



Эпидемиология оспы верблюдов: новые аспекты

Л.Ф. Стомба¹, В.Н. Лебедев¹, О.В. Чухраля¹, А.Л. Хмелев¹,
С.Л. Кузнецов², С.В. Борисевич¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Российская Федерация, Московская обл., г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11
e-mail: 48cnii@mail.ru

²Управление начальника Войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, 119160, Российская Федерация, г. Москва, Фрунзенская наб., д. 22/2
e-mail: 48cnii@mail.ru

Поступила 09.08.2023 г. Принята к публикации 27.09.2023 г.

После отмены обязательной противооспенной вакцинации человечество утратило иммунитет не только к натуральной оспе, но и к инфекциям, вызываемым возбудителями этого рода (*Orthopoxvirus*): оспе обезьян, оспе коров, оспе буйолов, оспе верблюдов. Поскольку в филогенетическом и генетическом плане ближе всего к вирусу натуральной оспы стоят вирусы оспы верблюдов и африканской песчанки (гомология генома составляет 97 %), то нельзя исключить, что мутация в небольшом фрагменте генома приведет к замене относительно безопасного вируса к эпидемически опасному возбудителю. Цель работы – обобщение материалов по исследованию вируса оспы верблюдов. Источниковая база исследования – англоязычная научная литература, доступная через сеть «Интернет». Метод исследования – анализ научных источников по оспе верблюдов от общего к частному. Рассматривали эпизоотическую опасность вируса, его патогенность для человека, филогенетическое родство с другими ортопоксвирусами, средства специфической профилактики и лечения оспы верблюдов у верблюдов. Обсуждение и результаты. Возбудитель оспы верблюдов вызывает у *Camelus dromedaries* и *Camelus bactrianus* узелково-папулезную сыпь на коже и слизистых оболочках. Болезнь контагиозна, ее эпизоотии приводят к значительному экономическому ущербу. В декабре 2008–мае 2009 г. зафиксированы лабораторно подтвержденные случаи оспы верблюдов у людей в Индии, Сомали и восточном Судане. Для идентификации вируса оспы верблюдов в настоящее время предлагается тест-система ПЦР-РВ с праймерами на ген C18L, которая выявляет только данный вирус. Установленный круг хозяев вируса ограничен одним видом животного – верблюдом. Для лечения заболевших верблюдов применяются химиопрепараты: цидофовир и токоверимат (ST-246). Для иммунопрофилактики используют живую и инактивированную вакцины. Заключение. Вирус оспы верблюдов представляет опасность для человека в регионах, где люди разводят верблюдов и находятся в тесном контакте с ними. Дополнительным «окном» для проникновения этого вируса в человеческое общество могут быть иммунодефицитные популяции людей. Генетическая изменчивость вируса и пластичность его генома позволяют методом селекции получать штаммы вируса с измененными свойствами. Методы синтетической биологии создают риск путем небольших замен в геноме вируса превратить его в эпидемически опасный для человека. Необходим постоянный мониторинг за этим заболеванием, поскольку существует опасность трансмиссии оспы верблюдов из Казахстана в приграничные районы Российской Федерации и появления на фоне эпизоотий генетически измененных вариантов вируса.

Ключевые слова: вирус натуральной оспы; вирус оспы верблюдов; ортопоксвирусы; ПЦР; ПЦР-РВ; филогенетическое древо.

Для цитирования: Стомба Л.Ф., Лебедев В.Н., Чухраля О.В., Хмелев А.Л., Кузнецов С.Л., Борисевич С.В. Эпидемиология оспы верблюдов: новые аспекты. Вестник войск РХБ защиты. 2023;7(3):248–260. EDN: kuwcbu. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-7-3-248-260>

Epidemiology of Camelpox: New Aspects

L.F. Stovba¹, V.N. Lebedev¹, O.V. Chukhralia¹, A.L. Khmelev¹,
S.L. Kuznetsov², S.V. Borisevich¹

¹Federal State Budgetary Institution 48 «Central Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Oktyabrskaya St, 11, Sergiev Posad 141306, Russian Federation
e-mail: 48cnii@mil.ru

²Directorate of the Chief of the Nuclear, Chemical and Biological Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation, Frunzenskaya Emb., 22/2, Moscow 119160, Russian Federation
e-mail: 48cnii@mil.ru

Received September 9, 2023. Accepted September 27, 2023

After the abolition of the mandatory smallpox vaccination, the humanity lost the immunity not only to smallpox, but also to infections caused by pathogens of this family (Orthopoxvirus): monkeypox, cowpox, buffalo pox, camelpox. Since the camelpox and African gerbil viruses are the closest to the variola virus (genomic homology is 97%) in phylogenetic and genetic terms, it cannot be ruled out that a mutation in a small fragment of the genome of one of these viruses will lead to the replacement of a relatively safe virus with an epidemically dangerous pathogen. *The purpose of this article* is to summarize materials on the study of camelpox virus. *The sources for this research* is scientific articles and other English-language literature available via the Internet. *The research method* is an analysis of scientific sources on camelpox from the general to the specific. The authors considered the epizootic danger of the virus, its virulence for humans, phylogenetic relationship with other orthopoxviruses, means of specific prevention and treatment of camelpox in camels. *The discussion and the results.* The causative agent of camelpox causes a nodular-pustular rash on the skin and mucous membranes in Camelus dromedaries and Camelus bactrianus. The disease is contagious, and its epizootics lead to significant economic damage. From December 2008 to May 2009, several laboratory-confirmed cases of camelpox in humans were reported in India, Somalia and eastern Sudan. Nowadays for the identification of the camelpox virus, a RT-PCR test system with primers for the C18L gene is usually offered, which detects only this virus. The established host range of the virus is limited to one animal - the camel. To treat sick camels, chemotherapy drugs are used: cidofovir and tecovirimat (ST-246). For immunoprophylaxis, live and inactivated vaccines are used. *The conclusion.* Camelpox virus poses a risk to humans in regions where people raise camels and are in close contact with them. The immunodeficient populations of people may serve as an additional «window» for the penetration of this virus into human society. The genetic variability of the virus and the plasticity of its genome make it possible to obtain virus strains with altered properties. Synthetic biology methods create a risk, through small substitutions in the genome of the virus, of turning it into an epidemic danger for humans. Constant monitoring of this disease is necessary, since there is a danger of the transmission of camelpox from Kazakhstan to areas bordering the Russian Federation.

Keywords: camelpox virus; orthopoxviruses; PCR; PCR-RV; phylogenetic tree; smallpox virus.

For citation: Stovba L.F., Lebedev V.N., Chukhralia O.V., Khmelev A.L., Kuznetsov S.L., Borisevich S.V. Epidemiology of Camelpox: New Aspects. Journal of NBC Protection Corps. 2023;7(3):248–260. EDN: kuwbyb.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-7-3-248-260>

Оспа верблюдов – контагиозное вирусное заболевание, распространенное почти в каждой стране, где занимаются верблюдоводством [1]. Этиологическим агентом оспы верблюдов является вирус оспы верблюдов, который относится к семейству Poxviridae, подсемейству Chordopoxviridae, роду Orthopoxvirus [2]. Наиболее известными представителями этого рода являются вирус натуральной оспы, вирус вакцины, вирус оспы коров, вирус оспы обезьян. Геном вируса оспы верблюдов представлен двухце-

почечной ДНК, и, образуя отдельный вид, более всего подобен таковым вирусам натуральной оспы (ВНО) и африканской песчанки (Taterapoxvirus) [3]. Филогенетическое древо, построенное на основе полногеномных последовательностей представителей семейства оспенных вирусов, также подтверждало наибольшее сходство вируса оспы верблюдов с возбудителем натуральной оспы [4].

Ранее считали, что риск передачи оспы верблюдов от животного к человеку, даже к ухаживающему персоналу, очень низкий, од-

нако на протяжении с декабря 2008 г. по май 2009 г. в Индии были зафиксированы три лабораторно подтвержденных случая оспы верблюдов у людей, ухаживающих за верблюдами [5]. Поскольку вирус оспы верблюдов, преодолев межвидовой барьер, стал патогенным для человека, то возникает необходимость постоянного мониторинга за вызываемым им заболеванием, так как существует опасность его трансмиссии из Казахстана в приграничные районы РФ.

Цель работы – обобщение материалов по исследованию вируса оспы верблюдов.

Источниковая база исследования – англоязычная научная литература, доступная через сеть «Интернет».

Метод исследования – анализ научных источников по оспе верблюдов от общего к частному. Рассматривали клинические проявления оспы верблюдов, эпизоотическую опасность вируса, его вирулентность для человека, филогенетическое родство с другими ортопоксвирусами, средства специфической профилактики и лечения.

Клинические проявления заболевания оспы верблюдов

Заболевание у верблюдов (*Camelus dromedaries* и *Camelus bactrianus*) сопровождается узелково-папулезной сыпью на коже и слизистых оболочках. Поражаются кожа губ, носа и других мест, слабо покрытых шерстью (рисунок 1).

Из носовой и ротовой полости выделяется сначала прозрачная, а затем серовато-грязная слизь. Наблюдается отечность губ, век, ноздрей, иногда опухают подчелюстные пространства, что затрудняет проглатывание пищи. Температура тела повышается, дыхание становится учащенным, затрудненным, нередко возникает расстройство желудочно-кишечного тракта (атония, запоры, у верблюжат – диарея) [7–9].

Существуют две клинические формы заболевания. Первая – генерализованная, которая встречается у молодых верблюдов.



Рисунок 1 – Характерные кожные поражения у верблюдов, больных оспой верблюдов [6]

Вторая – легкая форма заболевания, которая чаще возникает у взрослых животных. При благоприятном течении болезни верблюды выздоравливают через 20–25 суток [2, 9].

Инфицирование животных происходит при повреждении кожных покровов, аэрогенным путем, возможно также – с помощью переносчиков. Вспышки длятся в течение 2–5 месяцев, преимущественно зимой. В период между эпизоотиями возбудитель сохраняется и поддерживается среди верблюдов, вызывая заболевание в латентной форме. Во время возникновения эпизоотических вспышек заболеваемость у не вакцинированных животных составляет до 100 %, особенно у молодых (2–3-летнего возраста) верблюдов. Падеж взрослого поголовья может достигать до 25 %, аборт у жеребых верблюдиц – до 25–27 %, недополучение приплода – до 85 % и более [10, 11]. Заметим, что популяция домашних верблюдов в мире составляет около 28 млн особей [12].

Распространение оспы верблюдов в мире

Впервые заболевание оспой верблюдов описано в 1909 г. в Индии [13]. В дальнейшем оно распространилось на страны Среднего Востока (Иран, Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты, Йемен, Афганистан), Азии (Индия, Пакистан, Казахстан) и Африки (Египет, Кения, Мавритания, Нигер, Сомали, Марокко, Эфиопия, Оман, Судан) (рисунок 2).

Данные по эпизоотическим вспышкам заболевания представлены в таблице 1.

Круг хозяев вируса оспы верблюдов ограничен одним животным – верблюдом. Крупный рогатый скот, козы, овцы, кролики, морские свинки, хомячки, крысы и взрослые мыши не чувствительны к этому возбудителю [4, 28]. Прямой контакт коров и овец с больными верблюдами не приводил к их заражению. На сегодняшний день единственной лабораторной моделью для изучения патогенеза этого заболевания являются иммунодефицитные бестимусные мыши [29].

Ранее считали, что риск передачи оспы верблюдов от животного к человеку, даже к ухаживающему персоналу, очень низкий, однако на протяжении с декабря 2008 г. по май 2009 г. в Индии были зафиксированы три лабораторно подтвержденных случая оспы верблюдов у людей, ухаживающих за верблюдами. Люди не были вакцинированы оспенной вакциной. Анализ кожных проб и крови от человека проводился параллельно с подобными пробами от больных верблюдов. Результаты анализа проб, полученных от

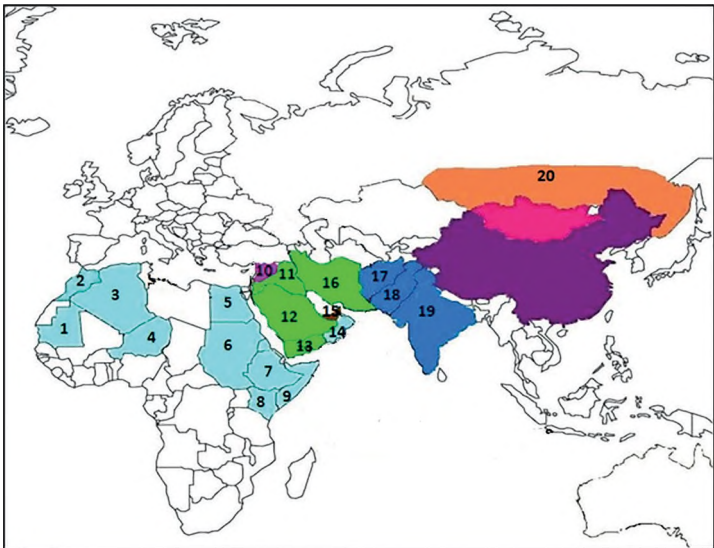


Рисунок 2 – Географическое распространение оспы верблюдов в мире

Примечание: 1 – Мауритания, 2 – Марокко, 3 – Алжир, 4 – Нигер, 5 – Египет (п-ов Синай), 6 – Судан, 7 – Эфиопия, 8 – Кения, 9 – Сомали, 10 – Сирия, 11 – Ирак, 12 – Саудовская Аравия, 13 – Йемен, 14 – Оман, 15 – ОАЭ, 16 – Иран, 17 – Афганистан, 18 – Пакистан, 19 – Индия, 20 – южные районы Российской Федерации [14]

человека, во всех лабораторных тестах были идентичны полученным от больных верблюдов [26]. Важно отметить, что лабораторно подтвержденные случаи заболевания не вакцинированных оспенной вакциной людей отмечены в Сомали [30] и восточном Судане [31].

Штаммы вирусов оспы верблюдов, выделенные от пораженных особей при различных

вспышках на разных территориях, имели разную вирулентность, что позволяет предположить наличие в дикой природе других естественных хозяев [1]. Вспышки заболевания совпадали с сезоном дождей, когда отмечается увеличение плотности насекомых, особенно москитов и клещей, и происходит массовая репродукция грызунов. Возможно, что насекомые также могут быть распростра-

Таблица 1 – Эпизоотические вспышки оспы верблюдов, зарегистрированные в разных странах

Государство	Регион	Год вспышки	Источник
СССР	Мангыстауская и Атырауская области	1930	10
		1942–1943	15
		1965–1969	16
Казахстан	Те же	1996	1
		2020	2
Египет	Полупустынные районы	1971	17
Иран	Шираз, Тегеран, Горган Исфаган, Керман, Фарс, Семнан, Хузестан Кум, Систан, Белуджистан, Хорасан	1972	17
		1984	3
		2014	18
Кения	Norther Kenia Turkana, Samburu	1975	19
		1992	20
Ирак	Ирано-иракская граница	1977	21
ОАЭ	Дубай	1993–1994,	22, 23
		2020	24
Саудовская Аравия	аль-Ахса	1999	24

¹ Mambetaliyev M. Field trip to Mangistau oblast in connection with epizootic of camelplex: report on the trip. NISKhi: Gvardieskiy. 1996. P. 1–2.

² OIE-WAHIS, 2010. Disease situation: Camelplex. URL: <https://www.wahis.oie.int/#/dashboards/country-or-disease-dashboards> (дата обращения: 20.08.2023).

³ Moghaddas (2012). Comprehensive guide for camel disease. Tehran. Nilularg.

Продолжение таблицы 1

Государство	Регион	Год вспышки	Источник
Сирия	Хама, Дума	2005	25
Индия	Нью-Дели, Бармер, Биканер, Джайсалмер	2009	26
Сомали	Полупустынные районы	Нет данных	6
Эфиопия	Афар	2014–2015	4
Израиль	Тель-Арад, Хеврон	2016	11, 27

⁴ Aregavi WG, Agga GE, Gishe J, Abdi RD. Seroprevalence and participatory of camelpox in Afar region of Ethiopia. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587717307560> (дата обращения: 20.08.2023).

нителями этого заболевания [2], а грызуны – природными хозяевами [32]. В сухие сезоны наблюдаются более мягкие формы заболевания [33].

Биологические свойства вируса оспы верблюдов

Этиологическим агентом оспы верблюдов является вирус оспы верблюдов, который относится к семейству *Poxviridae*, подсемейству *Chordopoxviridae*, роду *Orthopoxvirus* [2]. Наиболее известными представителями этого рода являются вирус натуральной оспы, вирус вакцины, вирус оспы коров, вирус оспы обезьян.

При изучении биологических свойств вируса оспы верблюдов и его аттенуированных вариантов [8] было установлено, что наиболее чувствительными к вирусу оказались клеточные культуры первично-трипсинизированных клеток почки ягненка и почки эмбриона ягненка, перевиваемые линии клеток африканской зеленой мартышки (Vero), почки овцы, а также 11-суточные куриные эмбрионы [7, 34].

Строение генома вируса оспы верблюдов и сравнительная характеристика с геномами других ортопоксвирусов

Геном вируса оспы верблюдов представлен двухцепочечной ДНК размером 205719 пар оснований (п.о.) с содержанием (А+Т) пар, равном 66,8 % (показано на штамме М-96). По концам генома расположены одноцепочечные инвертированные повторы, которые фланкируют центральную область, консервативную для всех ортопоксвирусов. В центральной области содержатся открытые рамки трансляции (ОРТ), кодирующие процесс репликации вируса, а в терминальных областях – кодирующие круг хозяев вируса, иммуномодуляторность и патогенность.

Размер генома вируса оспы верблюдов варьирует в зависимости от штаммов и от-

личается от других ортопоксвирусов. Эти отличия обусловлены различиями в концевых областях генома и связаны с большими и малыми вставками, делециями и транслокациями [35]. Подобные делеции могут быть обусловлены адаптацией к культуре клеток. Кроме того, в геноме вируса оспы верблюдов содержится уникальная область около 2,9 тыс. п.о. в области картирования 185–187 ОРТ, отсутствующая в геномах остальных представителей рода *Orthopoxvirus*, но подобная В22R гену, присутствующему в других родах подсемейства *Chordopoxviridae* [36].

Вирионная ДНК кодирует 211 белков, содержащих от 53 до 1869 аминокислотных остатков, которые, в основном, подобны ортопоксвирусным белкам. Данные об идентичности полногеномных последовательностей вируса оспы верблюдов, штамм М-96, в сравнении с другими представителями рода *Orthopoxvirus* приведены в таблице 2.

Из полученных результатов следует, что геном вируса оспы верблюдов, представляя собой отдельный вид, более всего подобен таковым вирусам натуральной оспы (ВНО) и африканской песчанки (*Taterapoxvirus*). Из его 211 ОРТ 59 % подобны ОРТ ВНО, а остальные – вируса вакцины и вируса оспы коров [36]. При сравнении геномов вируса оспы верблюдов, штамм М-96 и ВНО, штамм Бангладеш, выявлено, что их геномы колинеарны, за исключением различной длины инвертированных терминальных повторов и 4 вставок по 1,5–2,5 тыс. п.о. Эти вставки у вируса оспы верблюдов кодируют ОРТ, которые отсутствуют у всех штаммов ВНО. Идентичность геномов вируса оспы верблюдов, ВНО и африканской песчанки составляет 97 %, что больше, чем для остальных представителей рода *Orthopoxvirus*. По данным других авторов [38] идентичность геномов ВНО и оспы верблюдов составляет 98,0 %, а вируса вакцины и вируса оспы верблюдов – 96,7 %.

Таблица 2 – Идентичность полногеномных последовательностей вирусов семейства Poxviridae в сравнении с вирусом оспы верблюдов, штамм М-96 [37]

Род вируса	Вид вируса	Штамм вируса	Идентичность генома, %
Orthopoxvirus	Вирус оспы верблюдов	CMS AY009089	100
	Вирус африканской песчанки	Dahomey DQ437594	97
	Вирус натуральной оспы	Bangladesh -1975	97
	Вирус натуральной оспы	Sumatra 1970 Orthopoxvirus 70-222	97
	Вирус вакцины	Lister AY678276	94
	Вирус оспы коров	GRI-90 X94355	94
	Вирус оспы обезьян	USA DQ011153	94
	Вирус оспы обезьян	Zaire DQ011155	94
	Вирус оспы лошадей	MNR-76 DQ792504	94
	Вирус вакцины	Copenhagen	93
	Вирус оспы кроликов	AY 484669	93
	Вирус вакцины	WR AY243312	92

Кроме того, вирус оспы верблюдов патогенен только для одного хозяина – верблюда, так же как и ВНО только для человека, а все ортопоксвирусы с узким кругом хозяев вызывают высокую смертность у своих хозяев. Но в любом случае нуклеотидная последовательность генома вируса оспы верблюдов менее всего отличается от таковой для ВНО [37].

Филогенетический анализ вируса оспы верблюдов

Для установления филогенетического родства вируса оспы верблюдов с другими оспенными вирусами были построены фи-

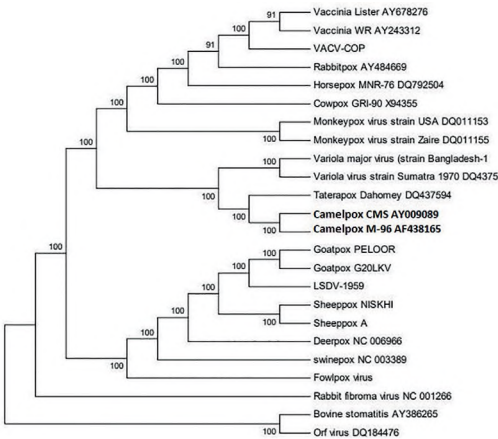


Рисунок 3 – Филогенетическое древо, построенное по результатам анализа полногеномных последовательностей вируса оспы верблюдов и ряда оспенных вирусов других родов (названия вирусов соответствуют таковым, указанным в таблице 1) [4]

логенетические древа. Филогенетическое древо на основе ОПТ для ДНК-полимеразы, белков RPO 147, RPO 132, большого сердцевинного белка Р4b вирусов оспы верблюдов, вакцины, ВНО свидетельствовало, что филогенетическое расстояние между вирусом оспы верблюдов и ВНО значительно меньше, чем между ВНО и вирусом вакцины, что подтверждает самую тесную связь вируса оспы верблюдов с ВНО [36].

Филогенетическое древо, построенное на основе последовательностей трех ортопокс-вирусных генов – А27L, Н3L, D8L, которые играют важную роль в присоединении и проникновении вируса в клетку и хозяйской специфичности, также выявило, что вирус оспы верблюдов кластеризуется с ВНО, а идентичность последовательностей у этих генов составляет от 97,3 до 100 % [26].

Филогенетическое древо на основе генов, расположенных в центральной консервативной области генома ортопоксвирусов величиной 110 тыс. п.о., также свидетельствовало, что вирус оспы верблюдов теснее всего связан с ВНО (нуклеотидная идентичность 96,6–98,6 %, в среднем 98,0 %), чем с вирусом вакцины (нуклеотидная идентичность 91,9–98,3 %, в среднем 96,0 %) [37].

Филогенетическое древо на основе полногеномных последовательностей представителей семейства оспенных вирусов, представленное на рисунке 3, также подтверждало наибольшее сходство вируса оспы верблюдов с возбудителем натуральной оспы [4].

Таким образом, филогенетический анализ полноразмерных последовательностей раз-

личных штаммов вируса оспы верблюдов выявил, что среди них имеются очень небольшие различия и их идентичность составляет не менее 99 % [2].

Диагностика возбудителя оспы верблюдов

Чаще всего кожные поражения у верблюдов обусловлены тремя видами вирусов: оспы верблюдов, контагиозной эктимы и папилломы (рисунок 4). При этом клинические проявления заболеваний, вызываемые этими возбудителями, весьма схожи. Поэтому для дифференциальной диагностики применяют различные лабораторные методы [38, 39].

Диагностика оспы верблюдов складывается из наблюдаемой клинической симптоматики, выделения вируса в клеточных культурах, изучения морфологии оспин на хорионаллантоисных оболочках развивающихся куриных эмбрионов, серологических исследований, анализа вирусных белков с использованием метода электрофореза, рестриктового анализа геномов, электронной микроскопии вирионов, полимеразной цепной реакции (ПЦР), полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-PV) и секвенирования генома [2]. Все перечисленные методы требуют больших временных затрат, за исключением метода ПЦР-PV.

ПЦР позволяет дифференцировать представителей ортопоксвирусов на родовом и видовом уровнях. Родовая идентификация возможна при постановке реакции с праймерами, рассчитанными на ген гемагглютинаина, который является поверхностным антигеном, присутствующим только у ортопоксвирусов (у представителей других родов поксвирусов его нет) [40].

В дальнейшем был разработан метод мультиплексной ПЦР, позволяющий одновременно определять и дифференцировать эти три вируса [41]. Однако для дальнейшей видовой идентификации требовался рестриктивный анализ амплификатов, что требует больших затрат времени. Поэтому была разработана ПЦР с праймерами, рассчитанными

на ген телец включения А-типа. Эти тельца включения А-типа (A-type inclusionbodies – ATIBs) используются как морфологический маркер для дифференциации ортопоксвирусных видов [42]. При ПЦР с праймерами, фланкирующими этот ген, образовывались фрагменты разного размера: у вируса вакцины – 1596 п.о., экстремелии – 1219 п.о., оспы верблюдов – 881 п.о., обезьян – около 1500 п.о., оспы коров – 1672 п.о. С пробами, содержащими вирусы родов *Parapoxviruses* и *Fowlpoxviruses*, амплификаты не образовывались [8].

Для дальнейшего подтверждения результатов дифференциации было предложено расщепление этих амплификатов Bgl II рестриктазой. При этом у всех амплификатов образовывалось шесть фрагментов, а у вируса оспы верблюдов – пять. Сумма размеров этих пяти фрагментов равнялась размеру амплификата [42]. Однако и этот метод требует больших временных затрат. Поэтому были продолжены исследования по поиску такого фрагмента генома вируса оспы верблюдов, ПЦР с праймерами на который выявляла бы только этот вирус.

Была оценена возможность использования в качестве мишени для ПЦР гена S18L – анкерного белка, определяющего круг хозяев вируса, играющего важную роль в адаптации к клеточным культурам и аттенуации вируса. Праймеры на него гибридизовались только с ДНК вируса оспы верблюдов, выявляя данный возбудитель. Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей этого гена показал 99,6–99,8 % идентичности среди штаммов вируса оспы верблюдов [9, 43].

В результате ПЦР образовывался амплификат в 243 п.о. При постановке этой реакции с другими ортопоксвирусами, а также с представителями родов *Parapoxviruses* и *Capripoxviruses*, амплификаты не образовывались. Для доказательств того факта, что эти результаты не являются ложноположительными, были отработаны условия для дуплексной ПЦР с парами праймеров на ген S18L и на ген ДНК-полимеразы, который является одним из самых консервативных генов ортопоксвирусов. В результате этой реакции образовывались два амплификата, величиной 243 и 96 п.о. только для проб, содержащих ДНК вируса оспы верблюдов, и только один – в 96 п.о. для всех остальных проб, т.е. амплификат гена ДНК-полимеразы (рисунок 5) [44, 45].

В дальнейшем для уменьшения времени диагностики и повышения чувствительности реакции была разработана ПЦР в реальном



Рисунок 4 – Клинические проявления оспенных или оспаподобных заболеваний у верблюдов (А – оспа верблюдов, Б – контагиозная эктима верблюдов, В – верблюжий папилломатоз) [41]

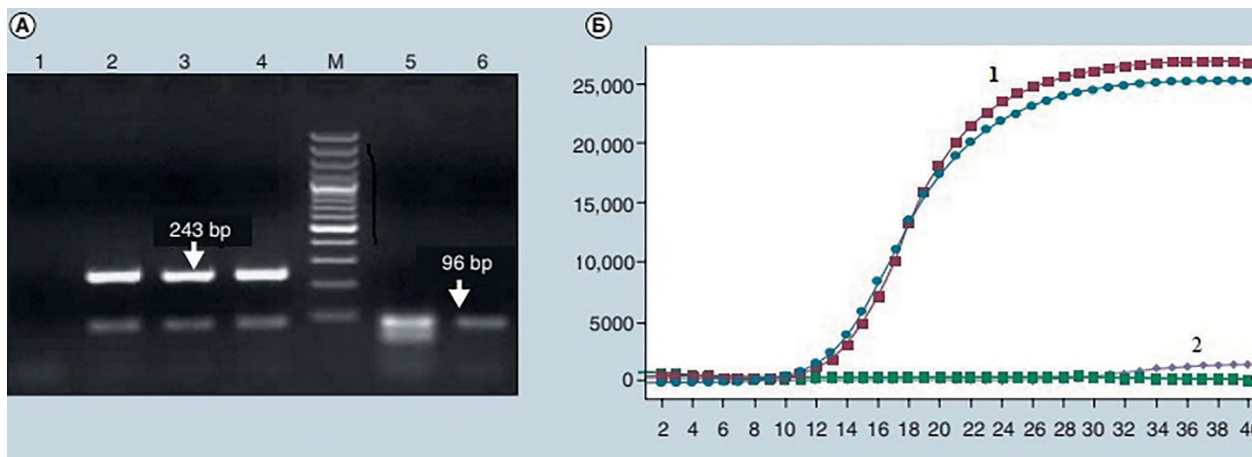


Рисунок 5 – Гель-электрофорез дуплексной ПЦР с праймерами на ген C18L и ген ДНК-полимеразы (А). Стрелками показаны амплификаты, образующиеся при дуплексной ПЦР, молекулярные массы которых определены относительно маркера ДНК (100 bp ladder plus). ПЦР в реальном времени с праймерами, указанными для электрофореза (В). Результаты ПЦР в реальном времени для ДНК вируса оспы верблюдов (1) и вируса оспы буйволов (2) [45]

времени (ПЦР-РВ) с праймерами, которые применялись в ранее указанных ПЦР [46].

Профилактика и лечение оспы верблюдов

Для предупреждения распространения оспы верблюдов применяется комплекс мер, включающих изоляцию животных в очагах инфекции с их симптоматическим лечением и профилактической иммунизацией, которая не только защитит отдельных животных, но и даст возможность создать коллективный иммунитет, который пресечет трансмиссию этого заболевания.

Для лечения заболевших верблюдов применяются противовирусные химиопрепараты: цидофовир (Cidofovir) и токоверимат (ST-246). Цидофовир, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, также эффективен против заболеваний, вызываемых другими ортопоксвирусами: вирусами натуральной оспы, вакцины, коров, обезьян. ST-246 ингибирует образование бляшек и цитопатический эффект и эффективен против тех же возбудителей [45].

Для иммунизации верблюдов против оспы верблюдов используются инактивированная и живые вакцины. Инактивированная вакцина эффективна при двукратной иммунизации с интервалом 8 недель [45].

Одна живая вакцина получена на основе штамма М-96, выделенного в 1996 г. в Казахстане, прошедшего 40 пассажей на хориоантлантоисных оболочках 11-суточных развивающихся куриных эмбрионов. Отсюда и ее название КМ-40. Изучение биологических свойств показало, что она полностью безопасна для животных, не ревертирует к виру-

лентному штамму на протяжении трех пассажей, полностью защищает верблюдов от заражения вирулентным вирусом оспы верблюдов в дозе $1,0 \times 10^5$ ИД₅₀ [47].

Другая живая вакцина, Дисарох, получена на основе штамма СаРV298-2, выделенного в Объединенных Арабских Эмиратах, после его 120 серийного пассирования в клетках Vero. Однократная иммунизация этой вакциной, проведенная за шесть лет до заражения летальной дозой вируса оспы верблюдов, предохраняла животных от заболевания и гибели [48]. Интересно отметить тот факт, что филогенетически вакцина Дисарох теснее всего связана со штаммом МВА (AY603355) вируса вакцины, чем с исходным вирусом оспы верблюдов. Сравнение нуклеотидных последовательностей также выявило наибольшую идентичность со штаммом МВА (AY603355) и отсутствие ряда уникальных для вируса оспы верблюдов ОРТ [35].

Третья живая вакцина, Jouf-78, получена при пассировании в течение 78 раз вируса оспы верблюдов в монослое клеток почки верблюда. Она также безопасна и вызывает формирование гуморального иммунного ответа, достаточного для предупреждения заболевания [45].

Четвертая живая вакцина получена на основе штамма, выделенного в Судане, в результате 115 пассажей в клетках Vero (обозначена Судан CMLV/115). Она индуцировала иммунный ответ, который был оценен в полевых испытаниях [49]. Вакцина была безопасной для молодых верблюдов и беременных самок. Молекулярно-биологические характеристики этой вакцины также

больше напоминали таковые для вируса вакцины [50, 51].

Необходимо отметить, что для купирования вспышки оспы верблюдов у верблюдов в Казахстане в 1996 г. применяли оспенную вакцину на основе штамма Б-51 вируса вакцины, изготовленную в 48 ЦНИИ МО РФ.

Сам факт такого изменения вируса оспы верблюдов в результате простого пассирования в культуре клеток, что он становится подобным другому виду ортопоксвирусов – вирусу вакцины, очень насторожил ученых вирусологов, особенно учитывая тот факт, что отличия геномов вируса натуральной оспы и вируса оспы верблюдов составляют 3 %. Успехи современной синтетической биологии позволяют создать новый ортопоксвирус, сходный по свойствам с вирусом натуральной оспы [2, 50–53].

Заключение

Представленные результаты изучения оспы верблюдов показывают, что это заболевание распространено в ряде стран Среднего Востока, Азии, Африки и наносит большой экономический ущерб. В Российской Федерации оно встречается в южных районах, граничащих с Казахстаном, где происходят периодические вспышки этого заболевания. Последние вспышки были зарегистрированы в 1996 и 2020 г. в Мангыстауском регионе Казахстана. Факт возможной трансмиссии обуславливает мониторинг этого заболевания на территории Российской Федерации.

Возбудителем оспы верблюдов является вирус оспы верблюдов, который относится к семейству *Poxviridae*, подсемейству *Chordopoxviridae*, роду *Orthopoxvirus*. Строение генома вируса оспы верблюдов, в целом, подобно таковому, свойственному для всех представителей рода ортопоксвирусов. Полногеномное секвенирование ДНК вируса оспы верблюдов выявило его сходство с вирусом оспы африканской песчанки и натуральной оспы, которое составляет 97 %. Филогенетический анализ так же подтвердил, что из всех представителей ортопоксвирусов вирус оспы верблюдов теснее всего связан с вирусом натуральной оспы. Данный факт вызвал большую озабоченность ученых, учитывая большую пластичность ге-

нома вируса оспы верблюдов, когда простое пассирование приводит к получению варианта, теснее связанного со штаммом MVA (AY603355) вируса вакцины, чем с исходным вирусом оспы верблюдов. Сравнение нуклеотидных последовательностей также выявило наибольшую идентичность со штаммом MVA (AY603355).

Раньше считали, что вирус оспы верблюдов патогенен только для верблюдов, однако лабораторно подтвержденные случаи заболевания людей, зафиксированные в Индии, Сомали и восточном Судане, показали, что этот вирус преодолел межвидовой барьер и стал патогенным и для человека. Дополнительными «окнами» для проникновения этого вируса в современное человеческое общество могут стать иммунодефицитные популяции людей.

К настоящему времени разработаны специфические методы ПЦР и ПЦР-РВ для определения данного вируса.

Для лечения оспы верблюдов у верблюдов применяются противовирусные химиопрепараты: цидофовир (Cidofovir) и токоверимат (ST-246).

Для иммунизации верблюдов против оспы верблюдов в зонах с повышенной угрозой и неблагополучных районах используются инактивированная и живые вакцины. Живые вакцины представлены вакциной Дусарох, полученной на основе штамма СаРV298-2, выделенного в Объединенных Арабских Эмиратах, вакциной Joui-78, вакциной Судан CMLV/115, полученной на основе штамма, выделенного в Судане, и вакциной, полученной на основе штамма М-96, выделенного в 1996 г. в Казахстане.

Изучение молекулярно-биологических свойств возбудителя оспы верблюдов показало, что геном вируса оспы верблюдов теснее всего связан с геномом вируса натуральной оспы, и, возможно, только несколько нуклеотидов отделяет его от превращения в эпидемически опасный для человека вирус. Вспышка оспы обезьян в 2022–2023 гг. еще раз показала, что представители рода ортопоксвирусов обладают эпидемическим потенциалом. Поэтому распространение оспы верблюдов в России нуждается в тщательном контроле.

Список источников/References

1. Duraffour S, Meyer H, Andrei G, Snoeck R. Camelpox virus. *Antiviral Res.* 2011;92(2):167–86. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.09.003>
2. Joseph S, Kinne J, Nagy P, Juhász J, Barua R, Patteril NAG, et al. Outbreak of a systemic form of camelpox in a dromedary herd (*Camelus dromedarius*) in the United Arab Emirates. *Viruses.* 2021;13(10):1940. <https://doi.org/10.3390/v13101940>

3. Afonso CL, Tulman ER, Lu Z, Zsak L, Sandybaev NT, Kerembekova UZ, et al. The genome of camelpox virus. *Virology*. 2002;295(1):1–9.
<https://doi.org/10.1006/viro.2001.1343>
4. Султанкулова КТ, Строчков ВМ, Тайлакова ЭТ, Червякова ОВ, Сандыбаев НТ, Щедрова АВ и др. Филогенетический анализ генома вируса оспы верблюдов, штамма «М-96». *Вестник науки КазАТУ им. С. Сейфуллина*. 2012;(1).
Sultankukova KT, Storchov VM, Tailakova ET, Chervyakova OV, Sandybaev NT, Shchedrova AV, et al. Phylogenetic analysis of genome camelpox virus, strain «M-96». *Herald of Science S Seifulin Kazkh Agrotechnical Research University*. 2012;(1).
5. Bera BC, Shanmugasundaram K, Barua S, Venkatesan G, Virmani N, Riyesh T, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol*. 2011;152(1-2):29–38.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.04.010>
6. Bhanuprakash V, Prabhu M, Venkatesan G, Balamuragan V, Hosamani M, Pathak KM, Singh RK. Camelpox: epidemiology, diagnosis and control measures. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(10):1187–201.
<https://doi.org/10.1586/eri.10.105>
7. Жугунисов КД, Мамбеталиев МА, Азанбекова МА, Кенжебаева МК, Килибаев СС, Туысканова МС и др. Выделение нового штамма М-2020 вируса оспы верблюдов (Poxviridae: Orthopoxvirus: Camelpox virus) в Республике Казахстан и изучение его репродукции на различных биологических системах. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(1):77–86.
Zhugunisov KD, Mambetaliyev MA, Azanbekova MA, Kenzhebaeva MK, Kilibayev SS, Tuyskanova MS, et al. Isolation of a new strain M-2020 of the camelpox virus (Poxviridae: Orthopoxvirus: Camelpox virus) in Republic of Kazakhstan and study of its reproduction in various biological systems. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022;67(1):77–86 (in Russian).
<https://doi.org/10.36233/0507-4088-100>
8. Al-Bayati HAM, Albady MAS, Al-Safi ZH. Detection and isolation of camelpoxvirus in Wasit province, Iraq. *Arch Razi Institute*. 2022;77(3):1133–8.
<https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357388.2028>
9. Narnaware SD, Ranjan R, Dahiya SS, Panchbuddhe A, Bajpai D, Tuteja FC, et al. Pathological and molecular investigations of systemic form of camelpox in naturally infected adult male dromedary camels in India. *Heliyon*. 2021;7(2):e06186.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06186>
10. Булатов ЕА, Мамадалиев СМ, Мамбеталиев М, Битов НТ. О циркуляции вируса оспы верблюдов в Мангыстауской области Республики Казахстан в скрытой форме. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2010;3(7):10–3.
Bulatov YA, Mamadaliyev SM, Mambetaliyev M, Bitov NT. Circulation of the camel pox virus in Manghystauskaya region, republic of Kazakhstan, in the latent form. *Actual Question in Veterinary Biology*. 2010;3(7):10–3 (in Russian).
11. Israeli O, Cohen-Gihon I, Zvi A, Shifman O, Melamed S, Paran N, et al. Complete genome sequence of the first camelpox virus case diagnosed in Israel. *Microbiol Resour Announc*. 2019;8(34):e00671-19.
<https://doi.org/10.1128/MRA.00671-19>
12. Mirkena T, Walelign E, Tewolde N, Gari G, Abebe G, Newman S. Camel production systems in Ethiopia: a revive of literature with notes on MERS-CoV risk factors. *Pastoralism*. 2018;8(1):30.
<https://doi.org/10.1186/s13570-018-0135-3>
13. Leese AS. Two diseases of young camels. *J Trop Vet Sci*. 1989;4:1.
14. Balamurugan V, Venkatesan G, Bhanuprakash V, Singh RK. Camelpox, an emerging orthopox viral disease Indian. *J Virol*. 2013;24(3):295–305.
<https://doi.org/10.1007/s13337-013-0145-0>
15. Росляков АА, Садыков РГ. Электронно-микроскопическое изучение вируса оспы верблюдов. *Труды Алма-Атинского зооветеринарного института. Серия клинико-эпизоотологическая*. 1969;15(4):23–6.
Roslyakov AA, Sadykov RG. Electron microscopic study of camel pox virus. *Proceedings of the Alma-Ata Veterinary Institute. Series is clinical and epizootological*. 1969;15(4):23–6 (in Russian).
16. Samartsev AA, Praxein ST. A study of camel smallpox. *Proceeding of KazNIVI*. 1950; P. 198.
17. Ramya RH, Hessam IM. Isolation, cultivation and characterization of camel poxvirus. *Zentralbl Veterinarmed B*. 1972;19(3):182–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1972.tb00393.x>
18. Mosadeghesari M, Oryan A, Zibae S, Varshovi HR. Molecular investigation cultivation of camelpox virus in Iran. *Arch Virol*. 2014;159(11):3005–11.
<https://doi.org/10.1007/s00705-014-2169-1>

19. Davies FG, Mungai JN, Shaw T. Characteristics of Kenyan camelpox virus. *J Hyg (Lond)*. 1975;75(3):381–5. <https://doi.org/10.1017/s002217240002444x>
20. Gitao CG. An investigation of camelpox outbreaks in two principal camel (*Camelus dromedaries*) rearing areas of Kenya. *Rev Sci Tech*. 1997;16(3):841–7. <https://doi.org/10.20506/rst.16.3.1077>
21. Falluji MM, Tantawi HH, Shony MO. Isolation, identification and characterization of camelpox virus in Iraq. *J Hyg (Lond)*. 1979;83(2):267–72. <https://doi.org/10.1017/s002217240002605x>
22. Pfeffer M, Meyer H, Wernery U, Kaaden OR. Comparison of camelpox viruses isolated in Dubai. *Vet Microbiol*. 1996;49(1-2):135–46. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00181-6](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00181-6)
23. Kinne J, Cooper JE, Wernery U. Pathological studies on camelpox lesion of the respiratory system in the United Arab Emirates (UAE). *J Comp Pathol*. 1986;118(4):257–66. [https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(07\)80002-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(07)80002-8)
24. Abu Elzein EM, Gameel AA, Ramadan RO, Housawi FM. An eruptive moderate form of camelpox infection in dromedary camels (*Camelus dromedaries*) in Saudi Arabia. *Rev Sci Tech*. 1999;18(3):749–52. <https://doi.org/10.20506/rst.18.3.1194>
25. Al-Zi'abi O, Nishikawa H, Meyer H. The first outbreak of camelpox in Syria. *J Vet Med Sci*. 2007;69(5):541–43. <https://doi.org/10.1292/jvms.69.541>
26. Bera BC, Shanmugasundaram K, Barua S, Venkatesan G, Virmani N, Riyesh T, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol*. 2011;152(1-2):29–38. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.04.010>
27. Erster O, Melamed S, Paran N, Weiss S, Khinich Y, Gelman B, et al. First Diagnosed Case of Camelpox virus in Israel. *Viruses*. 2018;10(2):78. <https://doi.org/10.3390/v10020078>
28. Venkatesan G, Bhanuprakash V, Balamuragan V, Singh RK, Pandey AB. Development of loop-mediated isothermal amplification assay for specific and rapid detection of camelpox virus in clinical samples. *J Virol Methods*. 2012;183(1):34–9. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.03.019>
29. Duraffour S, Matthys P, van den Oord JJ, De Schutter T, Mitera T, Snoeck R, Andrei G. Study of camelpox virus pathogenesis in athymic nude mice. *PLoS One*. 2011;6(6):e21561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021561>
30. Kriz B. A study of camelpox in Somalia. *J Comp Pathol*. 1982;92(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(82\)90037-8](https://doi.org/10.1016/0021-9975(82)90037-8)
31. Kfalafalla AI, Abdelazim F. Human and dromedary camel infection with camelpox virus in Eastern Sudan. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017;17(4):281–84. <https://doi.org/10.1089/vbz.2016.2070>
32. Shchelkunov SN. An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. *PLoS Pathog*. 2013;9(12):e1003756. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003756>
33. Zhugunissov K, Kilibayev S, Mambetaliyev M, Zakarya K, Kassenov M, Abduraimov Y, et al. Development and evaluation of a live attenuated egg-based camelpox vaccine. *Front Vet Sci*. 2021;8:721023. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.721023>
34. Bulatov EK, Mamadaliev SM, Mambetaliyev M, et al. Studying of cultural properties of camelpox virus. In: *Quarantine and zoonotic infection in Kazakhstan Intern Conf*. Is. 3. Alma-Ata; 2001. P. 79–82.
35. Marcacci M, Khalafalla AI, Al Hammad ZM, Monaco F, Cammà C, Yusof MF, et al. Genome sequencing of a camelpox vaccine reveals close similarity to modified vaccinia virus Ankara (MVA). *Viruses*. 2020;12(8):786. <https://doi.org/10.3390/v12080786>
36. Afonso CL, Tulman ER, Lu Z, Zsak L, Sandybaev NT, Kerembekova UZ, et al. The genome of camelpox virus. *Virology*. 2002;295(1):1–9. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1343>
37. Gubser C, Smith GL. The sequence of camelpox virus shows it is most closely related to variola virus, the cause of smallpox. *J Gen Virol*. 2002;83(Pt 4):855–72. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-83-4-855>
38. Renner-Muller IC, Meyer H, Munz E. Characterization isolates from Africa and Asia. *Vet Microbiol*. 1995;45(4):371–81. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(94\)00143-k](https://doi.org/10.1016/0378-1135(94)00143-k)
39. Wernery U. Viral infections in camels – a review. *J Camel Pract Res*. 1995;2(1):1–12.
40. Ropp SL, Jin Q, Knight JC, Massung RF, Esposito JJ. PCR strategy for identification and differentiation of

small pox and other orthopoxviruses. *J Clin Microbiol.* 1995;33(8):2069–76.

<https://doi.org/10.1128/jcm.33.8.2069-2076>

41. Kfalafalla AI, Al-Busada KA, El-Sabagh IM. Multiplex PCR for rapid diagnosis and differentiation of pox and pox-like diseases in dromedary camels. *Virol J.* 2015;12:102.

<https://doi.org/10.1186/s12985-015-0329-x>

42. Meyer H, Pfeffer M, Rziha HJ. Sequence alterations within and downstream of the A-type inclusion protein genes allow of Orthopoxvirus species by polymerase chain reaction. *J Gen Virol.* 1994;75:1975–81.

<https://doi.org/10.1099/0022-1317-75-8-1975>

43. Abdellatif MM, Salim B, Ibrahim AA, Asil T, Khalafalla AI. Analysis of TK and C18L genes of wild-type culture passaged camelpox virus. *Virol Sin.* 2013;28(4):239–41.

<https://doi.org/10.1007/s12250-013-3329-2>

44. Balamurugan V, Bhanuprakash V, Hosamani M, Jayappa KD, Venkatesan G, Chauhan B, Singh RK. A polymerase chain reaction strategy for the diagnosis of camelpox. *J Vet Diagn Invest.* 2009;21:231–7.

<https://doi.org/10.1177/104063870902100209>

45. Bhanuprakash V, Prabhu M, Venkatesan G, Balamurugan V, Hosamani M, Pathak KM, Singh RK. Camelpox: epidemiology, diagnosis and control measures. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(10):1187–201.

<https://doi.org/10.1586/eri.10.105>

46. Venkatesan G, Bhanuprakash V, Balamurugan V, Prabhu M, Pandey AB. TagMan hydrolysis probe based real time PCR for detection and quantitation of camelpox virus in skin scabs. *J Virol Methods.* 2012;181(2):192–6.

<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.02.002>

47. Zhugunissov K, Kilibayev S, Mambetaliyev M, Zakarya K, Kassenov M, Abduraimov Y, et al. Development and evaluation of a live attenuated egg-based camelpox vaccine. *Front Vet Sci.* 2021;8:721023.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.721023>

48. Hafez SM, al-Sukayran A, dela Cruz D, Mazloun KS, al-Bokmy AM, al-Mukayel A, Amjad AM. Development of a live cell culture camelpox vaccine. *Vaccine.* 1992;10:533–9.

[https://doi.org/10.1016/0264-410x\(92\)90353-1](https://doi.org/10.1016/0264-410x(92)90353-1)

49. Abdellatif MM, Ibrahim AA, Khalafalla AI. Development and evaluation of a live attenuated camelpox vaccine from a local field isolate of the virus. *Rev Sci Tech.* 2014;33(3) 831–8.

<https://doi.org/10.20506/rst.33.3.2321>

50. Khalafalla AI, Hosani MA, Ishag HZA, Muhairi SSA. More cell culture passaged Camelpox virus sequences found resembling those of vaccinia virus. *Open Veterinary J.* 2020;10(2):144–56.

<https://doi.org/10.4314/ovj.v10i2.4>

51. Saud Z, Butt M. Another case of mistaken identity? Vaccinia virus in another live Camelpox vaccine. *Biologicals.* 2020;65:36–41.

<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.04.002>

52. Saud Z, Hitchings MD, Butt TM. Nanopore sequencing and de novo assembly of a misidentified Camelpox vaccine reveals putative epigenetic modifications and alternate protein signal peptides. *Sci Rep.* 2021;11(1):17758.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-97158-x>

53. Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0188453.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188453>

Вклад авторов / Authors' contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Л.Ф. Стовба** – формирование концепции статьи, написание текста рукописи; **В.Н. Лебедев** – анализ данных научной литературы по проблематике оспопрививания, переработка текста рукописи; **О.В. Чухраля** – критический пересмотр и коррекция текста рукописи; **А.Л. Хмелев** – редактирование текста рукописи; **С.Л. Кузнецов** – составление таблиц; **С.В. Борисевич** – сбор и анализ научной литературы, окончательное утверждение рукописи для публикации / All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **L.F. Stovba** conceptualised the study, drafted the manuscript. **V.N. Lebedev** analysed scientific literature on smallpox vaccination and revised the manuscript. **O.V. Chukhralya** critically reviewed and corrected the manuscript. **A.L. Khmelev** edited the manuscript. **S.L. Kuznetsov** prepared the tables. **S.V. Borisevich** collected and analysed scientific literature and approved the final version of the manuscript for publication.

Информация о конфликте интересов / Conflict of interest statement

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов / The authors

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

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been double-blind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Финансирование / Funding

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации / Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation.

Об авторах / Authors

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации. Российская Федерация, 141306, Московская обл., г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11.

Стовба Людмила Федоровна. Старший научный сотрудник, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>

Лебедев Виталий Николаевич. Ведущий научный сотрудник, д-р биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2321>

Чухралья Олег Васильевич. Заместитель начальника научно-исследовательского отдела.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-0860>

Хмелев Алексей Леонидович. Научный сотрудник, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>

Борисевич Сергей Владимирович. Начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, д-р биол. наук, профессор, академик РАН.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Управление начальника Войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации. Российская Федерация, 119160, г. Москва, Фрунзенская наб., д. 22/2.

Кузнецов Сергей Леонидович. Начальник отдела, д-р мед. наук, старший научный сотрудник.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-8774>

Контактная информация для всех авторов: 48cnii@mil.ru
Контактное лицо: Борисевич Сергей Владимирович; 48cnii@mil.ru

Federal State Budgetary Institution «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Oktyabrskaya St, 11, Sergiev Posad 141306, Russian Federation.

Lyudmila F. Stovba. Senior Researcher. Cand. Sci. (Biol).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>

Vitaliy N. Lebedev. Senior Researcher. Dr Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2321>

Oleg V. Chukhralia. Deputy Head of the Department

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-0860>

Aleksey L. Khmelev. Researcher. Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>

Sergey V. Borisevich. Head of Institute. Dr Sci. (Biol.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Directorate of the Chief of the Nuclear, Chemical and Biological Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation. Frunzenskaya Emb., 22/2, Moscow 119160, Russian Federation.

Sergey L. Kuznetsov. Chief of the Department. Dr Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-8774>

Contact information for all authors: 48cnii@mil.ru
Contact person: Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru