

*А. Д. Забережный¹, Т. И. Алипер¹, Т. В. Гребенникова¹, О. А. Верховский³, J. M. Sánchez-Vizcaino⁴,
Lina Mur⁴, E. A. Непоклонов², Д. К. Львов¹*

Африканская чума свиней в Российской Федерации

¹ ФГБУ вирусологии им. Д.И.Ивановского Минздравсоцразвития России, Москва; ² Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору, Москва; ³ АНО НИИ диагностики и профилактики болезней человека и животных, Москва; ⁴ Visavet Center, University Complutense of Madrid, Мадрид, Испания

Африканская чума свиней (АЧС) — это инфекционная вирусная болезнь, которая приносит большие экономические потери из-за необходимости уничтожения поголовья в неблагополучных хозяйствах, санитарно-гигиенических и карантинных мероприятий, ограничений торговли. Вирус АЧС стабилен в окружающей среде и мясных продуктах, что приводит к риску его распространения из-за перемещений людей и товаров. Люди и животные, за исключением диких и домашних свиней, не болеют АЧС. Ряд клещей способствуют размножению и распространению вируса, сохраняя его в течение многих лет. Снижение вирулентности вируса АЧС приводит к хроническому течению болезни и возникновению энзоотичной ситуации, что до последнего времени наблюдается в ряде африканских стран и на о. Сардиния. Сегодня нет вакцины против АЧС, лечение не проводится. В случае инфекции слабовирулентными штаммами переболевшие животные становятся пожизненными вирусносителями и распространяют вирус в окружающую среду. По клиническим проявлениям АЧС очень похожа на классическую чуму свиней. Лабораторная диагностика, основанная на выявлении вируса и вирусспецифических антител, необходима и хорошо разработана. Опыт искоренения АЧС в Испании свидетельствует о необходимости проведения серологического мониторинга поголовья. Вострой 2007 г. вспышки АЧС произошли в Грузии, Армении, Азербайджане, России. Все они были вызваны высоковирулентным штаммом вируса АЧС, снижение его вирулентности пока не установлено. С тех пор АЧС регистрируется в южных регионах и на Кавказе, иногда возникая в отдаленных областях, например в Ленинградской и Нижегородской. Домашние свиньи играют основную роль в распространении АЧС, иногда передавая инфекцию кабанам, когда циркуляция вируса зависит от плотности популяции. Реже вирус передается от кабанов домашним свиньям. Роль клещей в циркуляции вируса в России пока не подтверждена. Таким образом, хозяйственная деятельность человека способствует распространению АЧС. Несмотря на проводимый мониторинг и санитарно-карантинные меры, АЧС остается нерешенной проблемой. Меры борьбы с АЧС должны учитывать опыт, накопленный отечественными специалистами, а также международный (особенно испанский). Ключевыми моментами программы искоренения АЧС в Испании являлись быстрое обнаружение и подтверждение вспышки АЧС мобильными группами специалистов, установление карантинных зон, постоянный серологический мониторинг поголовья свиней, дооборудование местных диагностических лабораторий, обучение персонала, международное сотрудничество.

Ключевые слова: африканская чума свиней, серологический мониторинг

African Swine Fever in Russian Federation

*A. D. Zaberezhny¹, T. I. Aliper¹, T. V. Grebennikova¹, O. A. Verkhovsky³, J. M. Sánchez-Vizcaino⁴,
Lina Mur⁴, E. A. Nepoklonov², and D. K. Lvov¹*

¹ Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance, Moscow, Russia; ³ DPRI Center for Diagnostics and Prevention of Human and Animal Diseases, Moscow, Russia; ⁴ Visavet Center, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

African swine fever (ASF) is an infectious viral disease that causes high economic losses due to the necessity of depopulation of pigs in affected areas, sanitary measures, trade restrictions, etc. The virus (ASFV) is relatively stable in the unprocessed meat products and environment. Thus, large areas are at risk due to free movement of people and products. The ASFV does not affect people and animals, except the wild and domestic pigs. Some ticks can become infected and carry the virus for years. Adaptation of the virus by changing into the less virulent form would mean the threat of an endemic situation to the area. The disease is endemic in domestic and wild pigs in most of sub-Saharan Africa and Sardinia, Italy. There is no treatment for ASF, and no vaccine has been developed. In case of infection with less virulent ASFV strains, the recovered pigs could spread the virus as long as their live. In terms of clinical symptoms, ASF is very similar to Classical Swine Fever. The methods of laboratory diagnostics are well developed and efficient for identification of ASFV and virus-specific antibodies. Experience of eradication of ASF in Spain suggests the importance of serological monitoring of pigs. In the spring of 2007, the ASF was detected in the Caucasus region. Same virus was detected in Georgia, Armenia, Azerbaijan, and Russia. The ASFV circulating in the Caucasus and the Russian Federation is a highly virulent virus. No reduction of the virulence was observed since the first outbreak in Georgia. In the last years, the ASF remained in the Caucasus, southern parts of Russia and appeared occasionally as far as St. Petersburg

Контактная информация:

Забережный Алексей Дмитриевич, д-р биол. наук, проф., рук. лаб.; e-mail: zaberezhny@mail.ru

and St. Petersburg region, and in the area of Nizhny Novgorod. Domestic pigs play an important role in the ASFV spread; they transfer the virus to the wild boars. The virus circulates in the population of wild boars depending on their density in the area. Occasionally, the disease is spread from wild to domestic pigs. There is no evidence of ticks being involved in the process. Thus, the human activity in raising pigs is largely responsible for continuous spread of the disease. Despite vigorous monitoring and sanitary measures, the disease has not been stopped. The control strategy for ASF should consider international (especially Spanish) experience and local situation. The strategy is based on the number of important steps including rapid localization of the disease by trained specialists, setting up buffer zones, constant serologic monitoring of swine population and farms, improvement of diagnostic facilities, training of veterinary personnel, development of the system of information and international collaboration.

Key words: African swine fever, serological monitoring

Африканская чума свиней (АЧС) вызывается ДНК-содержащим вирусом семейства Asfviridae рода *Asfivirus*. Эта болезнь была занесена Международным эпизоотическим бюро (МЭБ) в список А из-за ее способности к быстрому распространению и огромного ущерба, наносимого как свиноводческим хозяйствам, так и экономике в целом. Ущерб носит социальный и экономический характер и выражается в запрете экспорта свиней и продуктов свиноводства, массовом убое здоровых и больных животных, экономической компенсации хозяйствам, затратах на санитарные и ветеринарные мероприятия (создание карантинных зон, массовые лабораторные исследования и т. д.). Вакцины против АЧС сегодня нет. В ряде африканских стран и на итальянском острове Сардиния АЧС сохраняется в виде энзоотии [35, 38]. В 2007 г. АЧС была морским путем завезена в Грузию, где быстро распространилась среди домашних свиней, после чего с кабаном проникла в Армению, Азербайджан и Россию. Несмотря на принимаемые меры борьбы эпизоотическая ситуация по АЧС остается напряженной. По данным международных организаций, в течение 2011 г. потери от АЧС составили 267 млн долл. США, из них 23 млн приходится на убой 200 тыс. голов свиней, 223 млн — на прочие расходы [62].

В настоящем обзоре мы рассмотрим основные характеристики АЧС и характер ее распространения в Российской Федерации, а также факторы, которые важно учитывать для принятия успешных системных решений в программе по искоренению этой болезни.

Этиология. Вирус АЧС — единственный представитель рода *Asfivirus* семейства Asfviridae [44]. При геномном анализе обнаружено его эволюционное родство с «гигантским» ДНК-содержащим вирусом HcDNAV, который размножается в океанском планктоне *Heterocapsa circularisquama* [45]. Выявлены сходные с АЧС фрагменты неизвестных геномов в сыворотках крови человека и канализационных стоках, что свидетельствует о возможном существовании родственных вирусов [36]. Вирион имеет сложное внутреннее строение и внешнюю оболочку гексагонального сечения со средним размером 200 нм (рис. 1). В ее формировании важную роль играет мембранный белок р54. Внешняя оболочка проявляется на ранних этапах вирусной сборки, в формировании зрелых инфекционных частиц икосаэдрической формы принимает активное участие трансмембранный белок р17, расположенный на внутренней поверхности оболочки вириона [60]. Геном вируса АЧС представлен двунитевой линейной молекулой ДНК, содержащей 170—190 тыс. пар нуклеотидов (т. п. н.)

в зависимости от штамма. На концах генома расположены инвертированные повторяющиеся последовательности, центральная часть размером около 125 т. п. н. консервативна, концевые области вариабельны. Например, геном штамма ВА7v содержит /70/0/ т. п. н. и имеет 151 открытую трансляционную рамку считывания [65]. В инфицированных макрофагах обнаружено более 100 белков, синтез которых вызван вирусной инфекцией, из них 50 реагируют с сыворотками крови переболевших свиней [13]. Некоторые из этих белков — р73, р54, р30 и р12 обладают ярко выраженными антигенными свойствами и используются для серодиагностики [16]. Вирус АЧС адаптирован к различным перевиваемым клеточным линиям, включая Vero, CV, COS-1 [19, 28, 29]. В зараженных свиньях вирус размножается в основном в мононуклеарных клетках и макрофагах [37], но также в клетках эндотелия [64], ренальных тубулярных эпителиальных клетках [25], гепатоцитах [58], нейтрофилах [18]. Не описана репликация вируса в Т- и В-лимфоцитах [25, 43]. Вирус также размножается в некоторых видах клещей, главным образом *Ornithodoros moubata* [50] и *Ornithodoros erraticus* [55]. Недавно установили причастность *Ornithodoros roscinus* к циркуляции АЧС [51].

Эпидемиология. Монтгомери впервые описал АЧС в Кении в 1921 г. Болезнь передается от бородавочников (*Phacochoerus aethiopicus*) к домашним сви-

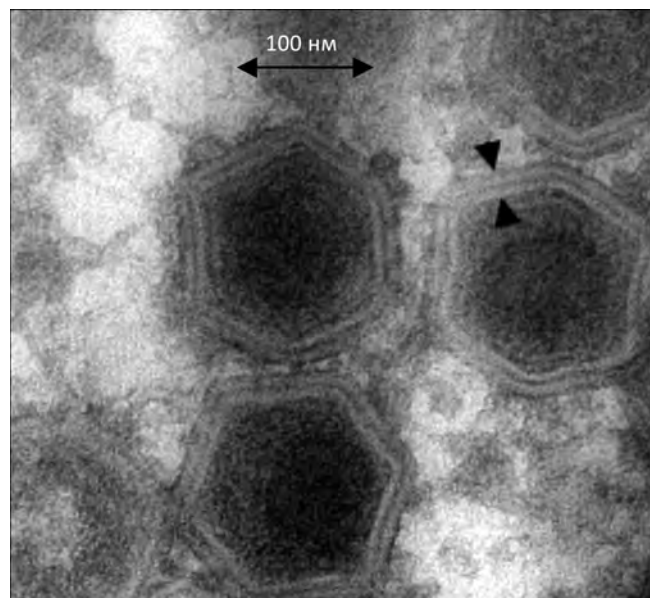


Рис. 1. Электронно-микроскопическая фотография вируса АЧС. Стрелками показаны двуслойные липидные мембраны вируса (Hawes P. C., Netherton C. L. и др., 2008).

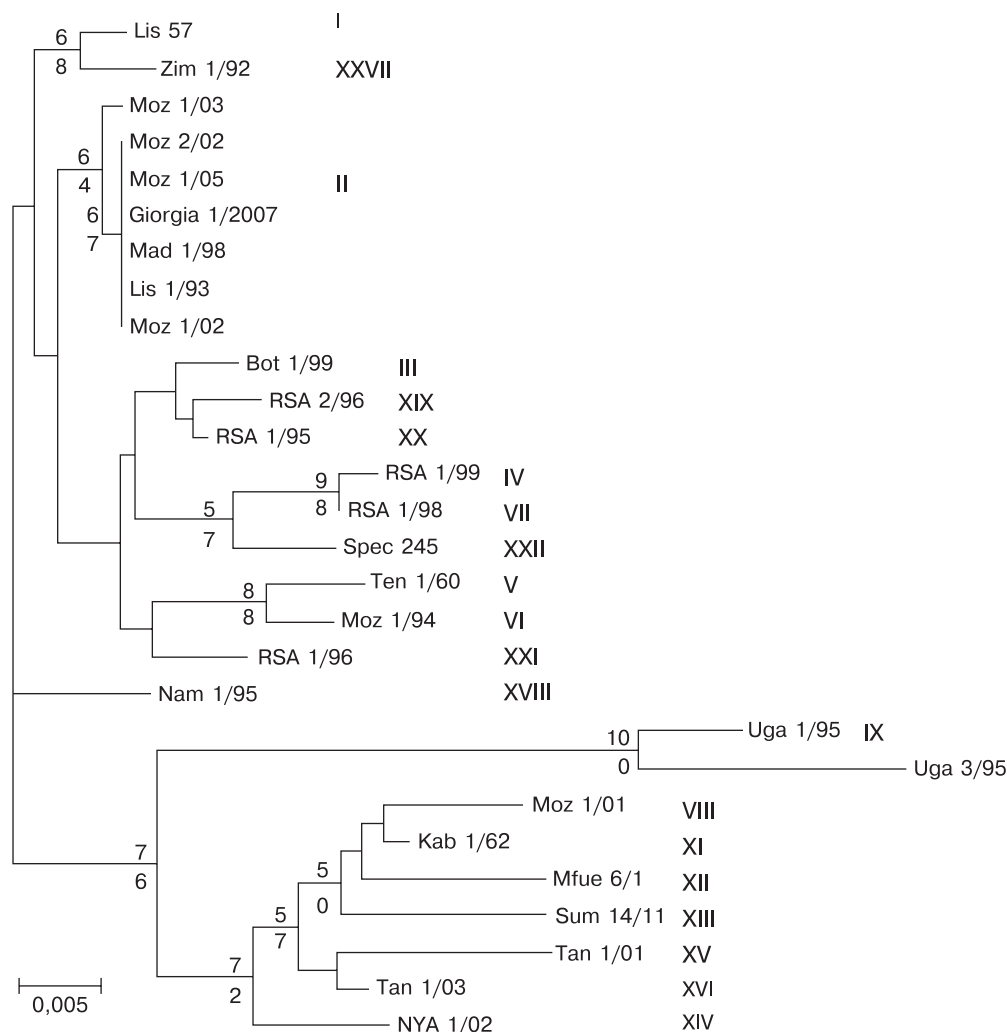


Рис. 2. Филогенетическая дендрогрaмма, показывающая эволюционное родство избранных изолятов вируса АЧС — представителей различных генотипов. Основана на сравнительном анализе нуклеотидной последовательности гена D646L вируса АЧС. Генотипы вируса АЧС обозначены римскими цифрами. Грузинские изоляты не различаются между собой и относятся к генотипу II (Rowlands R. J., Michaud V. et al., 2008).

ням и вызвала их 100% гибель. Впоследствии АЧС была признана энзоотичной во многих африканских странах, включая Анголу, Мозамбик, ЮАР, Сенегал, Уганду, Зимбабве и др. Впервые АЧС зарегистрирована вне Африканского континента в 1957 г. в Португалии, где вызвала гибель почти 100% домашних свиней [39]. До 1995 г. Португалия и Испания были неблагополучными по АЧС. В 1978 г. АЧС появилась на Мальте, в Сардинии, Бразилии и Доминиканской Республике, в 1979 г. — на Гаити, в 1980 г. — на Кубе. Описано 22 генотипа вируса АЧС. Вирус, выявленный в Грузии в 2007 г., относится к генотипу II, который циркулирует в Мозамбике, Мадагаскаре и Замбии (рис. 2) [2, 53]. Его геном содержит 189 344 п. н., 166 открытых трансляционных рамок. Проведение филогенетического анализа на базе 125 консервативных цистронов показало наиболее близкое сходство с изолятом Mkuzi 1979 [20].

Свиньи — единственные домашние животные, которые болеют АЧС. Для человека она не опасна. У европейских кабанов отмечены те же клинические проявления и уровни смертности, что и у домашних свиней. Напротив, три африканских вида диких свиней (*Phacochoerus aethiopicus*, *Hylochoerus meinert-*

zhageni, *Potamochoerus porcus*) переносят инфекцию АЧС бессимптомно и являются природным резервуаром для вируса АЧС наряду с клещами.

После проникновения вируса АЧС в популяцию домашних свиней, неизбежно рано или поздно появляются животные-вирусоносители. Их выявление серологическими методами весьма важно для программы борьбы с АЧС, оно сыграло важную роль в искоренении инфекции в Испании [15].

Вирус АЧС передается ороназальным путем, при всех видах инъекций, через укусы клещей [21, 49]. Он устойчив в окружающей среде. Его можно выделить из сыворотки крови после 18 мес хранения при комнатной температуре. При 60°C вирус инактивируется за 30 мин [48], он чувствителен к обычно применяемым дезинфектантам [34]. Вирус месяцами сохраняется в мясных продуктах и неопределенно долго в замороженном мясе [47, 63]. При производстве испанской вяленой свинины из зараженного сырья вирус инактивируется в процессе приготовления, по разным данным, в течение 112—140 дней [41].

Патогенез. Инкубационный период АЧС длится от 4 до 19 дней. Первичная репликация происходит в моноцитах и макрофагах в лимфоузлах, ближайших

к месту проникновения вируса в организм. Затем вирус распространяется гематогенным и лимфогенным путем в лимфоузлы, костный мозг, селезенку, легкие, печень, почки. Виремия возникает через 4—8 дней после заражения и продолжается в течение недель или даже месяцев, так как вируснейтрализующие антитела отсутствуют. При остром течении образуются многочисленные геморрагии, которые связывают с фагоцитарной активацией эндотелиальных клеток и размножением в них вируса АЧС. Возникающая лимфопения предположительно связана с апоптозом лимфоцитов, хотя нет доказательств того что вирус размножается в Т- и В-лимфоцитах [25, 43]. Отек легких является главной причиной гибели животных, его связывают с активацией альвеолярных макрофагов [18, 59].

По клиническим проявлениям АЧС зависит от вирулентности штамма, дозы и способа заражения. Болезнь может протекать в сверхострой, острой, подострой, хронической и латентной (бессимптомной) форме. При сверхостром течении возможна внезапная гибель животных или развитие клинических признаков — повышение температуры тела до 41—42° С, учащение дыхания и покраснение кожи. Гибель свиней наступает через 1—3 дня после появления первых признаков болезни, летальность составляет около 100%. Острое и подострое течение болезни происходит при заражении высоковирулентными и умеренно вирулентными изолятами вируса АЧС. Признаками болезни являются лихорадка (до 42° С), лейкопения, потеря аппетита. У животных отмечают угнетение, слабость, диарею с примесью крови, серозно-геморрагический конъюнктивит, признаки пневмонии и отека легких. На коже появляются фиолетово-красные пятна. За 1—2 дня до гибели у животных развиваются признаки поражения нервной системы — судороги, парезы и параличи конечностей. Супоросные свиноматки abortируют почти в 100% случаев. Острое течение болезни продолжается 4—10 дней, подострое — 15—25 дней. При остром течении гибель свиней составляет около 100%, при подостром течении часть животных выживает, но они остаются вирусносителями. В Африке болезнь протекает в основном в острой форме [24, 42]. За пределами Африки болезнь нередко принимает хроническую форму, характеризующуюся респираторными расстройствами, абортными и низкой смертностью [14].

Иммунный ответ. Механизмы иммунного ответа на заражение АЧС недостаточно изучены, а попытки создать вакцину безуспешны. Вирус АЧС обладает выраженной антигенной активностью, вирусспецифические иммуноглобулины класса М вырабатываются на 4-й день, а класса G — на 6—8-й день после заражения [56]. Антитела сохраняются долгое время, их наличие связано с замедлением течения болезни, уменьшением уровня виремии, снижением смертности [46, 57]. В ранних экспериментах было показано отсутствие вируснейтрализующих антител, хотя переболевшие АЧС животные сохраняли способность вырабатывать нейтрализующие антитела в ответ на заражение другими патогенами [22]. Другие авторы [54] продемонстрировали эффект нейтрализации различных штаммов вируса АЧС конвалесцентными сыворотками крови свиней. Однако примерно 10%

вирусной популяции сохраняли свои инфекционные свойства. Таким образом, можно утверждать, что антитела, вызываемые вирусом АЧС, не обладают нейтрализующей активностью в классическом ее понимании. С другой стороны, цитотоксические Т-лимфоциты из крови переболевших свиней способны разрушать инфицированные вирусом макрофаги, что свидетельствует о важной роли клеточного иммунного ответа [40]. Установлено существенное снижение уровня IFN- α после заражения свиней АЧС. В отличие от IFN- α уровни IFN- β и - γ повышались соответственно по прошествии 2 и 4 ч после заражения [31].

Диагностика. Лабораторное подтверждение АЧС необходимо, так как клинические проявления болезни имеют сходство с симптомами классической чумы и целого ряда вирусных и бактериальных заболеваний. Главная проблема диагностики АЧС — запоздалое проведение лабораторных исследований. В настоящее время в ряде стран, включая Россию, разработаны высокоэффективные современные лабораторные методы диагностики АЧС [11, 52, 61]. Реакция иммунофлюоресценции [17] является наиболее распространенным методом диагностики АЧС, однако в случае подострой и хронической форм течения болезни чувствительность метода снижается до 40% из-за присутствия антител. Метод гемадсорбции [12, 37] обладает высокой чувствительностью, но не выявляет все штаммы вируса АЧС. Разработка и внедрение метода полимеразной цепной реакции с диагностическими олигонуклеотидами, специфичными к консервативному участку генома, позволяет выявлять все штаммы вируса АЧС с высокой чувствительностью.

Обнаружение специфических к вирусу АЧС антител представляется важнейшей задачей. Во-первых, их наличие подтверждает факт инфекции, так как вакцины против АЧС не применяются. Во-вторых, выработка антител происходит рано и антитела сохраняются длительное время. В связи с этим в системе мер борьбы с АЧС важен серологический мониторинг. На сегодняшний день для серологических исследований применяют метод непрямой иммунофлюоресценции, непрямого твердофазного иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга [12].

В АНО НИИ диагностики и профилактики болезни человека и животных разработан отечественный набор для выявления вируса АЧС методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, а также совместно с испанской фирмой Ингеназа создан отечественный иммуноферментный набор для обнаружения антител в сыворотке крови свиней.

Профилактика. На сегодняшний день не существует эффективных способов лечения АЧС. Предпринимаются попытки создать противовирусные препараты на основе молекул РНК (siRNA). В результате удалось снизить уровень репликации вируса *in vitro* и синтеза информационной вирусной РНК на 4 и 3 порядка соответственно при использовании молекул siRNA, которые блокировали экспрессию генов A151R и B646L (VP72). Таким образом, выявлены существенные для репликации вирусные белки, что открывает дорогу для дальнейших исследований [32]. Попытки создать вакцину продолжают с 1963 г.,

когда первая живая модифицированная вакцина была использована в Португалии. Такая вакцина обеспечивала частичную защиту животных от клинических проявлений болезни при заражении гомологичным штаммом вируса АЧС, тогда как у некоторых животных развивалось хроническое заболевание и они становились вирусоносителями [55]. Наблюдали (но не у всех экспериментальных животных) феномен перекрестной защиты при использовании вакцины на основе генотипа I Benin 97/1 при контрольном заражении штаммом Uganda 1965 генотипа X. Такая защита коррелировала со стимуляцией клеточных механизмов иммунного ответа [33]. Применение вакцин на основе комбинаций наиболее иммуногенных группоспецифичных пептидов не обеспечило защиту, но привело к достоверно значимому продлению жизни экспериментально зараженных животных [30]. Инактивированные вакцины не дают выраженного защитного эффекта. Сегодня профилактика АЧС заключается в защите чистого стада от контакта с вирусом. Важнейшими элементами профилактики являются строгое соблюдение ветеринарно-санитарных мер биобезопасности, исключение контактов свиней с пищевыми отходами и окружающей средой, где может содержаться вирус, проведение серологического мониторинга.

Факторы риска, влияющие на распространение и циркуляцию АЧС в Российской Федерации. Через 6 мес после появления АЧС в Грузии, в ноябре 2007 г., были зарегистрированы первые вспышки болезни у кабанов в Чеченской Республике. В мае 2008 г. АЧС обнаружена у домашних свиней в Северной Осетии, после этого болезнь распространилась в соседние регионы [26]. С момента первого случая АЧС в России в МЭБ поступило более 230 сообщений о вспышках, главным образом на юге страны (рис. 3; см. 2-ю полосу обложки). Некоторые вспышки произошли на большом расстоянии от основного очага, например, в Ленинградской области у домашних свиней в 2009, 2010 и 2011 гг., в Тверской области у домашних и диких свиней в 2011 г. Эти вспышки были ликвидированы, однако повторяющееся проникновение вируса в один регион говорит о существовании торговых путей, по которым зараженные продукты свиноводства проникают из неблагополучного региона в благополучный.

Социально-экономические факторы риска, такие как традиционные формы ведения свиноводства и человеческий фактор, затрудняют борьбу с АЧС. Большинство вспышек в России возникло в мелких хозяйствах, где свиньям скармливают пищевые отходы, а также практикуют свободный выгул животных. В обоих случаях возрастает вероятность заражения через корм или контакт с дикой фауной. Неконтролируемое перемещение зараженных животных и продуктов из свинины сохраняет риск возникновения вспышек даже в отдаленных регионах.

Дикие свиньи являются существенным фактором риска, однако последние исследования подтвердили, что в настоящее время болезнь у них протекает так же, как и у домашних свиней, — в острой форме, что снижает их роль в распространении инфекции [1, 23, 28]. Логично предположить, что при отсутствии контактов между домашними и дикими свиньями роль

последних в поддержании циркуляции вируса АЧС в Российской Федерации не является определяющей.

Один из факторов риска — клещи. Широко известна роль клещей рода *Ornithodoros* в циркуляции вируса АЧС на длительно неблагополучных территориях. Однако на сегодняшний день не представлены доказательства участия клещей в инфекционном процессе при АЧС в Российской Федерации.

Стратегия и успешный опыт борьбы с АЧС. В СССР был накоплен успешный опыт борьбы с острой формой АЧС. В 1977 г. в результате заноса инфекции через одесские порты имели место 3 крупные эпизоотические вспышки заболевания — в Одесской области, затем в Киевской области и г. Тавада Свердловской области [3—10].

Искоренение АЧС в случае устойчивой энзоотической ситуации возможно, что продемонстрировал опыт Испании, Португалии. Болезнь была ликвидирована в Испании (1985—1995), несмотря на максимальную сложность ситуации (участие в циркуляции вируса клещей, диких свиней, содержание домашних свиней на свободном выгуле), в два этапа: в промышленных свинокомплексах (1985—1987) и в мелких хозяйствах, частных домовладениях (1987—1995). В отсутствие вакцинации программа была основана на выявлении инфицированных животных с помощью лабораторной диагностики и проведении жестких санитарных мероприятий. Ключевыми компонентами программы были: 1) создание сети мобильных групп ветеринарных специалистов, ответственных за контроль свиноводческих хозяйств и раннее выявление АЧС; 2) серологическое тестирование свиней; 3) усиление санитарно-гигиенических требований к содержанию свиней; 4) ликвидация вспышек АЧС путем уничтожения всех свиней в неблагополучном хозяйстве и установления 3-километровой зоны, где запрещено перемещение свиней. В 10-километровой зоне проводили серологический мониторинг всего поголовья и уничтожение свиней-вирусоносителей; 5) ветеринарный контроль за перемещением свиней (трассировка), включающий индивидуальную проверку каждого животного, поступающего на откорм или в цикл воспроизводства.

По нашему мнению, в условиях Российской Федерации целесообразно изучить испанский опыт. Необходимо единая программа мероприятий, которая бы предусматривала координацию действий ветеринарной службы, частных ветврачей, диагностических лабораторий, полиции и свиноводческих хозяйств всех типов. Следует подчеркнуть важность раннего обнаружения и быстрой лабораторной диагностики АЧС, а также информационного обеспечения и обучения работников хозяйств и ветеринарных специалистов. Необходимо особо отметить важность серологического мониторинга для выявления положительно реагирующих животных. Меры биобезопасности в хозяйствах должны строго соблюдаться. К ним относятся содержание животных в изолированных помещениях, строгий запрет на кормление пищевыми отходами, уборка и дезинфекция помещений. Внедрение альтернативных видов сельскохозяйственных животных (овец, коз), домашней птицы в неблагополучных регионах также можно рассматривать в качестве меры борьбы с АЧС. Критическим фактором борьбы с распространением АЧС является экономиче-

ская компенсация хозяйствам за убитых животных. В Российской Федерации накоплен значительный опыт изучения АЧС и борьбы с ней, развивается международное сотрудничество, созданы все предпосылки для решения проблемы АЧС в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бальшев В. М., Куринов В. В., Цыбанов С. Ж. и др. Биологические свойства вируса африканской чумы свиней, выделенного в Российской Федерации. Ветеринария. 2010; 7: 25—27.
2. Калабеков И. М., Елсукова А. А., Шендрик А. Г. и др. Филогенетический анализ полевых изолятов вируса африканской чумы свиней. Ветеринария. 2010; 5: 31—33.
3. Коваленко Я. Р. Африканская чума свиней и пути ее распространения. В кн.: Малоизученные заболевания сельскохозяйственных животных». М.; 1967: 22—43.
4. Коваленко Я. Р. Африканская чума свиней. М.; 1965.
5. Коваленко Я. Р., Бурба Л. Г., Сидоров М. А. Патолого-анатомические изменения при африканской чуме свиней. Ветеринария. 1964; 6: 34—40.
6. Коваленко Я. Р., Бурба Л. Г., Сидоров М. А. Пути заражения свиней вирусом африканской чумы. В кн.: Труды Всесоюзного ин-та экспериментальной ветеринарии. М.; 1965; т. 31: 336—342.
7. Коваленко Я. Р., Бурба Л. Г., Сидоров М. А. Сохраняемость вируса африканской чумы во внешней среде. Вестник сельскохозяйственной науки. 1964; 3: 62—65.
8. Коваленко Я. Р., Иванов Б. Г. и др. Экспериментальное заражение свиней вирусом африканской чумы. В кн.: Труды Всесоюзного ин-та экспериментальной ветеринарии. М.; 1961; т. 24: 53—61.
9. Коваленко Я. Р., Сидоров М. А., Бурба Л. Г. Африканская чума свиней. М.; 1972.
10. Коваленко Я. Р., Сидоров М. А., Бурба Л. Г. Некоторые вопросы патогенеза африканской чумы свиней. Ветеринария. 1967; 2: 39—41.
11. Куринов В. В., Колбасов Д. В. и др. Диагностика и мониторинг при вспышках африканской чумы свиней в Республиках Кавказа. Ветеринария. 2008; 10: 20—25.
12. Середя А. Д., Бальшев В. М. Антигенное разнообразие вирусов африканской чумы свиней. Вопросы вирусологии. 2011; 56 (4): 38—42.
13. Alcaraz C., Alvarez A., Escribano J. M. Flow cytometric analysis of African swine fever virus-induced plasma membrane proteins and their humoral immune response in infected pigs. Virology. 1992; 189 (1): 266—273.
14. Arias M., Escribano J.M., Rueda A., Sánchez-Vizcaíno J.M. La Peste Porcina Africana. Medicina Veterinaria. 1986; 3: 333—350.
15. Arias M., Sánchez-Vizcaíno J. M. African swine fever eradication: The Spanish model. Trends in emerging viral infections of swine. 1-st ed. 2000: 133—139.
16. Arias M., Sánchez-Vizcaíno J. M. Manual de diagnóstico serológico de la Peste porcina africana. Monogr. INIA. 1992; 83: 5—44.
17. Bool P., Ordás A., Sánchez-Botija C. The diagnosis of African swine fever by immunofluorescence. Bull. OIE. 1969; 72: 819—839.
18. Carrasco L., Chacon M., Lara J. et al. Virus association with lymphocytes in acute African swine fever. Vet. Res. 1996; 27: 305—312.
19. Carrascosa A. L., Bustos M. J., de Leon P. Methods for growing and titrating African swine fever virus: field and laboratory samples. Curr. Protoc. Cell. Biol. 2011; Chapter 26: Unit 26.14.
20. Chapman D. A., Darby A. C., Da Silva M. et al. Genomic analysis of highly virulent Georgia 2007/1 isolate of African swine fever virus. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17 (4): 599—605.
21. Colgrove G., Haelterman E. O., Coggins L. Pathogenesis of African swine fever virus in young pigs. Am. J. Vet. Res. 1969; 30: 1343—1359.
22. De Boer C. J. Studies to determine neutralizing antibody in sera from animals recovered from African swine fever and laboratory animals inoculated with African virus with adjuvants. Arch. Ges. Virusforsch. 1967; 20 (2): 164—179.
23. Gabriel C., Blome S., Malogolovkin A. Characterization of African swine fever virus Caucasus isolate in European wild boars. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17: 2342—2354.
24. Gómez-Villamandos J. C., Bautista M. J., Carrasco L. et al. African swine fever virus infection of bone marrow: lesions and pathogenesis. Vet. Pathol. 1997; 34 (2): 97—107.
25. Gómez-Villamandos J.C., Hervás J., Méndez A. et al. Experimental African swine fever: apoptosis of lymphocytes and virus replication in other cells. J. Gen. Virol. 1995; 76 (9): 2399—2405.
26. Gulenkin V. M., Korennoy F. I., Karaulov A. K., Dudnikov S. A. Cartographical analysis of African swine fever outbreaks in the territory of the Russian Federation and computer modeling of the basic reproduction ratio. Prev. Vet. Med. 2011; 102 (3): 167—174.
27. Hawes P. C., Netherton C. L., Wileman T. E., Monaghan P. The envelope of intracellular African swine fever virus is composed of a single lipid bilayer. J. Virol. 2008; 82 (16): 7905—7912.
28. Hess W. R., Cox B. F., Heuschele W. P., Stone S. S. Am. J. Vet. Res. 1965; 26: 141—146.
29. Hurtado C., Bustos M. J., Carrascosa A. L. The use of COS-1 cells for studies of field and laboratory African swine fever virus samples. J. Virol. Meth. 2010; 164 (1—2): 131—134.
30. Ivanov V., Efremov E. E., Novikov B. V. et al. Vaccination with viral protein-mimicking peptides postpones mortality in domestic pigs infected by African swine fever virus. Mol. Med. Rep. 2011; 4 (3): 395—401.
31. Karalyan Z., Zakaryan H., Sargsyan Kh. et al. Interferon status and white blood cells during infection with African swine fever virus in vivo. Vet. Immunol. Immunopathol. 2012; 145 (1—2): 551—555.
32. Keita D., Heath L., Albina E. Control of African swine fever virus replication by small interfering RNA targeting the A151R and VP72 genes. Antiviral Ther. 2010; 154 (5): 727—736.
33. King K., Chapman D., Argilagué J. M. et al. Protection of European domestic pigs from virulent African isolates of African swine fever virus by experimental immunisation. Vaccine. 2011; 29 (28): 4593—4600.
34. Krug P. W., Larson C. R., Eslami A. C., Rodriguez L. L. Disinfection of foot-and-mouth disease and African swine fever viruses with citric acid and sodium hypochlorite on birch wood carriers. Vet. Microbiol. 2012; 156 (1—2): 96—101.
35. Laddomada A., Patta C., Oggiano A. et al. Epidemiology of classical swine fever in Sardinia: a serological survey of wild boar and comparison with African swine fever. Vet. Rec. – 1994; 134: 183—187.
36. Loh J., Zhao G., Presti R.M. et al. Detection of novel sequences related to African swine fever virus in human serum and sewage. J. Virol. 2009; 83 (24): 13019—13025.
37. Malmquist W. A., Hay D. Hemadsorption and cytopathic effect produced by African swine fever virus in swine bone marrow and buffy coat cultures. Am. J. Vet. Res. 1960; 21: 104—108.
38. Manelli A., Sotgia S., Patta C. et al. Effects of husbandry methods on seropositivity to African swine fever virus in Sardinian swine herds. Prev. Vet. Med. 1997; 32: 235—241.
39. Manso Ribeiro J., Azevedo R., Teixeira J. et al. An atypical strain of swine fever virus in Portugal. Bull. OIE. 1963; 50: 516—534.
40. Martins C., Leitao A. Porcine immune responses to African swine fever virus (ASFV) infection. Vet. Immunol. Immunopathol. 1994; 34: 99—106.
41. Mebus C., House C., Ruiz F. et al. Survival of foot-and-mouth disease, African swine fever and hog cholera virus in Spanish serrano cured hams and Iberian cured hams, shoulder and loin. Food Microbiol. 1993; 10: 133—143.
42. Mebus C. A., McVicar J. W., Dardiri A. H. Comparison of the pathology of high and low virulence African swine fever infections. In: Wilkinson P. J., ed. African Swine Fever. EUR 8466 EN: Proceedings of CEC/FAO Research Seminar, Sardinia. 1983; 183—194.
43. Minguez I., Rueda A., Dominguez J., Sánchez-Vizcaíno J. M. Double labeling immunohistological study of African swine fever virus-infected spleen and lymph nodes. Vet. Pathol. 1988; 25: 193—198.
44. Murphy F. A., Fauquet C. M., Bishop D. H. L. et al. Virus taxonomy: 6-th report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Arch. Virol. 1995; Suppl. 10.
45. Ogata H., Toyoda K., Tomaru Y. et al. Remarkable sequence similarity between the dinoflagellate-infecting marine virus and the terrestrial pathogen African swine fever virus. Virology. 2009; 6: 178.
46. Onisk D., Borca M., Kutish G. et al. Passively transferred African swine fever virus antibodies protect swine against lethal infection. Virology. 1994; 198: 350—354.
47. Pharo H., Cobb S. P. The spread of pathogens through trade in pig meat: overview and recent developments. Rev. Sci. Tech. 2011; 30 (1): 139—148.
48. Plowright W., Parker J. The stability of African swine fever virus with particular reference to heat and pH inactivation. Arch. Ges. Virusforsch. 1967; 21: 383—402.
49. Plowright W., Parker J., Staple R. F. The growth of a virulent strain of African swine fever virus in domestic pigs. J. Hyg. (Lond). 1968; 66 (1): 117—134.
50. Plowright W., Perry C.T., Peirce M.A., Parker J. Experimental infection of the argasid tick, Ornithodoros moubata porcinus, with African swine fever virus. Arch. Ges. Virusforsch. 1970; 31 (1): 33—50.

51. *Ravaomanana J., Michaud V., Jori F.* et al. First detection of African swine fever virus in *Ornithodoros porcinus* in Madagascar and new insights into tick distribution and taxonomy. *Parasit. Vectors.* 2010; 3: 115.
52. *Ronish B., Hakhverdyan M., Ståhl K.* et al. Design and verification of a highly reliable Linear-After-The-Exponential PCR (LATE-PCR) assay for the detection of African swine fever virus. *J. Virol. Meth.* 2011; 172 (1—2): 8—15.
53. *Rowlands R. J., Michaud V., Heath L.* et al. African swine fever virus isolate, Georgia, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (12): 1870—1874.
54. *Ruiz Gonzalvo F., Carnero M.E., Caballero C., Martínez J.* *Am. J. Vet. Res.* 1986; 47 (6): 1249—1252.
55. *Sanchez-Botija C.* Reservorios del virus de la Peste Porcina Africana. Investigacion del virus de la PPA en los artrópodos mediante la prueba de la hemoadsorción. *Bull. OIE.* — 1963; 60: 895—899.
56. *Sánchez-Vizcaino J. M., Slauson D. O., Ruiz-Gonzalvo F., Valero F.* Lymphocyte function and cell-mediated immunity in pigs with experimentally induced African swine fever. *Am. J. Vet. Res.* 1981; 42: 1335—1341.
57. *Schlafer D.H.* et al. African swine fever in neonatal pigs: Passive acquired protection from colostrum or serum from recovered pigs. *Am. J. Vet. Res.* 1984; 45: 1367—1372.
58. *Sierra M. A., Bernabe A., Mozos E.* et al. Ultrastructure of the liver in pigs with experimental African swine fever. *Vet. Pathol.* 1987; 24 (5): 460—462.
59. *Sierra M. A., Carrasco L., Gómez-Villamandos J. C.* et al. Pulmonary intravascular macrophages in lungs of pigs inoculated with African swine fever virus of differing virulence. *J. Comp. Pathol.* 1990; 102 (3): 323—334.
60. *Suárez C., Gutiérrez-Berzal J., Andrés G.* et al. African swine fever virus protein p17 is essential for the progression of viral membrane precursors toward icosahedral intermediates // *J Virol.* 2010; 84 (15): 7484—7499.
61. *Tignon M., Gallardo C., Iscaro C.* et al. Development and inter-laboratory validation study of an improved new real-time PCR assay with internal control for detection and laboratory diagnosis of African swine fever virus. *J. Virol. Methods.* 2011; 178 (1—2): 161—170.
62. United States Department of Agriculture (USDA), 2011. Russian Federation. Global Agricultural Information Network, Report RS1144, 2011. Foreign Agriculture Services. www.thepigsite.com, 2011. Доклад размещен на сайте: <http://www.thepigsite.com/articles/3624/russian-federation-livestock-and-products-annual-2011>
63. *Wieringa-Jelsma T., Wijnker J. J., Zijlstra-Willems E. M.* et al. Virus inactivation by salt (NaCl) and phosphate supplemented salt in a 3D collagen matrix model or natural sausage casings // *Int J Food Microbiol.* 2011; 148 (2): 128—134.
64. *Wilkinson P. J., Wardley R. C.* The replication of African swine fever virus in pig endothelial cells. *Br. Vet. J.* 1978; 134 (3): 280—282.
65. *Yáñez R. J., Rodríguez J. M., Nogal M. L.* et al. Analysis of the complete nucleotide sequence of African swine fever virus. *Virology.* 1995; 208 (1): 249—278.

Поступила 22.03.12

© Л. И. НИКОЛАЕВА, Г. В. САПРОНОВ, 2012
УДК 615.281.8.03:578.891

Л. И. Николаева¹, Г. В. Сапронов²

Вирус гепатита С: мишени для терапии и новые лекарственные препараты

¹ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития России, Москва; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Обсуждены факторы вируса и пациента, влияющие на эффективность лечения. Представлены современные данные о молекулярном механизме действия основных препаратов для терапии вирусного гепатита С. Рассмотрены новые противовирусные препараты, ингибиторы протеазы, и фармакологические вещества, находящиеся в разработке и направленные против полимеразы вируса и белка NS5A.

Ключевые слова: *вирус гепатита С, противовирусная терапия, препараты направленного действия*

Hepatitis C Virus: Therapeutic Targets and New Drugs

L. I. Nikolaeva¹ and G. V. Sapronov²

¹ Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;
² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

The viral and patient factors affecting the efficacy of therapy were discussed. The modern data on the molecular mechanism of action of main drugs for hepatitis C therapy were presented. New antiviral drugs (protease inhibitors) and pharmacological substances under development targeted against viral polymerase and protein NS5A were considered.

Key words: *hepatitis C virus, antiviral therapy, target-action drugs*

Вирус гепатита С (ВГС) — представитель семейства *Flaviviridae* рода *Hepacivirus* [40]. Это сферический оболочечный вирус размером около 55 нм [17, 35, 50]. Под оболочкой вируса находится нуклеокапсид, диаметром около 45 нм, в который упакован геном ВГС — одноцепочечная линейная РНК. Вирусная РНК имеет положительную полярность и содержит около 9600 нуклеотидных остатков. В ней выявлена

одна открытая рамка считывания, ограниченная с 5'- и 3'-концов нетранслируемыми областями (см. рисунок). Геном кодирует крупный белок-предшественник полипротеин, из которого с участием клеточных и вирусных ферментов образуются все 10 полипептидов ВГС. Структурные белки вируса, формирующие вирион, представлены нуклеокапсидным (core) протеином и двумя оболочечными гликопротеинами (Е1 и Е2). К

Контактная информация:

Николаева Людмила Ивановна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: li.nikolaeva@mail.ru

К статье А. Д. Забережного с соавторами.

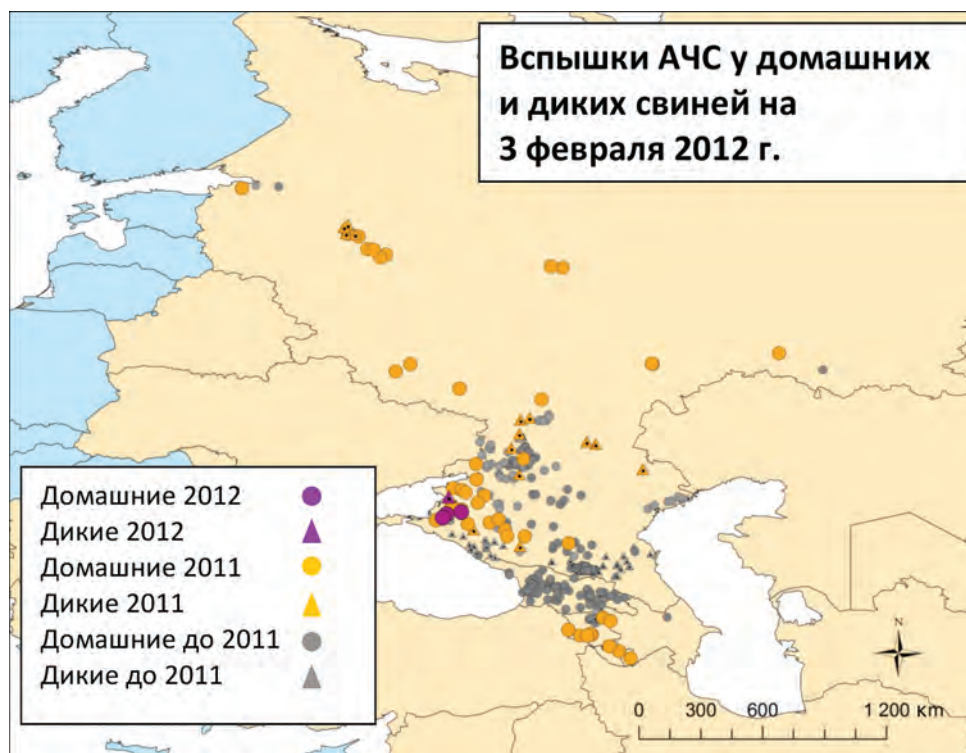


Рис. 3. Вспышки АЧС у домашних и диких свиней на 3 февраля 2012 г.

К статье Л. В. Урываева с соавторами.

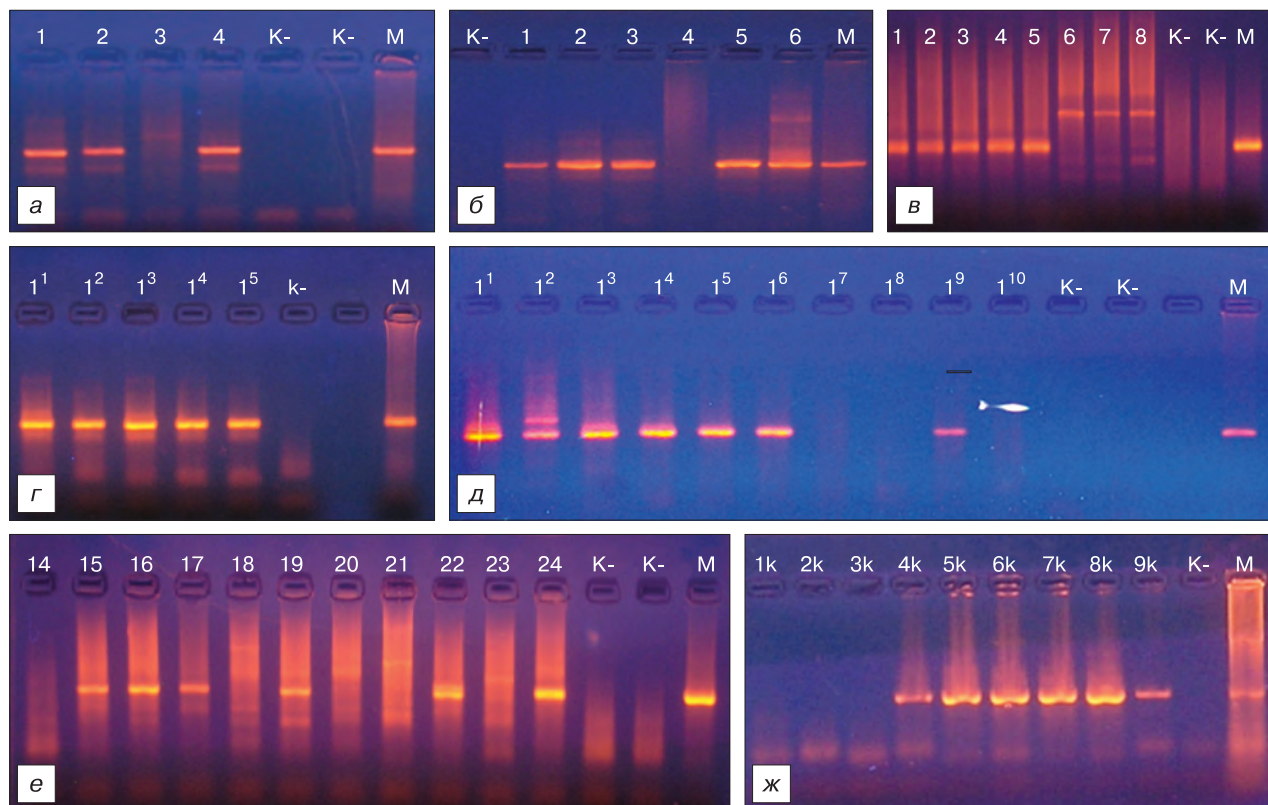


Рис. 1. Результаты исследования отдельных клеточных линий и ЭТС методом ОТ-ПЦР.

a, в, е — результаты анализа различных клеточных линий: *a* — клеточные линии человека: CaCo* (дорожка 1), Huh 7* (дорожка 2), A-549 (дорожка 3), HEK* (дорожка 4), К — отрицательный контроль, М — маркер; *в* — клетки обезьян (дорожки 1—8): BGM*, BSC1*, GMK*, Frhk-4/R*, Vero E6*, Vero, CV1, Vero(B); *е* — RT-80 (дорожка 14), СПЭВ* (15), MDCK* (16), CREK* (17), HAK (18), FLK* (19), CC-81 (20), MDCK (21), CHO-K1* (22), PS (23), BALB/C* (24); *б* — дорожки 1, 2, 3 — последовательное культивирование клеток в присутствии 10% контаминированной ЭТС; дорожки 4, 5, 6 — выявление РНК BVDV в среде культивирования на 3-и сутки после очередного пересева контаминированных клеток; *з, д* — ОТ-ПЦР сывороток, разведенных 10^5 и 10^8 ; *ж* — анализ коммерческих сывороток.