде, как ее знали тысячи лет. В период 5–15 мая этого года на мероприятии Pride Maspolamas на Канарских островах, в котором приняли участие 80 тыс. ЛГБТ-активистов³⁷, в сауне в Мадриде и других гей-площадках в Европе появилась новая клиническая форма оспы обезьян, связанная с многочисленными гомосексуаль-

³⁷ Эпидемия нераспознанной началась еще в апреле. Мужчина-гей 20.04.2022 г. обратился в медицинское учреждение на Канарских островах с жалобами на сыпь на коже, но из-за отсутствия настороженности

ными контактами и необычайная по масштабу распространения в мире. Пациенты с оспой обезьян этой волны – взрослые, сексуально активные мужчины, имевшими половые контакты с мужчинами и практиковавшие секс без презерватива. У многих в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем. Некоторые из них были ВИЧ-инфицированными, получавшими эффективную антиретровирусную терапию [59]. Количество партнеров в месяц у первых пациентов, больных оспой обезьян, выявленных в Испании, доходило до 10 [60].

Начальная молекулярная характеристика и анализ геномной эволюции недавно идентифицированных изолятов ВОО из Португалии, Бельгии, Германии и США показали, что инфицирование людей в этих странах произошло той же линией западноафриканской клады ВОО, что проникла из Нигерии в 2018–2019 гг. в Великобританию, Израиль и Сингапур³⁸[31].

Болезнь начиналась с лихорадки и астении. Основное отличие новой клинической формы оспы обезьян от уже известных – расположение кожных поражений. Обычно они начинаются с головы и распространяются на руки и ноги. Но в данном случае поражения сначала появляются в генитальной или периаанальной области³⁹.

При поступлении пациентов в медучреждение у пациентов наблюдались в области гениталий множественные периаанальные поражения в виде глубоко расположенных и четко очерченных папул, наполненных серозным секретом, с центральным пупкообразованием, возвышающихся и зудящих. Образованию папул сопутствовала болезненная паховая лимфаденопатия. Поражения появлялись через 1–3 суток после появления системных симптомов, группировались (анальная об-

ласть) или изолированно (кожа или половой член). Обычно они начинались как возвышающиеся зудящие папулы с серозным секретом и пупком в центре; в течение нескольких суток центральное вдавление расширялось до тех пор, пока пустула не открывалась и не образовывался струп – примерно через 2 нед. после появления симптомов [59]. Папулы постепенно распространялись на половой член, в надлобковую область, на грудную клетку, голову, ноги, руки и кисти. Поражения кожи прогрессировали асинхронно.

Сыпь начиналась на участках слизистой оболочки (например, на слизистой оболочке половых органов, периаанальной области, полости рта). В некоторых случаях у пациентов проявлялись такие симптомы, как аноректальная боль, тенезмы и ректальное кровотечение, которые при физикальном обследовании были связаны с видимыми периаанальными везикулярными, пустулезными или язвенными поражениями кожи и проктитом⁴⁰. Поражения иногда находились на разных стадиях прогрессирования в определенной анатомической области (например, везикулы и пустулы, существующие рядом друг с другом). Продромальные симптомы, включающие лихорадку, недомогание, головную боль и лимфаденопатию, не всегда возникали до появления сыпи, если они вообще имели место⁴¹.

Образцы, полученные из кожи, генитальных и анальных поражений, сыворотки, плазмы, семенной жидкости, фекалий и носоглотки, были положительными на ДНК ВОО в ПЦР в реальном времени [59]. A. Peiró-Mestres et al. [60], обследовавшие 12 пациентов с помощью ПЦР в реальном времени, обнаружили ДНК ВОО в слюне во всех случаях, иногда при высокой вирусной нагрузке.

в отношении оспы обезьян и, видимо, нехарактерной локализации сыпи, болезнь не была распознана. Пациент несколько раз сдавал анализы на заболевания, передающиеся половым путем, все они были отрицательными. См. Расследование связи обезьяньей оспы с вечеринками на Канарских островах. <https://www.theportugalnews.com/ru/ru-news/2022-05-23/monkeypox-investigation-into-link-to-parties-in-canary-islands/67306> (дата обращения: 23.05.2022).

³⁸ Isidro J., Borges V., Pinto M. et al. First draft genome sequence of monkeypox virus associated with the suspected multi-country outbreak, May 2022 (confirmed case in Portugal). 2022. <https://virological.org/t/frst-draft-genome-sequence-of-monkeypox-virus-associated-with-the-suspected-multi-country-outbreak-may-2022-confirmed-case-in-portugal/799>. Accessed 19 May 2022 (дата обращения: 01.06.2022).

Selhorst P., Rezende A.M., de Block T. et al. Belgian case of monkeypox virus linked to outbreak in Portugal. Monkeypox, ARTIC Network. 2022. <https://virological.org/t/belgian-case-of-monkeypox-virus-linked-to-outbreak-in-portugal/801>. Accessed 20 May 2022 (дата обращения: 01.06.2022).

Antwerpen M.H., Lang D., Zange S. et al. First German genome sequence of monkeypox virus associated to multi-country outbreak in May 2022. <https://virological.org/t/812>. Accessed 24 May 2022 (дата обращения: 01.06.2022).

³⁹ Deol T. Monkeypox virus found in semen. Is it enough to call it STI? // DownToEarth. Published: Tuesday 07 June 2022. <https://www.downtoearth.org.in/news/health/monkeypox-virus-found-in-semen-is-it-enough-to-call-it-sti--83174> (дата обращения: 12.06.2022).

⁴⁰ Проктит – воспаление слизистой оболочки прямой кишки.

⁴¹ Updated Case-finding Guidance: Monkeypox Outbreak—United States, 2022. См. <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00468.asp> (дата обращения: 15.06.2022).

Таблица 1 – Основные поражения у модельных животных при различных путях заражения вирусом оспы обезьян*

Модельное животное	Вид животных	Путь заражения*	Доза	Основные поражения
Макака	Циномоглус	В/в	5x10 ⁷ БОЕ	Везикулопустулярная сыпь, лимфоаденопатия, спленомегалия
	Резус		2x10 ⁷ БОЕ	Везикулопустулярная сыпь, лимфоаденопатия
	Циномоглус	Аэрозоль	10x10 ³ -141x10 ³ БОЕ	Фибринонекротическая бронхопневмония, пролиферативный и некротизирующий дерматит, лимфоидный некроз
			И/т	10 ⁷ БОЕ
		10 ⁶ БОЕ		Умеренная некротизирующая бронхопневмония, трахеит, лимфаденит
Земляные белки	13-я линия	В/б	12,6x10 ³ БОЕ	Некроз центральной доли печени, интерстициальная пневмония, мультифокальный некроз селезенки
		П/к	100 БОЕ	Мультифокальный некроз печени и селезенки, легочная геморрагия, отек и острое воспаление
		И/н	25,2x10 ³ БОЕ	Диффузный некроз печени, интерстициальная пневмония, мультифокальный некроз селезенки
Луговые собачки	Чернохвостые	В/б	12,6 x10 ³ БОЕ	Некроз селезенки, некроз центральной доли печени, умеренная интерстициальная пневмония
		В/в	25x10 ³ БОЕ	Выраженный отек легких, геморрагии и некрозы

* По J.L. Charpman et al. [3]
 ** В/в – внутривенно; И/т – интратрахеально; В/б – внутрибрюшинно; П/к – подкожно; И/н – интраназально;
 П/к – подкожно
 БОЕ (plaque-forming unit, PFU) – бляшкообразующая единица – наименьшее количество вируса, способное вызвать образование одной негативной колонии («бляшка») соответственно на однослойной культуре клеток позвоночных или на агаровой культуре бактерий

Другие образцы, в основном, были положительными: мазок из прямой кишки (11/12 случаев), мазок из носоглотки (10/12 случаев), сперма (7/9 случаев), моча (9/12 случаев) и фекалии (8/12 случаев).

Вакцинация против натуральной оспы в прошлом установлена у четырех из семи заболевших оспой обезьян пациентов, у которых была доступна эта информация [60].

Клиническая картина и патоморфология оспы обезьян у животных при искусственном инфицировании. Прогноз Мюнхенской конференции по безопасности⁴² предполагает необходимость распознавания фактов искусственного заражения ВОО. Искусственное заражение людей может произойти инъекционно (например, под видом медицинской процедуры) или с помощью

аэрозоля. Последний способ наиболее точно имитирует естественный путь передачи по сравнению с другими моделями заражения. Однако количество вируса, доставленного непосредственно в глубокие отделы легких в таких моделях, намного больше, чем то, которое передается естественным путем. Поэтому их считают более репрезентативными для аэрозольного биотерроризма и применения биологического оружия на больших площадях [44].

В основном исследования с мелкодисперсными аэрозолями проводят западные военные организации, где есть соответствующее оборудование: Microbiological Services, Public Health England, Porton Down (Солсбери, Соединенное Королевство) [44] и Center for Aerobiological Sciences, United States Army Medical Research

⁴² Strengthening Global Systems to Prevent and Respond to High-Consequence Biological Threats. Results from the 2021 Tabletop Exercise Conducted in Partnership with the Munich Security Conference. NTI:bio. 2021 november.

Institute of Infectious Diseases (USAMRIID, США) [56, 61]. Для ингаляционного заражения модельных животных обычно используется аппарат AeroMP-Henderson, в котором аэрозоль для заражения генерируют с помощью шестиструйного распылителя Коллисона. Это устройство было разработано для доставки частиц с массовым средним диаметром (mass median diameter, mmd) ~ 2,5 мкм [44]. Либо используют микрораспылитель, прикрепленный к бронхоскопу вместе со шприцем высокого давления – mmd ~ 8 мкм [56]. Большой размер частиц, чем у распылителя Коллисона, создаваемый данным устройством, компенсируется введением аэрозоля над килем трахеи⁴³. Оба способа обеспечивают проникновение аэрозоля ВОО в глубокие отделы легкого до альвеол. В ходе таких исследований также изучаются механизмы заражения человека этим вирусом, определяется его стабильность в аэрозоле и заражающие дозы в зависимости от дисперсности частиц [62].

В таблице 1 обобщены основные поражения у модельных животных при различных путях заражения ВОО.

Внутримышечное заражение обезьян *S. m. macaques* ВОО приводит к развитию системной инфекции с широким распространением везикулопустулезной сыпи – отличительной особенностью такого пути введения будет образование участка мышечного некроза в месте введения вируса. *Внутривенное введение* больших доз ВОО (2×10^7 КОЕ) вызывало у обезьян типичную генерализованную везикулопустулезную сыпь и выраженную лимфоаденопатию. На вскрытии погибших животных: лимфоаденопатия, спленомегалия, пневмония, отек легких [3].

Хотя в результате интратрахеального, ингаляционного и в/в введения ВОО у приматов возможно вовлечение легких в инфекционный процесс и развитие пневмонии, эта патология имеет свои особенности для каждого из путей введения вируса. *Аэрозолирование и интратрахеальное введение* вируса в период от 9 до 17 сут вызвало первичную фибринонекротическую бронхопневмонию с последующей системной диссеминацией возбудителя болезни и смерть животного. Внутривенное введение ВОО исключает первичную вирусемию из патогенеза болезни, происходит вторичное инфицирование легких, проявляющееся у животных интерстициальной пневмонией⁴⁴ [56].

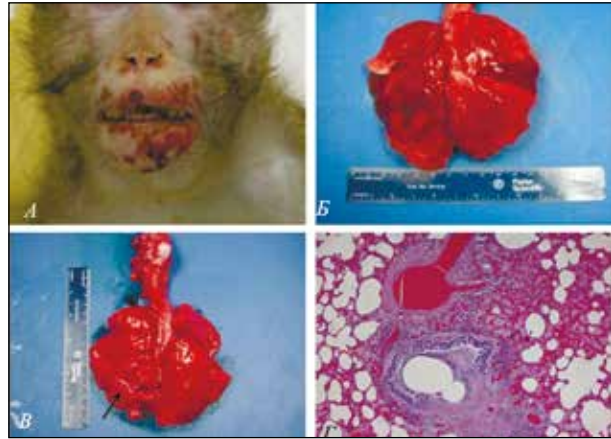


Рисунок 14 – Признаки ингаляционного поражения мелкодисперсным аэрозолем ВОО. А. Экзантема. На морде и шее животного появляются пустулы и струпья. Обратите внимание на пупкообразные поражения, наиболее заметные характерные признаки ортопоксвирусных поражений – вокруг ноздрей животного и на пролиферативный ободок, окружающий язвы.

Б. Некротическая бронхопневмония и плеврит. Легкие диффузно красные, не коллабируются и имеют мультифокальные возвышающиеся бледные плевральные поражения. В. Некротическая бронхопневмония и плеврит. Легкие диффузно красные, тяжелые, влажные. На плевральной поверхности имеются фибриновые спайки, прикрепленные к грудной стенке и диафрагме (стрелка). Г. Легкие, фибринонекротическая бронхопневмония. В фокально обширной области некротический мусор, дегенеративные воспалительные клетки и фибрин стирают бронхиальный эпителий и распространяются в соседний интерстиций. Также обратите внимание на гиперплазированный эпителий, выстилающий бронх [56]

У людей, заболевших оспой обезьян в эпидемических очагах, легочные поражения в виде бронхопневмонии наблюдаются редко и только на поздней стадии болезни, что свидетельствует о вторичном инфицировании легких [38].

При ингаляционном заражении обезьян мелкодисперсными аэрозолями ВОО, у погибших обезьян находили грубые патологические признаки развившейся смертельной инфекции, независимо от дозирования вируса. Фибринонекротическая бронхопневмония была постоянной находкой; легкие были отечными, красными и не спадали. Обнаруживали

⁴³ *Киль трахеи* (англ. tracheal carina) – гребень хряща в трахее, который находится между разделением двух главных бронхов.

⁴⁴ Заболевание называется интерстициальным, поскольку затрагивается, в основном, интерстиций легких – пространство между альвеолярным эпителием и эндотелием капилляров. При фибринонекротической пневмонии поражение идет с верхних слоев эпителия дыхательных путей.



Рисунок 15 – Яванский макак, погибший через 17 суток после экспериментального заражения аэрозолем ВОО (штамм Заир). Пупкообразные и покрытые корками поражения, типичные для поздней стадии болезни у людей и обезьян.

Подобные поражения наблюдаются и при внутривенной инокуляции ВОО, но при ингаляционном заражении первичное поражение начинается с легких. У погибших животных на вскрытии обнаруживают фибринонекротическую бронхопневмонию, некротические изменения в лимфоидных органах, коже, слизистых, репродуктивных органах. По J.L. Charpan et al. [3]

множественные некротические очаги и иногда фибриновые плевральные спайки. Трахея содержала кровавую пену и многоочаговые или сливающиеся некротические, темно-красные поражения слизистой оболочки, часто более выраженные вблизи киля, где произошла инстиляция вируса. Другие наблюдаемые грубые поражения включали везикуло-пустулезные, пупкообразные и струпчатые кожные поражения, язвы в полости рта, увеличенные периферические лимфатические узлы, а также пролиферативные и некротизирующие или язвенные поражения пищевода, желудка и мочевого пузыря. Кроме того, у нескольких животных были обнаружены признаки геморрагической оспы, включая петехиальную сыпь, субплевральное кровоизлияние и кровоизлияние в яички. У людей, в тех дозах и при тех условиях, что были возможными в природных очагах оспы обезьян, геморрагические проявления болезни встречались очень редко, как казуистические случаи. Одно из животных имело признаки перитонита, который является необычным поражением для оспы обезьян у людей, но, видимо, при массивном заражении аэрозолями ВОО возможным (рисунок 14).

Моделирование ингаляционного заражения мелкодисперсным аэрозолями у обезьян на ранней стадии инфекции, т.е. у не погибшего животного, также информативно для распознавания пути заражения. J.A. Tree et al. [44] в опытах на яванских макаках (штамм Zaire'79) установили, что при ингаляционном заражении поражения легких начинаются раньше появления сыпи на кожных покровах (период высыпаний на коже). Внешне они проявляются сильным кашлем (4-е сут), высокой температурой на фоне увеличения лимфатических узлов (начиная со 2-х сут). Высыпания на коже проявились позже легочных симптомов – на 6-е сутки после заражения. Тогда же в легких были отмечены тяжелые поражения, включающие очаговый некроз эпителия дыхательных путей и нейтрофильную инфильтрацию, что должно быть отражено на рентгенограммах в виде множества очагов затемнений преимущественно в нижних отделах легких (рисунок 15).

Поэтому для предположения возможности искусственного ингаляционного заражения необходимо обращать внимание на очередность появления симптомов болезни, объективные данные ее начальной стадии, характер сыпи и наличие фибринонекротической бронхопневмонии.

Иммунопрофилактика оспы обезьян. Ранние исследования показали, что вакцинация против натуральной оспы обеспечивает перекрестную защиту от других видов ортопоксвирусов, включая оспу обезьян, однако продолжительность такой защиты неизвестна [30]. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) и Европейским медицинским агентством (англ. European Medicines Agency, EMA) для профилактики натуральной оспы и оспы обезьян у взрослых (18 лет или старше) лицензированы две вакцины: ACAM2000 (NYCBV) – культуральная вакцина второго поколения⁴⁵ на основе штамма с пониженной нейровирулентностью NYCBV; и IMVAMUNE (MVA) – культуральная вакцина третьего поколения на основе аттенуированного штамма BOV Анкара с дефицитом репликации. В отличие от вакцины ACAM2000, IMVAMUNE не противопоказана к применению у лиц с иммунодефицитом, таким как СПИД и атопический дерматит. В настоящее время ни ACAM2000, ни IMVAMUNE не одобрены для использования в общей популяции. Следовательно, еще предстоит определить, будут ли эти лицензированные противооспенные вакцины

⁴⁵ Подробно современный уровень разработки оспенных вакцин и направления их дальнейшего совершенствования рассмотрены в работе С.В. Борисевича с соавт. [63].

обеспечивать эффективную защиту от ВОО в эндемичных по оспе обезьян районах [16].

Для вакцинации против натуральной оспы и оспы обезьян в Российской Федерации используют три типа вакцин⁴⁶.

ОспаВИР – вакцина оспенная инактивированная, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного применения. Представляет собой вирус вакцины, выращенный на коже телят, обработанный фреоном 113 и инактивированный гамма-излучением Со-60. Препарат применяется в двухэтапном методе вакцинации для создания бустериммунитета с последующим введением вакцины оспенной живой.

Вакцина оспенная живая сухая, лиофилизат для приготовления раствора для кожного применения – препарат представляет собой вирус вакцины, выращенный на скарифицированной коже телят, частично освобожденный от бактериальной флоры обработкой фенолом или хлоргексидина биглюканатом.

Вакцина ТЭОВак – вакцина оспенная эмбриональная живая, создана на основе вируса вакцины штамма Б-51 БМ. Вакцина третьего поколения. Производится в виде таблеток, покрытых оболочкой, делимых. Препарат предназначен для ревакцинации взрослых против натуральной оспы по эпидемическим показаниям и плановой ревакцинации лиц, работающих с ВНО, ВОО, ВОВ и другими ортопоксвирусами, патогенными для людей.

Для лечения и профилактики натуральной оспы, для лечения поствакцинальных осложнений после вакцинации живой оспенной вакциной, используется иммуноглобулин человека противооспенный.

Противовирусная терапия. Лечение оспы обезьян, в основном, симптоматическое⁴⁷. Существуют также лекарственные препараты для лечения тяжелых случаев обезьяньей оспы. Одно из них, производное 4-трифторметилфенола, тековиримат (ST-246 или ТРОХХ[®]), прошло клинические исследования с использованием модели на животных. Препарат блокирует выход внутриклеточного вируса из клетки. Он стал первым препаратом, одобренным FDA для лечения оспы в 2018 г. после того, как в исследованиях на людях было показано, что он безопасен и эффективен на животных с близкородственными вирусами⁴⁸. Основываясь на аналогичных данных, FDA в 2021 г. одобрило второй лекарственный препарат от оспы – бринцидофовир (СМХ001 или гексадецилоксипропил-цидофовир). Недавний

отчет показывает, что у трех пациентов, получавших бринцидофовир в Великобритании за последние 3 года, не выявлен клинический эффект, но была выявлена серьезная токсичность препарата. Напротив, тековиримат приводил к снижению виремии и более быстрому выздоровлению без побочных эффектов [31].

Обсуждение результатов. Распространение ранее неизвестного штамма ВОО в Нигерии и ДРК еще можно объяснить активизацией новых природных очагов этого вируса в регионе. Однако вспышка оспы обезьян, начавшаяся в мае 2022 г. на мероприятии Pride Maspolamas на Канарских островах и последующая ее глобализация, не укладываются в предыдущие знания об эпидемиологии болезни. Речь идет о десятках тысяч зараженных в 60 странах – это при том, что R_0 ВОО клады WB < 0,6, и такого развития ситуации не предполагает. Поэтому есть основания считать, что вспышка оспы обезьян была инициирована глобалистскими структурами с какой-то политической целью. Для этого были объединены два условия: выбрано мероприятие Pride Maspolamas на Канарских островах со своеобразным затравочным контингентом, способным разнести болезнь по континентам; а для заражения людей выбран ВОО клады WB, не проявляющий себя выраженной картиной болезни и летальностью, и благодаря этому способный «далеко уйти» от места заражения. Каким-то образом была создана «критическая масса» первых пациентов в количестве, достаточном для инициации масштабной вспышки. Клады WB ВОО уже начинают вписываться в пул болезней, передаваемых половым путем.

Анализ таксономии и происхождение ВОО обезьян показал, что его эпидемический и патогенный потенциал очень далек от такового у ВНО, на пандемический вирус он «не тянет». Однако трудно недооценить масштаб самого природного явления, которое мы называем семейством Poxviridae. Биология большинства его представителей не изучена, природные резервуары не установлены. Распространены повсеместно. Вспышка 2003 г. в США показывает возможность формирования природных резервуаров ВОО за пределами Африки. Неспецифический механизм заражения животных предполагает полигостальность поддержания ВОО в природе и возможность периодической смены вторичных резервуаров вируса. Такие очаги могут на годы исчезать и могут перемещаться по территориям в связи

⁴⁶ Медицинские иммунобиологические препараты. Т. 1. Вакцины. М.: 2010.

⁴⁷ Army FM 8-284. Navy NAVMED P-5042 Air Force AFMAN (I) 44-156 Marine Corps MCRP 4-11.1C, 2000.

⁴⁸ Препарат доступен в России через интернет-заказы.



Рисунок 16 – Оспа коров у ВИЧ-инфицированного крестьянина в Колумбии. В ноябре 2014 г. 30-летний мужчина с ВИЧ/СПИД (на момент поступления в клинику количество клеток CD4 <50 кл/мкл), ранее не вакцинированный против натуральной оспы, обратился за лечением по поводу гнойной язвы с начальным резко приподнятым контуром края на правой руке (А), правом ухе и дистальном отделе левой ноги, которые появились через 1 неделю после того, как он доил коров с аналогичными поражениями на вымени. Лечился самостоятельно (алкоголь, травы), но поражения продолжались и распространились на его ноздри, головку полового члена, правую ногу, правое колено и лодыжки. В марте 2015 г. очаги поражения увеличились в размерах и распространились на лицо и конечности. Образовались глубокие и обширные зловонные язвы с приподнятыми и неопределенными краями на лице и конечностях (Б, В), лихорадка, тахикардия, нарушение слуха и зрения, анемия и лейкопения. Выздоровление произошло только после оптимизации антиретровирусной терапии на основе тестирования на антиретровирусную устойчивость. В июле 2015 г. большинство поражений полностью зажило с легким рубцеванием и депигментацией (Г) [64]

с климатическими изменениями, влияющими на местную флору и фауну.

Естественное инфицирование человека ВОО в России возможно в результате контакта с контрабандно завезенными из тропических лесов Центральной и Западной Африки дико живущими грызунами, белками и обезьянами. Другая возможность инфицирования – это пребывание в эндемических по вирусу оспы регионах тропической Африки, тесный контакт с лицами, прибывшими из этих регионов, участие в мероприятиях типа Pride Maspolamas.

То, что эпизоотические цепочки ВОО способны тянуться с Африканского континента в

любую точку мира, где есть близкородственные грызуны или другие млекопитающие, восприимчивые к ВОО, ставит на повестку дня необходимость изучения его потенциальных хозяев на территории России. Наших текущих знаний недостаточно, чтобы предсказать результаты смены хозяев поксвирусами. Наиболее вероятным хозяином ВОО на европейском континенте считаются европейские белки, однако необходимо иметь экспериментальные данные и по белкам, и по другим эндемикам, близкородственным африканским резервуарным видам.

Но не только ВОО и ВНО необходимо опасаться. S.L. Haller et al. [21] обратили внимание на наличие условий для усиления межвидовой конкуренции за новую среду обитания среди самих поксвирусов. Поскольку ВНО в течение тысяч лет был настолько распространен среди людей, что практически все переболели натуральной оспой в детстве, а выжившие, благодаря антигенному сходству поксвирусов приобрели длительный иммунитет против других поксвирусов, у последних не было шанса закрепиться в человеческой популяции. С искоренением ВНО в природе и прекращением массовых вакцинаций вирусом коровьей оспы обширные популяции людей остались уязвимыми для заражения другими поксвирусами⁴⁹, в том числе вирусом оспы коров. Такие зоонозы были и раньше. Но сейчас ситуация непрогнозируемая, так как происходит глобальное расширение иммунодефицитной составляющей человеческого вида, вызванное пандемией ВИЧ/СПИДа. Один из случаев приведен на рисунке 16.

Иммунодефицитная составляющая человеческого вида становится той средой, через которую в нее проникают патогенные поксвирусы. В ней они приобретают возможность эволюционировать в направлении все более опасных штаммов.

Но можно ли исправить ситуацию повторным введением массовой вакцинации населения? В этом есть обоснованные прошлой практикой сомнения. В США и Великобритании ее прекратили за 10 лет до того, как ВОЗ объявила о глобальном искоренении натуральной оспы. Причиной такого решения стало большое количество осложнений после вакцинации: 1:1000 вакцинированных нуждался в соответствующей медицинской помощи, а 1:1000000 привитых живой оспенной вакциной умирал от осложнений. Сейчас ситуация кардинально изменилась. Большой сегмент населения вовлечен в те виды медикаментозной терапии, при которых подавляется реакция иммунной системы (лейкозы, рак, артриты, кожные болезни, рассеянный склероз, диабет, коллагено-сосуди-

⁴⁹ См. работу M.G. Reynolds et al. [13].

стые болезни, генетические дефекты и др.). Происходит постепенное снижение популяционного иммунитета населения. По этой причине в настоящее время до 20 % населения нельзя подвергать вакцинации. Такой ситуации не было в 1950–1960-х гг., когда вакцинация играла ключевую роль в борьбе с натуральной оспой. ВИЧ/СПИД-пандемия⁵⁰ распространилась уже в 1980-х гг. Кроме того пациенты, вакцинированные против натуральной оспы живыми вакцинами, могут длительно выделять вирус коровьей оспы в окружающую среду, инфицируя свое ближайшее окружение [65]. Пример последствий такой передачи вируса коровьей оспы от вакцинированного взрослого ребенку приведен на рисунке 17.

Поэтому плановую вакцинацию целесообразно возобновить только в отношении лиц, непосредственно участвующих в борьбе с оспенными инфекциями и лиц из групп риска. В отношении остального населения целесообразно практиковать кольцевую иммунизацию, как это делалось на завершающем этапе программы по ликвидации натуральной оспы. Однако природа, скорее всего, сама найдет выход из сложившейся ситуации, причем цена будет заплачена человечеством очень большая.

Распространение ВОО западноафриканской клады, начавшееся в мае 2022 г., дало врачам представление о новом механизме заражения этим вирусом – *per rectum*, т.е. «через прямую кишку», а также о новой клинической форме болезни – *ректальной оспе обезьян*. Вероятно, со временем в Международной классификации болезней (МКБ-11) она, так как имеет характерную симптоматику, перейдет в рубрику «1B2Y Другие уточненные инфекции, передающиеся половым путем».

Совершенно другую опасность представляют ВОО клады долины реки Конго. Они могут использоваться в виде мелкодисперсного аэрозоля для поражения людей на больших площадях. Приведенные в работе данные показывают возможность раннего распознавания совершенного биологического нападения таким аэрозолем по очередности появления симптомов болезни, объективным данным ее начальной стадии, характеру сыпи и наличию фибринонекротической бронхопневмонии.

В этой статье не была затронута проблема создания новых поксвирусов с усилением функций и восстановления вымерших видов технологиями синтетической биологии. Ее мы рассмотрим в следующей работе.

⁵⁰ По состоянию на 31 декабря 2020 г. в мире выявлено 37,7 млн человек, инфицированных ВИЧ. Среди граждан Российской Федерации было зарегистрировано 1 492 998 человека с подтвержденным в иммунном блоте диагнозом «ВИЧ-инфекция», в том числе: 1 104 768 россиян, живущих с ВИЧ, и 388 230 умерших от СПИДа.



Рисунок 17 – Вакцинная экзема у 28-месячного мальчика с рефрактерным атопическим дерматитом в анамнезе и задержкой развития. Заразился от отца, посещавшего свою семью в течение 5 суток, за 2 недели до госпитализации пациента и через 21 сутки после вакцинации против оспы. Фотографии пациента, изображающие прогрессирование кожных поражений на 5-е сутки госпитализации (А), 7-е сутки госпитализации (Б), 13-е сутки госпитализации (В) и 28-е сутки госпитализации (Г). Лечение ребенка включало внутривенное введение иммуноглобулина против коровьей оспы, примененного впервые у ребенка; цидофовир, ранее никогда не использовавшийся для лечения людей, инфицированных вирусом вакцины; ST-246 (Тековиримат) – исследуемый препарат для лечения ортопоксвирусной инфекции. Ребенок был выписан из больницы через 48 суток без видимых системных последствий или значительных рубцов [66]

Непредсказуемое развитие пандемии COVID-19, а теперь и удивительно легкое освоение планеты малоконтагиозной кладой ВОО, указывает на то, что пандемическая ситуация на планете уходит в сторону от имеющих у нас представлений о таких процессах. В мире существуют силы, способные управлять распространением опасных инфекционных болезней и через пандемии манипулировать государствами. У них имеются организационные и технологические возможности, деньги, и, что самое опасное – бионегативное видение мира, маскируемое «зеленой» фразеологией. Закрывать на это глаза, значит обрекать себя на поражение. Да и саму оспу обезьян больше не следует считать редким заболеванием, географически ограниченными странами Западной и Центральной Африки.

Вклад автора / Autor Contribution:

Идея и концепция статьи, поиск и анализ литературы, написание статьи цифровая обработка изображений / Idea and concept of an article, search and analysis of literature, writing an article, digital image processing.

Информация о конфликте интересов

Автор заявляет, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе

Финансирование. Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации.

Список источников/References

- Henderson D.A., Inglesby T.V., Bartlett J.G. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense // J. Am. Med. Assoc. 1999. V. 281. P. 2127–2137. <https://doi.org/10.1001/jama.281.22.2127>
- Henderson D.A., Fenner F: Recent events and observations pertaining to smallpox virus destruction in 2002 // Clin. Infect. Dis. 2001. V. 33. P. 1057–1059. <https://doi.org/10.1086/323808>
- Chapman J.L., Nichols D.K., Martinez M.J. et al. Animal models of Orthopoxvirus infection // Vet. Pathol. 2010. V. 47, № 5. P. 852–870. <https://doi.org/10.1177/0300985810378649>
- Fleming R.M. Is COVID-19 a bioweapon? A scientific and forensic investigation. Skyhorse Publishing, New York, 2021
- Ladnyj I.D., Ziegler P., Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo // Bull. World Health Organ. 1972. V. 46. P. 593–597.
- Mukinda V., Mwema G., Kilundu M. et al. Reemergence of human monkeypox in Zaire in 1996 // Lancet. 1997. V. 349, № 9063. P. 1449–1450. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)63725-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)63725-7)
- Arita I., Jezek Z., Khodakevich L., Ruti K. Human Monkeypox: A Newly Emerged Orthopoxvirus Zoonosis in the Tropical Rain Forests of Africa // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1985. V. 34(4). P. 781–789. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1985.34.781>
- Fenner F., Henderson D. A., Arita I. et al. Smallpox and its eradication, World Health Organization, Geneva, 1988.
- Di Giulio D.B., Eckburg P.B. Human monkeypox: An emerging zoonosis // Lancet Infect. Dis. 2004. V. 4. P. 15–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00856-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00856-9)
- Chastel C. Human monkeypox // Pathol. Biol. 2009. V. 57, № 2. P. 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2008.02.006>
- Sklenovska N., Van Ranst M. Emergence of monkeypox as the most important orthopoxvirus infection in humans // Front Public Health. 2018. V. 6. 241. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00241>
- Heymann D.L., Simpson K. The evolving epidemiology of human monkeypox: questions still to be answered // J. Infect. Dis. 2021. V. 223(11). P. 1839–1841. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab135>
- Reynolds M.G., Guagliardo S.A., Nakazawa Y. et al. Understanding orthopoxvirus host range and evolution: from the enigmatic to the usual suspects // Current Opinion in Virology. 2018. V. 28. P. 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.012>
- Formenty P., Muntasir M.O., Damon I. et al. Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005 // Emerg. Infect. Dis. 2010. V. 16. P. 1539–1545. <https://doi.org/10.3201/eid1610.100713>
- Haddad N. The presumed receptivity and susceptibility to monkeypox of European animal species // Infectious Diseases Now. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.06.006>
- Alakunle E., Moens U., Nchinda G., Okeke M.I. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution // Viruses. 2020. V. 12. <https://doi.org/10.3390/v12111257>
- Thompson C.H., Yager J. A., Van Rensburg I.B. Close relationship between equine and human molluscum contagiosum virus demonstrated by in situ hybridization // Res. Vet. Sci. 1998. V. 64. P. 157–161. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(98\)90012-1](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(98)90012-1)
- Tulman E.R., Delhon G., Afonso C.L. et al. Genome of horsepox virus // J. Virol. 2006. V. 80(18). P. 9244–9258. <https://doi.org/10.1128/JVI.00945-06>
- DiEuliis D., Berger K., Gronvall G. Biosecurity Implications for the Synthesis of Horsepox, an Orthopoxvirus // Health Security. 2017. <https://doi.org/10.1089/hs.2017.0081>
- Lefkowitz E.J., Wang C., Upton C. Poxviruses: past, present and future // Virus research. 2006. V. 117. P. 105–118. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.016>
- Haller S.L., Peng C., McFadden G., Rothenburg S. Poxviruses and the evolution of host range and virulence // Infect. Genet. Evol. 2014. V. 21. P. 15–40. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.10.014>
- Hendrickson R.C., Wang C., Hatcher E.L.,

- Lefkowitz E.J. Orthopoxvirus genome evolution: The role of gene loss // *Viruses*. 2010. V. 2. P. 1933–1967. <https://doi.org/10.3390/v2091933>
23. Menachery V.D., Yount B.L., Debbink K. et al. SARS-like cluster of circulating bat coronavirus pose threat for human emergence // *Nat. Med.* 2015. V. 21, № 12. P. 1508–1513. <https://doi.org/10.1038/nm.3985/>
24. Hatcher E.L., Wang C., Lefkowitz E.J. Genome variability and gene content in chordopoxviruses: dependence on microsatellites // *Viruses*. 2015. V. 7(4). P. 2126–2146. <https://doi.org/10.3390/v7042126>
25. Douglass N., Dumbell K. Independent evolution of monkeypox and variola viruses // *J. Virol.* 1992. V. 66(12). P. 7565–7567. <https://doi.org/10.1128/JVI.66.12.7565-7567.1992>
26. Gubser G., Hue S., Kellam P. et al. Poxvirus genomes: a phylogenetic analysis // *J. Gen. Virol.* 2004. V. 85. P. 105–117. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19565-0>
27. Erez N., Achdout H., Milrot E. Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018 // *Emerg. Infect. Dis.* 2019. V. 25(5). P. 980–983. <https://doi.org/10.3201/eid2505.190076>
28. Vaughan A., Aarons E., Astbury J. et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018 // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. V. 26(4). P. 782–785. <https://doi.org/10.3201/eid2604.191164>
29. Yong S.T., Ng O.T., Ho Z.J.M. et al. Imported Monkeypox, Singapore // *Emerging Infectious Diseases*. 2020. V. 26, № 8. P. 1826–1830. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191387>
30. Brown K., Leggat P.A. Human Monkeypox: Current State of Knowledge and Implications for the Future // *Trop. Med. Infect. Dis.* 2016. V. 1(1). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed1010008>
31. Quarleri J., Delpino M.V., Galvan V. Monkeypox: considerations for the understanding and containment of the current outbreak in non-endemic countries // *Geroscience*. 2022. 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00611-6>
32. Rao A.K., Schulte J., Chen T.H. et al. Monkeypox in a traveler returning from Nigeria-Dallas, Texas, July 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022. V. 71(14). P. 509–516. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7114a1>
33. Parker S., Crump R., Hartzler H., Buller R.M. Evaluation of Taterapox Virus in Small Animals // *Viruses*. 2017. V. 9(8). P. 203. <https://doi.org/10.3390/v9080203>
34. Esposito J.J., Sammons S.A., Frace A.M. Genome sequence diversity and clues to the evolution of variola (smallpox) virus // *Science*. 2006. V. 313. P. 807–812. <https://doi.org/10.1126/science.1125134>
35. Chen N., Li G., Liszewski M.K. et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin // *Virology*. 2005. V. 340. P. 46–63. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.05.030>
36. Sbrana E., Xiao S.Y., Newman P.C., Tesh R.B. Comparative pathology of North American and central African strains of monkeypox virus in a ground squirrel model of the disease // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007. V. 76. P. 155–164.
37. Kindrachuk J., Arsenaault R., Kusalik A. et al. Systems kinomics demonstrates congo basin monkeypox virus infection selectively modulates host cell signaling responses as compared to West African monkeypox virus // *Mol. Cell. Proteom.* 2012. V. 11. P. 1–12. <https://doi.org/10.1074/mcp.M111.015701>
38. McCollum F.M., Damon I.K. Human Monkeypox // *Clinical Infectious Diseases*. 2014. V. 58, Is. 2. P. 260–267. <https://doi.org/10.1093/cid/cit703>
39. Stagles M.J., Watson A.A., Boyd J.F. et al. The histopathology and electron microscopy of a human monkeypox lesion // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985. V. 79(2). P. 192–202. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90333-5](https://doi.org/10.1016/0035-9203(85)90333-5)
40. Gelderblom H.R., Madeley D. Rapid Viral Diagnosis of Orthopoxviruses by Electron Microscopy: Optional or a Must? // *Viruses*. 2018. V. 10(4). P. 142. <https://doi.org/10.3390/v10040142>
41. McFadden G. Poxvirus tropism // *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. V. 3(3). P. 201–213. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1099>
42. Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека орто-поксвирусы. М.: КМКScientific Press Ltd., 1998.
- Marennikova S.S., Shchelkunov S.N. Pathogenic for humans poxviruses. 1998. (in Russian).
43. Cann J.A., Jahrling P.B., Hensley L.E., Wahl-Jensen V. Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques // *J. Comp. Pathol.* 2013. V. 148(1). P. 6–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.06.007>
44. Tree J.A., Hall G., Pearson G. et al. Sequence of pathogenic events in *Cynomolgus* macaques infected with aerosolized monkeypox virus // *J. Virol.* 2015. V. 89(8). P. 4335–4344. <https://doi.org/10.1128/JVI.03029-14>
45. Xiao S.Y., Sbrana E., Watts D.M. et al. Experimental infection of prairie dogs with monkeypox virus // *Emerg. Infect. Dis.* 2005. V. 11. P. 539–545. <https://doi.org/10.3201/eid1104.040907>
46. Rimoin A.W., Mulembakani P.M., Johnston S.C. et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107(37). P. 16262–16267. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005769107>
47. Ogoina D., Izibewule J.H., Ogunleye A. et al. The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria. Report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria // *PLoS ONE*. 2019. V. 14. P. 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214229>
48. Sanche S., Lin E.T., Xu C. et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. V. 26, № 7. P. 1470–1477. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>
49. Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O. et al.

COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // Clin. Microbiol. Infect. 2020. V. 26(6). P. 729–734. См. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234451/> (дата обращения: 10.09.2020)

50. Gani R., Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary populations // Nature. 2001. V. 414. P. 748–751. <https://doi.org/10.1038/414748a>

51. Guerra F.M., Bolotin S., Lim G. et al. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review // Lancet Infect Dis. 2017. V. 17(12). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30307-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30307-9)

52. Levine R.S., Peterson A.T., Yorita K.L. et al. Ecological niche and geographic distribution of human monkeypox in Africa // PLoS ONE. 2007. V. 2, № 1. e176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000176>

53. Khodakevich L., Jeeek Z., Messinger D. Monkeypox virus: ecology and public health significance // Bulletin of the World Health Organization. 1988. V. 66, № 6. P. 747–752.

54. Hughes A.L., Irausquin S., Friedman R. The evolutionary biology of poxviruses // Infect. Genet. Evol. 2010. V. 10, № 1 (50. doi:10.1016/j.meegid.2009.10.001). <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.10.001>

55. Bunge E.M., Hoet B., Chen L. et al. The changing epidemiology of human monkeypox. A potential threat? A systematic review // PLoS Negl. Trop. Dis. 2022. V. 16. e0010141. <http://dx.doi.org/10.1098/rsos.171089>

56. Goff A.J., Chapman J., Foster C. et al. A novel respiratory model of infection with monkeypox virus in cynomolgus macaques // J. Virol. 2011. V. 85(10). P. 4898–4909. <https://doi.org/10.1128/JVI.02525-10>

57. Titanji B.K., Tegomoh B., Nematollahi S. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals // Open Forum Infect. Dis. 2022. V. 9(7). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac310>

58. Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B. et al. The detection of monkeypox in humans in the western hemisphere // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 342–350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299>

59. Antinori A., Mazzotta V., Vita S. et al. INMI Monkeypox Group. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox

support transmission through sexual contact, Italy May 2022 // Euro Surveill. 2022. V. 27(22). 2200421. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>

60. Peiró-Mestres A., Fuertes I., Camprubí-Ferrer D. et al. Hospital Clinic de Barcelona Monkeypox Study Group. Frequent detection of monkeypox virus DNA in saliva, semen, and other clinical samples from 12 patients, Barcelona, Spain, May to June 2022 // Euro Surveill. 2022 V/ 27(28). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.28.2200503>

61. Nalca A., Livingston V.A., Garza N.L. et al. Experimental Infection of Cynomolgus Macaques (Macaca fascicularis) with Aerosolized Monkeypox Virus // PLoS ONE. 2010. V. 5(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012880>

62. Medical aspects of chemical and biological warfare / Ed. F.R. Sidell, E.T. Ta-fuqi, D.R. Franz. — Washington, 1997.

63. Борисевич С.В., Подкуйко В.Н., Пирожков А.П., Тереньтев А.И., Краснянский В.П., Рождественский Е.В., Назаров С.В., Кузнецов С.Л. Эволюция средств и принципов оспопрививания // Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 1. С. 66–65. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-66-85>

Borisevich S.V., Podkuyko V.N., Pirozhkov A.P., Terent'ev A.I., Krasnyansky V.P., Rozhdestvensky E.V., Nazarov S.V., Kuznecov S.L. Evolution of means and principles of smallpox vaccination // Journal of NBC Protection Corps. 2020. V. 4. № 1. P. 66–85. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-66-85> (in Russian).

64. Laiton-Donato K., Ávila-Robayo P., Páez-Martínez A. et al. Progressive Vaccinia Acquired through Zoonotic Transmission in a Patient with HIV/AIDS, Colombia // Emerg. Infect. Dis. 2020. V. 26(3). P. 601–605. <https://doi.org/10.3201/eid2603.191365>

65. Oldstone M. Viruses, Plagues and History. Past, Present and Future. Oxford University Press. London, 2020.

66. Vora S., Damon I., Fulginiti V. et al. Severe Eczema Vaccinatum in a Household Contact of a Smallpox Vaccinee // Clinical. Infectious Diseases. 2008. V. 46, Is. 10. P. 1555–1561. <https://doi.org/10.1086/587668>

Об авторе

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, 105005, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19.

Супотницкий Михаил Васильевич. Главный специалист, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

Контактная информация автора: 27nc_1@mil.ru

Контактное лицо: Супотницкий Михаил Васильевич; 27nc_1@mil.ru

Monkeypox: A Little-Studied Biological Threat to Russia

M.V. Supotnitskiy

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Entuziastov passage, 19, Moscow, 111024, Russian Federation

Received 20 June 2022. Accepted 27 June 2022

Monkeypox is a natural focal zoonosis of rodents and monkeys living in the Congo Valley (clade CB) and West Africa (clade WA). The special interest in monkeypox is due to its pandemic spread, which began in May 2022. The *aim of this article* is to consider the danger of monkeypox due to the lack of knowledge about its nature, as well as existing achievements in the treatment and prevention of this disease. The information was collected mainly from English-language sources available through the PubMed and Google Scholar databases. The study was conducted in the following areas: the epidemiology of monkeypox outbreaks until May 2022; taxonomy and origin of monkeypox virus (MPV); morphology and life cycle of poxviruses; ecology and epidemiology of MPV; the clinical picture of monkeypox in humans with natural infection; monkeypox clinic in European homosexuals; clinical picture and pathomorphology of monkeypox in animals with artificial infection; immunoprophylaxis and therapy of monkeypox. It has been established that until May 2022 the appearance of MPV into non-endemic countries was limited to single cases of the disease. Because of that, the monkeypox pandemic that began in May 2022 looks atypical. The low-contagious MPV (WA) that caused it did not occur in Nigeria until 2017. Its spread was facilitated by a new mechanism of infection through organized homosexual contacts. Therefore, monkeypox should no longer be considered a rare disease geographically limited to the countries of West and Central Africa. It is also necessary to take into account the possibility of activating the natural reservoirs of other poxviruses, as well as the realization of their epidemic potential through immunodeficient human populations, which reach 20% of the total population in the developed countries. At present, there are no vaccines or drugs whose efficacy and safety have been confirmed in epidemic foci of MPV with immunodeficient populations. Serious efforts should be made to identify man-made outbreaks of monkeypox; to the identification of possible zoonotic hosts of MPV in Russia; factors that support MPV in ecosystems; host factors that determine the severity of the disease, as well as facilitating animal-to-human and human-to-human transmission.

Keywords: cowpox; eczema vaccinatum; exanthema; monkeypox; Munich Security Conference; poxviruses; smallpox; virus reproduction index

For citation: Supotnitskiy M.V. Monkeypox: A Little-Studied Biological Threat to Russia // *Journal of NBC Protection Corps*. 2022. V. 6. № 2. P. 152–177. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-2-152-177>

Conflict of interest statement

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Funding. Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation.

References

See P. 174–176.

Author

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Entuziastov passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation.

Mikhail Vasilyevich Supotnitskiy. Senior Researcher. Chief Specialist. Candidate of Biological Sciences.

Contact information for author: 27nc_1@mil.ru

Contact person: Supotnitskiy Mikhail Vasilyevich; 27nc_1@mil.ru