



Оспа кроликов

Л.Ф. Стомба, А.А. Петров, Д.П. Белозеров, О.В. Чухраля, С.А. Мельников,
С.В. Борисевич✉

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

Поскольку существует опасность реинтродукции вируса натуральной оспы (ВНО) из неизвестного резервуара или появления генетически подобного вируса с такими же патогенными свойствами, либо его синтетической копии, необходима адекватная лабораторная модель, наиболее полно имитирующая заболевание натуральной оспой и другими ортопоксвирусами человека. Вирус оспы кроликов способен вызывать у кроликов чрезвычайно тяжелое контагиозное заболевание с высокой летальностью, которое имитирует заболевание у человека натуральной оспой. За все время наблюдения не зафиксировано ни одного случая заболевания человека оспой кроликов.

Цель работы – обобщение материалов по исследованию вируса оспы кроликов и анализ симптомов данного заболевания у кроликов, имитирующих заболевание натуральной оспой у человека, применительно к разработке новых противооспенных препаратов.

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

Метод исследования – аналитический.

Результаты и обсуждение. Оспа кроликов впервые зафиксирована в начале 1930-х гг. у лабораторных кроликов в г. Утрехте, Нидерланды, затем в США в Рокфеллеровском Институте в г. Нью-Йорке. Начиная с 1941 г. вспышки оспы кроликов периодически отмечались в исследовательских институтах США и Европы. Однако эпизоотий такой болезни среди зайцев в дикой природе в мире не зарегистрировано. Анализ литературы позволил выявить удачные примеры использования модели «кролик–вирус оспы кроликов» для доклинических исследований защитной эффективности противоортопоксвирусных вакцин, моноклональных антител, препаратов на основе мРНК и химиопрепаратов (тиосемикарбазон, цидофовир, тековиримат, бринцидофовир и др.) при различных способах инфицирования, включая ингаляционный. Также эта модель удобна для оценки диагностических наборов для обнаружения ортопоксвирусов.

Заключение. Модель «кролик–вирус оспы кроликов» является безопасной для человека и перспективной для моделирования различных патологических состояний при проведении различных медико-биологических исследований ортопоксвирусных инфекций, оценки эффективности противооспенных иммунобиологических препаратов, химиопрепаратов и диагностических наборов.

Ключевые слова: вирус оспы кроликов; лабораторная модель; натуральная оспа; ортопоксвирусы; оспа кроликов

Для цитирования: Стомба Л.Ф., Петров А.А., Белозеров Д.П., Чухраля О.В., Мельников С.А., Борисевич С.В. Оспа кроликов. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(3):232–242. EDN:toebmp.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-232-242>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации.

Поступила 08.08.2024 г. Исправленный вариант 30.08.2024 г. Принята к публикации 27.09.2024 г.

© Л.Ф. Стомба, А.А. Петров, Д.П. Белозеров, О.В. Чухраля, С.А. Мельников, С.В. Борисевич, 2024

Journal of NBC Protection Corps. 2024. V. 8. No 3

Rabbitpox

Lyudmila F. Stovba, Aleksandr A. Petrov, Denis P. Belozarov, Oleg V. Chukhralia,
Sergey A. Melnikov, Sergey V. Borisevich✉

48 Central Scientific Research Institute
of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Oktyabrskaya Street, 11, Sergiev Posad 141306, Russian Federation
✉ e-mail: 48cnii_1@mil.ru

There is a danger that a natural smallpox virus may be reintroduced from the unknown spring or that a similar virus with the same pathogenic properties may appear or that somebody may create a synthetic copy of such a virus. That is why it is crucial to have a proper laboratory pattern that may imitate a natural smallpox disease and other human orthopoxviruses. A rabbitpox virus may provoke a grave and highly contagious disease in rabbits with a high death rate. The symptoms of this disease in rabbits is similar to symptoms of natural smallpox in humans. There have been no cases of rabbitpox in humans.

Purpose of the study – To summarize data on research of a rabbitpox virus and to analyze the symptoms of this disease in rabbits that is similar to a natural pox virus in humans. This analysis may contribute to the development of new drugs against smallpox.

Study base sources – English scientific papers available on the Internet.

Method of the study – Analytical.

Results and discussion. Rabbitpox was first detected in 1930 in lab. rabbits in Utrecht, the Netherlands, then in the USA, at Rockefeller University in New York. From 1941 the outbreaks of rabbitpox were registered in research institutes in Europe and in the USA. However, there were no cases of this disease in rabbits in the wildlife. The analysis has demonstrated that the pattern “a rabbit–a rabbitpox virus” has been quite successful in pre-clinical studies of protective efficiency of orthopoxvirus vaccines, monoclonal antibodies, mRNA-based drugs and chemotherapeutic agents (thiosemicarbazone, Cidofovir, tecovirimat, Brincidofovir, etc.) for different transmission modes including inhalative one. This pattern is also useful for evaluation of diagnostic sets, employed for orthopoxviruses detection.

Conclusion. Pattern “a rabbit–a rabbitpox virus” is safe for humans and is promising for simulation of different pathological states when we conduct various medical and biological studies of orthopoxvirus infections. It also may be used to evaluate the efficiency of immunobiological drugs against smallpox, chemotherapeutic agents and diagnostic sets.

Keywords: rabbitpox virus; laboratory model; variola; rabbitpox; orthopoxviruses

For citation: Stovba L.F., Petrov A.A., Belozarov D.P., Chukhralia O.V., Melnikov S.A., Borisevich S.V. Rabbitpox. *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(3):232–242. EDN:toebmp.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-3-232-242>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding: 48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation.

Received August 8, 2024. Revised August 30, 2024. Accepted September 27, 2024

Оспа кроликов впервые была описана между 1930 и 1933 годами, вызвав вспышки у лабораторных кроликов в институтах Европы и США [1, 2]. Однако эпизоотий оспы кроликов среди зайцев в дикой природе не зарегистрировано [3].

Возбудителем оспы кроликов является вирус оспы кроликов, дальнейшее изучение которого показало, что он принадлежит к семейству оспенных вирусов (*Poxviridae*), роду ортопоксвирусов (*Orthopoxvirus*) [4]. Внутри рода он не образует отдельный вид, а класси-

фицирован как подвид вируса вакцины. Чувствительным животным и хозяином этого возбудителя является кролик, который относится к семейству грызунов (*Lagomorpha*) [4].

Цель работы – обобщение материалов по исследованию вируса оспы кроликов и анализ симптомов заболевания у кроликов, вызванного оспой кроликов, имитирующих заболевание натуральной оспой у человека применительно к разработке новых противооспенных препаратов.

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

Метод исследования – аналитический.

Задачей данного исследования являлось изучение адекватной лабораторной модели, имитирующей заболевание у человека, вызванное вирусом натуральной оспы, для оценки иммунобиологических препаратов против натуральной оспы и других патогенных для человека ортопоксвирусов.

Вирус оспы кроликов способен вызвать у кроликов чрезвычайно тяжелое контагиозное заболевание с высокой летальностью. Клинические симптомы включают лихорадку с быстрым наступлением анорексии, слабости, потери веса, вязкими выделениями из глаз и носа, снижением скорости дыхания в покое. В целом, клиническое течение заболевания варьирует от латентного до тяжелого с наступлением гибели между 6 и 10 сутками, с поражением кожи (рисунок 1) и слизистых даже при интраназальном пути заражения [5, 6].

Подобная трансмиссия возбудителя схожа передаче вируса натуральной оспы у людей [7]. Однако за все время наблюдения не зафиксировано ни одного случая заболевания человека оспой кроликов [8].

Искоренение натуральной оспы не исключает опасности реинтродукции этого вируса или появления генетически подобного вируса с такими же патогенными свойствами, включая его синтетические варианты [9, 10]. Поскольку работы с вирусом натуральной оспы ограничены двумя лабораториями в Атланте (США) и в Кольцово (Россия), то были проведены исследования по поиску лабораторных моделей, наиболее полно имитирующих это заболевание у человека. Модель должна обладать высокой смертностью при низкой инфекционной дозе, течением заболевания со стадиями и патогенезом, сходными с натуральной оспой у человека [4, 11]. Анализировались различные животные



Рисунок 1 – Характерные поражения кожных покровов у кролика, больного оспой кроликов (рисунок адаптирован по [6])

Figure 1 – Skin lesions typical for a rabbit infected with rabbitpox (the figure is adapted according to [6])

(мыши, обезьяны, кролики) и возбудители, вызывающие у них летальное заражение [12]. Таковой моделью оказались кролики при их заражении вирусом оспы кроликов [5]. Поэтому оспа кроликов в лабораторных условиях используется, в основном, как модель, имитирующая заболевание у человека (модель «кролик-вирус оспы кроликов»), вызванное вирусом натуральной оспы, включая такие симптомы и синдромы заболевания как наличие инкубационного периода, анорексии, отека мордочки, обезвоживания, диареи, густых серозных выделений из глаз и носа, сыпи, генерализации инфекции и естественной передачи от животного к животному [13, 14].

Ряд показателей, характеризующих течение оспы кроликов у аэрогенно инфицированных животных, позволяет моделировать заболевание натуральной оспой человека (таблица 1) [15].

При низких заражающих дозах (менее 200 БОЕ¹) инкубационный период составлял 4–6 сут. Первыми клиническими признаками заболевания являлись лихорадка, затем отмечались анорексия, слабость, быстрая потеря массы тела, депрессия, вялость, падение температуры тела до субнормальных значений и гибель на 8–14-е сутки после инфицирования [16].

¹ ЛД₅₀ – доза вируса, вызывающая гибель 50 % инфицированных лабораторных животных;
БОЕ – бляшкообразующая единица.

Таблица 1 – Сходство и различия между натуральной оспой и оспой кроликов (при аэрозольном способе заражения)
Table 1 – Similarities and differences between natural smallpox and rabbitpox (aerosol mode of transmission)

Показатель / Indicator	Нозологическая форма / Nosological entity		
	натуральная оспа (большая оспа) / Variola major	оспа кроликов (заражающая доза <200 БОЕ) / Rabbitpox (the infective dose <200 BFU)	оспа кроликов (заражающая доза >200 БОЕ) / Rabbitpox (the infective dose >200 BFU)
Способ передачи / Transmission mode	Аэрозольный / Aerosol		
Инкубационный период, сут / Incubation period, days	7-17	4-6	2-3
Продромальная фаза, сут / Prodromal period, days	2-4		0-2
Клинические признаки заболевания / Clinical symptoms of the disease	Лихорадка, фарингит, повреждения на коже / Fever, pharyngitis, skin lesions		Лихорадка, фарингит, повреждения на коже, эрозии в носоглотке / Fever, pharyngitis, skin lesions, nasopharyngeal cavity erosions
Характеристика повреждений кожи / Skin lesions	Макулы – папулы – везикулы – пустулы – корки – оспины / Maculae – papulae – vesicules – blains – crusts – marks	Макулы – папулы – везикулы – пустулы / Maculae – papulae – vesicules – blains	Макулы – папулы – везикулы / Maculae – papulae – vesicules
Осложнения / Complications	Пневмония, слепота, энцефалит / Pneumonia, blindness, cephalitis	Пневмония, множественные некрозы / Pneumonia, multiple necroses	
Летальность заболевания, % / Disease death rate, %	≈30	≈100	100
Время гибели, сут с начала заболевания / Time of death, days (from the onset of the disease)	22-28	8-14	5-7
Примечание. Таблица адаптирована авторами из [15]. Note. The table is adapted from [15] by the authors of the paper.			

При высоких заражающих дозах (более 200 БОЕ) вирус оспы кроликов вызывал быстропрогрессирующую летальную инфекцию, напоминающую геморрагическую форму натуральной оспы. Инкубационный период заболевания в этом случае составлял 2–3 сут. Заболевание заканчивалось гибелью на 6-е сутки [16].

Моделировать это заболевание может и вирус оспы обезьян, однако, эта модельная система требует высоких инфицирующих доз вируса ($>10^6$ оспинообразующих единиц/мл), в то время как вирус оспы кроликов высоко патогенен для кроликов ($LD_{50} \sim 20$ БОЕ)². При респираторном пути инфицирования кроликов вирусом оспы кроликов требуется доза в 10^4 раз меньше, чем для инфицирования приматов вирусом оспы обезьян или мышей вирусом вакцины [6, 14, 17].

² Там же.

Геном вируса оспы кроликов представлен линейной двухцепочечной ДНК размером около 200 тысяч пар оснований, в центральной части которой содержатся гены, относительно консервативные между всеми ортопоксвирусами видами. Гены этой области кодируют структурные компоненты вириона и ферменты, необходимые для транскрипции, репликации и упаковки вирусной ДНК в цитоплазме хозяйской клетки. Весь цикл репродукции всех ортопоксвирусов проходит в цитоплазме хозяйской клетки [18]. Гены по концам вирусного генома более разнообразны, не существенны для репродукции вируса в культуре клеток, но оказывают большое влияние на патогенность вируса для животных. Примерами подобных генов являются рецептор фактора некроза опухоли, рецептор секретируемого интерлейкина-1b,

контрольный белок комплемента и три ингибитора сериновых протеаз, которые осуществляют регулирование иммунного и воспалительных ответов [19, 20].

При репродукции вируса оспы кроликов на хорион-аллантоисных оболочках (ХАО) развивающихся куриных эмбрионов (РКЭ) образуются характерные оспины с геморрагиями со спонтанным образованием около 1 % белооспennных мутантов [21, 22] (рисунок 2). Белооспennный фенотип обусловлен мутацией в одном из генов ингибиторов сериновых протеаз (SPI-2). Дальнейшими исследованиями было показано, что SPI-2 может ингибировать интерлейкин-1b конвертирующий энзим, роль которого состоит в контроле процесса воспаления [18]. Вторым геном, определяющим этот фенотип, является ген *ps/hr*, который кодирует белок в 45-кДа внеклеточного оболочечного вируса [23]. Эти мутанты имеют ограничения в круге хозяев: не способны репродуцироваться в линии почки свиньи и в фибробластах куриных эмбрионов.

Современные данные свидетельствуют о том, что предшествующая иммунизация противооспennной вакциной может оказывать защитное действие против заболеваний, вызванных ортопоксвирусами, поэтому такая лабораторная модель, как

кролики, при ее дальнейшем инфицировании вирусом оспы кроликов, интенсивно использовалась при анализе иммунобиологических препаратов.

Проведены исследования по защитной эффективности вакцины IMVAMUNE® на основе вируса вакцины, штамм MVA (modified vaccinia virus Ankara), которая в настоящее время производится компанией IDT Biologika GmbH (Dessau-Roßlau, Германия), поставляется фирмой Bavarian Nordic (Дания) и используется как вакцина третьего поколения³ [3, 24]. Показатели иммунного ответа у кроликов через 4 недели и через 9 месяцев после иммунизации при последующем их интраназальном заражении летальной дозой вируса оспы кроликов свидетельствовали, что все кролики были полностью защищены [25]. Аналог этой вакцины, производимый в США – JYNNEOS™, безопасен и может применяться у лиц с ослабленным иммунитетом [26]. Вакцина одобрена в 2018 г. и лицензирована в сентябре 2019 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)⁴ [27].

В январе 2024 г. на 154-й сессии Всемирной организации здравоохранения Консультативный комитет по исследованию вируса натуральной оспы рекомендовал

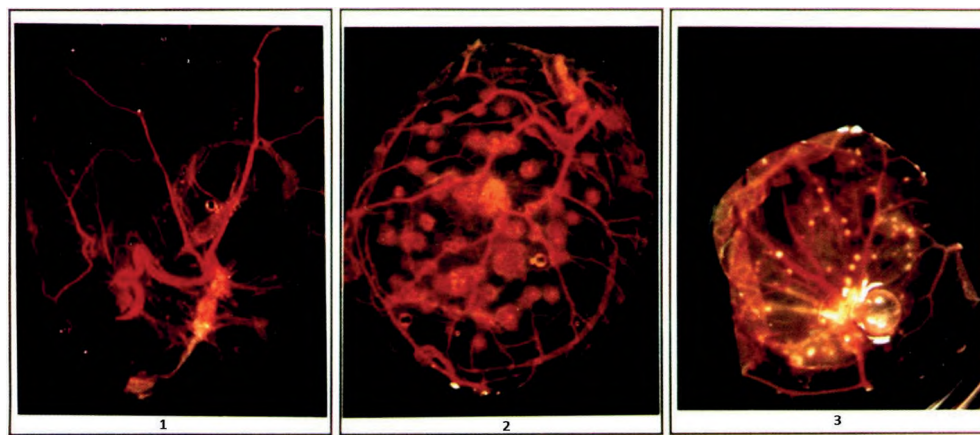


Рисунок 2 – Оспины на ХАО РКЭ, образуемые вирусом оспы кроликов (рисунок адаптирован по [22]): 1 – неинфицированные ХАО РКЭ; 2 – ХАО РКЭ, инфицированные вирусом оспы кроликов; 3 – ХАО РКЭ, инфицированные белооспennным мутантом вируса оспы кроликов

Figure 2 – Marks at chorioallantoic membranes of embryonated hen's eggs provoked by a rabbitpox virus (the figure is adapted according to [22]): 1 – uninfected chorioallantoic membranes of embryonated hen's eggs; 2 – chorioallantoic membranes of embryonated hen's eggs infected with rabbitpox; 3 – chorioallantoic membranes of embryonated hen's eggs, infected with a whitepox mutant of a rabbitpox virus

³ Реализуется под коммерческим названием Imvanex в Европе и Jynneos™ в США.

⁴ FDA approves first live, non-replicating vaccine to prevent smallpox and monkeypox. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-live-non-replicating-vaccine-prevent-smallpox-and-monkeypox> (дата обращения: 27.08.2024).

вакцину на основе штамма MVA для профилактики натуральной оспы, оспы обезьян и других ортопоксвирусных инфекций⁵.

Сравнивался защитный иммунный ответ двух штаммов вируса вакцины NYCBH и ее варианта с deletированным геном E3L – NYCBHΔE3L [13].

Проводилась оценка защитной эффективности нуклеиновокислотной вакцины против аэрозольного заражения кроликов летальной дозой вируса оспы кроликов [8].

Также показана защитная эффективность человеческих моноклональных антител против летальной оспенной инфекции у кроликов и иммунодефицитных мышей [28].

Для создания набора реагентов, предназначенного для иммуноферментного анализа, позволяющего быстро и с высокой чувствительностью выявлять ортопоксвирусы в клинических образцах использовались криолизаты образцов культуры клеток CV-1, инфицированных вирусами вакцины, оспы коров, оспы кроликов и экстремелии [29].

Для экспериментальной оценки набора для экспресс-иммунохимического обнаружения ортопоксвирусов, базирующегося на методе одностадийного точечного иммуноанализа на плоских белковых матрицах, использовались препараты вируса оспы

обезьян, оспы кроликов, оспы коров и экстремелии. С помощью этого набора можно выявлять ортопоксвирусы в течение 36 мин в неочищенных культуральных образцах вируса и в клинических образцах [30].

Поскольку вакцинация противооспенными вакцинами малоэффективна после начала заболевания, то необходимо применение противовирусных средств. При этом лечение лучше начинать до появления симптомов. Группы животных, получавших лечение на 3–6 сутки, проявляли более выраженное заболевание, вызванное вирусом оспы кроликов, чем группы до симптоматического лечения [11]. В связи с этим на кроликах, инфицированных оспой кроликов, проводились исследования по оценке нескольких противоортопоксвирусных препаратов: тиосемикарбазона [31]; цидофовира [6, 8]; тековиримата (TROXX, ST-246) [32]; бринцидофовира (CMX001) – липофильного нуклеозидного аналога цидофовира [11, 33–35].

Применение тиосемикарбазона выявило его частичную защиту против вируса оспы кроликов [31]. Цидофовир, как ингибитор ДНК-полимеразы эффективно ингибирует репликацию поксвирусов при внутривенном введении [12, 35]. Тековиримат может применяться перорально, причем лечение, начатое сразу после инфицирования, полностью за-

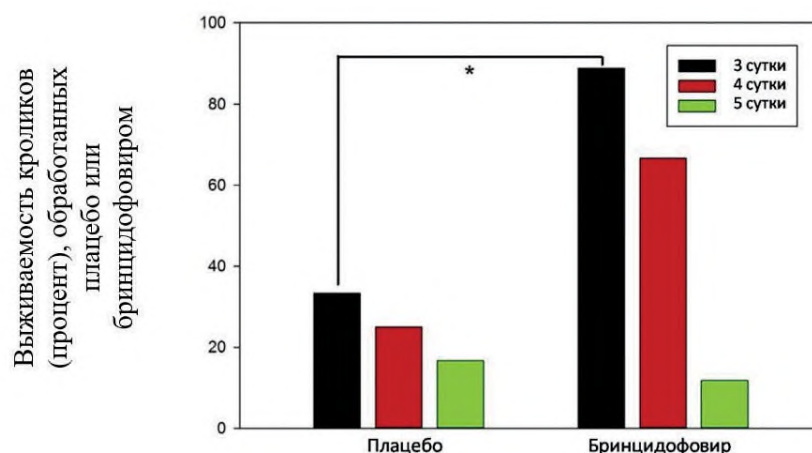


Рисунок 3 – Зависимость выживаемости кроликов, инфицированных вирусом оспы кроликов, от времени применения бринцидофовира (на 3-и, 4-е и 5-е сутки). Ось Y – выживаемость кроликов (процент), получавших плацебо или бринцидофовир (звездочка указывает на значимость (различий) при $p < 0,05$) (рисунок адаптирован по [34])
Figure 3 – Dependence of survival rate of rabbits, infected with a rabbitpox virus on the time of Brincidofovir treatment (on the 3rd, 4th and on the 5th day). Y axis presents survival rate of rabbits (percentage), who were treated with placebo or of Brincidofovir (a splat shows the significance of differences, where $p < 0.05$) (the figure is adapted according to [34])

⁵ Пункт 18 предварительной повестки дня. 2 января 2024 г. EB154/20. Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы. Доклад Генерального директора Всемирной организации здравоохранения. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/B154_20-ru.pdf (дата обращения: 27.08.2024).

щищало от инфекции и летального исхода [32, 36]. В июле 2018 г. FDA выдало разрешение на применение тековиримата для лечения натуральной оспы, признав его соответствующим всем нормативным требованиям⁶. В 2022 г. он был одобрен в Европе для лечения оспы обезьян, оспы коров и инфекций, вызываемых вирусом вакцины⁷.
Бринцидофовир хорошо переносится и орально биодоступен. Выживаемость кро-

ликов после применения бринцидофовира зависела от времени обработки препаратом. Выживаемость животных, которые получали бринцидофовир на 3-и сутки после инфицирования, составляла 88 %, на 4-е сутки после инфицирования – 67 %, на 5-е сутки – не отличалась от кроликов, получавших плацебо (рисунок 3) [11, 14, 34].
В таблице 2 указаны сведения по публикациям, в которых представлены результаты

Таблица 2 – Использование кроликов, инфицированных вирусом оспы кроликов, для оценки иммунобиологических препаратов
Table 2 – The use of rabbits infected with a rabbitpox virus to evaluate immunobiological drugs

Цель исследования / Purpose of the study	Источник литературы / References
Исследования защитной эффективности вакцины IMVAMUNE® и ее аналога JYNNEOS™ / To evaluate protective efficiency of vaccine IMVAMUNE® and its counterpart JYNNEOS™	[3, 24–27]
Исследование протективной активности аттенуированной вакцины NYCBH и ее варианта NYCBHΔE3L с делетированным геном E3L / To evaluate protective activity of attenuated vaccine NYCBH and its variant u ee варианта NYCBHΔE3L with eliminated gene E3L	[13]
Оценка защитной эффективности нуклеиновокислотной вакцины против аэрозольного заражения кроликов летальной дозой вируса оспы кроликов / To evaluate protective efficiency of nucleic acid vaccine against aerosol infection of rabbits with a fatal dose of a rabbitpox virus	[8]
Выявление защитной эффективности человеческих моноклональных антител у кроликов и иммунодефицитных мышей при летальной ортопоксвирусной инфекции / To determine evaluate protective efficiency of human monoclonal antibodies in rabbits and immunocompromised mice that have lethal orthopoxvirus infection	[28]
Оценка набора реагентов, применяемого для иммуноферментного анализа, позволяющего выявлять ортопоксвирусы в клинических пробах / To evaluate a set of regents applied for the enzyme-linked immunosorbent assay that permits to detect orthopoxviruses in clinical samples	[29]
Экспериментальная оценка набора для экспресс-иммунохимического обнаружения ортопоксвирусов, базирующегося на методе одностадийного точечного иммуноанализа на плоских белковых матрицах / To conduct experimental evaluation of a set used for express immunochemical detection of orthopoxviruses that is based on single stage dotted immunoassay at flat protein matrices	[30]
Определение эффективности тиосемикарбазона против вируса оспы кроликов / To determine efficiency of thiosemicarbazone against a rabbitpox virus	[31]
Оценка эффективности препарата цидофовира при внутривенном введении / To evaluate the efficiency of Cidofovir when injected intravenously	[12, 35]
Оценка действия тековиримата при пероральном введении / To evaluate the efficiency of tecovirimat when used orally	[32, 36]
Изучение антивирусной активности липофильного нуклетидного аналога цидофовира – бринцидофовира в зависимости от времени ведения препарата после инфицирования / To study antiviral activity of lipophilic nucleotid counterpart of Cidofovir – Brincidofovir depending on the time of application of the drug (time spent after infection)	[11, 14, 34]
Примечание. Таблица составлена авторами. Note. Table is compiled by the authors.	

⁶ Пункт 12.6 предварительной повестки дня. 4 апреля 2019 г. A72/28. Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы. Доклад Генерального директора Всемирной организации здравоохранения. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/328719/A72_28-en.pdf?sequence=1 (дата обращения: 27.08.2024).
⁷ Пункт 18 предварительной повестки дня. 2 января 2024 г. EB154/20. Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы. Доклад Генерального директора Всемирной организации здравоохранения. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/EB154_20-ru.pdf (дата обращения: 27.08.2024).

исследований по оценке эффективности противооспенных иммунобиологических препаратов с использованием кроликов.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что кролики (модель «кролик-вирус оспы кроликов»), широко используемые для моделирования различных патологических состо-

яний при проведении медико-биологических исследований, инфицированные оспой кроликов, в лабораторных условиях являются моделью, имитирующей заболевание у человека, вызванное вирусом натуральной оспы и другими ортопоксивирусными инфекциями, и могут быть использованы в качестве модели для оценки эффективности противооспенных иммунобиологических и химиопрепаратов препаратов.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Данный аналитический обзор имеет ряд ограничений, а именно: 1) в качестве источников рассмотрены лишь англоязычные статьи или переводные варианты (например, русскоязычных статей); 2) рассматриваемые работы опубликованы в открытых источниках, индексируемых Google, Scopus, Web of Science, eLibrary; 3) не было введено критерия на исключение работ из рассмотрения ввиду недостоверности, невоспроизводимости, необъективности и т.д. представленных в них данных. / This analytical review has a number of limitations, such as: (1) The authors of this paper have considered only articles in English or translated versions (for example, English translation of the original Russian articles); (2) The papers under analysis were published in open sources, indexed by Google, Scopus, Web of Science, eLibrary; (3) There was no rule that the papers under analysis should be neglected due to unreliability, non-reproducibility and lack of objectivity of their data.

Список источников/References

1. Greene HSN. A pandemic of rabbitpox. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1933;30:892-94.
<https://doi.org/10.3181/00379727-30-6724>
2. Fenner F. Rabbitpox virus. In: Osterhaus AD, ed. *Virus infections of rodents and lagomorphs*, New York: Elsevier; 1994. P. 51-7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7117393/>
3. Garza NL, Hatkin JM, Livingston V, Nichols DK, Chaplin PJ, Volkmann A, et al. Evaluation of the efficacy of modified vaccinia Ankara (MVA)/IMVAMUNE against aerosolized rabbitpox virus in a rabbit model. *Vaccine*. 2009;27(40):5496-504.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.105>
4. Silva NIO, de Oliveira JS, Kroon EG, Trindade GS, Drumond BP. Here, There, and Everywhere: The Wide Host Range and Geographic Distribution of Zoonotic Orthopoxviruses. *Viruses*. 2021;13(1):43.
<https://doi.org/10.3390/v13010043>
5. Westwood JC, Boulter EA, Bowen ET, Maber HB. Experimental respiratory infection with poxviruses. I. Clinical virological and epidemiological studies. *Br J Exp Pathol*. 1966;47(5):453-65.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2093726/>
6. Adams MM, Rice AD, Moyer RW. Rabbitpox Virus and Vaccinia Virus Infection of Rabbits as a Model for Human Smallpox. *J Virol*. 2007;81(20):11084-95.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00423-07>
7. Henderson DA. Countering the Posteradication Threat of Smallpox and Polio. *Clin Infect Dis*. 2002;34:79-83.
<https://doi.org/10.1086/323897>
8. Mucker EM, Golden JW, Hammerbeck CD, Kishimori JM, Royals M, Joselyn MD, et al. A Nucleic Acid-Based Orthopoxvirus Vaccine Targeting the Vaccinia Virus L1, A27, B5, and A33 Proteins Protects Rabbits against Lethal Rabbitpox Virus Aerosol Challenge. *J Virol*. 2022;96(3):01504-21.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01504-21>
9. Koblenz GD. The de novo synthesis of horsepox virus: implication for biosecurity and recommendations for preventing the reemergence of smallpox. *Health Secur*. 2017;15:620-8.
<https://doi.org/10.1089/hs.2-17.0061>
10. Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS One*. 2018;13:e188453.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188453>

11. Rice AD, Adams MM, Lampert B, Foster S, Lanier R, Robertson A, et al. Efficacy of CMX001 as a Prophylactic Antiviral Agent in New Zealand White Rabbits Infected with Rabbitpox Virus, a Model for Orthopoxvirus Infections of Humans. *Viruses*. 2011;3:63–82.
<https://doi.org/10.3390/v3020063>
12. Smee DF, Sidwell RW. A review of compounds exhibiting anti-orthopoxvirus activity in animal models. *Antiviral Research*. 2003;57:41–52.
[https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00199-7](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00199-7)
13. Denzler KL, Rice AD, Mac Neill AL, Fukushima N, Lindsey SF, Wallace G, et al. The NYCBH vaccinia virus deleted for the innate immune evasion gene, E3l, protects rabbits against lethal challenge by rabbitpox virus. *Vaccine*. 2011;29(44):659–69.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.140>
14. Roy CJ, Voss TG. Use of the aerosol rabbitpox virus model for evaluation of anti-poxvirus agents. *Viruses*. 2010;2:2096–107.
<https://doi.org/10.3390/v2092096>
15. Nalca A, Nichols DK. Rabbitpox: a model of airborne transmission of smallpox. *J Gen Virol*. 2011;92(1):31–5.
<https://doi.org/10.1099/vir.0.026237-0>
16. Онищенко ГГ, Кириллов ИА, Борисевич СВ, Сизикова ТЕ, Кротков ВТ. Анализ аэробактериологических исследований с ортопоксвирусами, проводимых Министерством обороны США. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(3):399–411.
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-522>
- Onishchenko GG, Kirillov IA, Borisevich SV, Sizikova TE, Krotkov VT. Analysis of aerobiological studies with orthopoxviruses by U.S. Department of Defense. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(3):399–411 (in Russian).
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-522>
17. Nalka A, Nichols DK. Rabbitpox: a model of airborne transmission of smallpox. *J Gen Virol*. 2011;92:31–5.
<https://doi.org/10.1099/vir.0.026237-0>
18. Li G, Chen N, Rooper RL, Feng Z, Hunter A, Danila M, et al. Complete coding sequence of the rabbitpox virus genome. *J Gen Virol*. 2005;86:2969–77.
<https://doi.org/10.1099/vir.0.81331-0>
19. Pratt CV, Church FC. General features of the heparin-binding serpins antithrombin, heparin cofactor II and protein C inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4:479–90.
<https://doi.org/10.1097/00001721-199306000-00013>
20. Lu Y, Zhao Y, Gao C, Suresh S, Men J, Sawyers A, Smith GL. HDAC5 enhances IRF3 activation and is targeted for degradation by protein C6 from orthopoxviruses including Monkeypox Variola virus. *Cell Reports*. 2024;43(3):113788.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113788>
21. Moyer RW, Rothe CF. The white pock mutants of rabbit poxvirus. I Spontaneous host range mutants contain deletions. *Virology*. 1980;102(1):119–32.
[https://doi.org/10.1016/0042-6822\(80\)90075-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(80)90075-6)
22. Moyer RW, Brown GD, Graves RL. The white pock mutants of rabbit poxvirus. II The early white pock (M) host range (hr) mutants of rabbit poxvirus uncouple transcription and translation in nonpermissive cells. *Virology*. 1980;106(2):234–49.
[https://doi.org/10.1016/0042-6822\(80\)90247-0](https://doi.org/10.1016/0042-6822(80)90247-0)
23. Martinez-Pomares L, Stern RJ, Moyer RW. The ps/hr Gene (B5R Open Reading Frame Homolog) of Rabbitpox Virus Controls Pock Color, Is a Component of Extracellular Enveloped Virus, and Is Secreted into the Medium. *J Virol*. 1993;67(9):5450–62.
<https://doi.org/10.1128/jvi.67.9.5450-5462.1993>
24. Volz A, Sutter G. Modified *Vaccinia virus* Ankara History, value in basic research, and current perspectives for vaccine development. *Adv Virus Res*. 2017;97:187–243.
<https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.07.001>
25. Jones DI, McGee CE, Sample CJ, Sempowski GD, Pickup DJ, Staats HF. Modified Vaccinia Ankara Virus Vaccination Long-Term Protection against Nasal Rabbitpox Virus Challenge. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(7):322–34.
<https://doi.org/10.1128/CVI.00216-16>
26. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Dorthal DN, Rizk Y. Preventiol and Treatment of Monkeypox. *Drugs*. 2022;82:957–63.
<https://doi.org/10.1007/s40265-022-01742-y>

27. Hraib M, Jouni S, Albitar M, Alaidi S, Alshehabi Z. The outbreak of monkeypox 2022: An overview. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;79:104069. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104069>
28. Crickard L, Babas T, Seth S, Silvera P, Koriazova L, Crotty S. Protection of Rabbits and Immunodeficient Mice against Lethal Poxvirus Infection by Human Monoclonal Antibodies. *Plos One*. 2012;7(11):e48706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048706>
29. Ушкаленко НД, Ерш АВ, Филатов ПВ, Полтавченко АГ. Ускоренный метод иммуноферментного анализа для выявления ортопоксвирусов. *Вопр. вирусол.* 2023;68(3):242–51. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-178>
- Ushkalenko N, Ersh A, Filatov P, Poltavchenko A. Accelerate method immunoferment analysis for detection. Orthopoxviruses. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2023;68(3):242–51 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-178>
30. Ushkalenko N, Ersh A, Sergeev A, Filatov P, Poltavchenko A. Evaluation of Rapid Dot-Immunoassay for Detection Orthopoxviruses Using Laboratory-Grown Viruses and Animal's Clinical Specimens. *Viruses*. 2022;14(11):2580. <https://doi.org/10.3390/v14112580>
31. Quenelle DC, Keith KA, Kern ER. In vitro and in vivo evaluation of isatin-beta-thiosemicarbazone and marboran against vaccinia and cowpox virus infections. *Antivir Res*. 2006;71:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.02.010>
32. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med*. 2018;379(1):44–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705688>
33. Rice A, Adams M, Wallace G, Burrage AM, Lindsey SF, Smith AJ, et al. Efficacy of CMX001 as a Post Exposure Antiviral in New Zealand White Rabbits Infected with Rabbitpox Virus, a Model for Orthopoxvirus Infections of Humans. *Viruses*. 2011;3:47–62. <https://doi.org/10.3390/v3010047>
34. Trost LC, Rose ML, Khouri J, Keilholz L, Long J, Godin SJ, Foster S. The efficacy and pharmacokinetics of brincidofovir for the treatment of lethal rabbitpox virus infection: A model of smallpox disease. *Antivir Res*. 2015;117:115–21. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.02.007>
35. Verreault D, Sivasubramani SK, Talton JD, Doyle LA, Reddy JD, Killeen SZ, et al. Evaluation of inhaled Cidofovir as Postexposure Prophylactic in an Aerosol Rabbitpox Model. *Antivir Res*. 2012;93(1):204–8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.11.013>
- 36 Nalca A, Hatkin JM, Garza NL, Nichols DK, Norris SW, Hruby DE, Jordan R. Evaluation of orally delivered ST-246 as postexposure prophylactic and antiviral therapeutic in an aerosolized rabbitpox rabbit model. *Antivir Res*. 2008;79:121–7. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.03.005>

Вклад авторов / Authors contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Л.Ф. Стомба** – формирование концепции статьи, написание текста рукописи; **А.А. Петров** – анализ данных научной литературы по проблематике и переработка текста рукописи; **Д.П. Белозеров** – составление таблиц; **О.В. Чухряля** – критический пересмотр и коррекция текста рукописи; **С.А. Мельников** – редактирование текста рукописи; **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** has formulated the concept of the study, drafted the manuscript; **A.A. Petrov** has analyzed scientific literature and revised the manuscript; **D.P. Belozеров** has compiled the tables; **O.V. Chukhralia** has revised the text and has made necessary amendments to it; **S.A. Melnikov** has edited the manuscript; **S.V. Borisevich** has collected and analyzed scientific literature and has approved the final version of the manuscript for publication.

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

Об авторах / Authors

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Российская Федерация, Московская область, 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>

Петров Александр Анатольевич. Начальник управления, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9714-2085>

Белозеров Денис Петрович. Научный сотрудник.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1858-8689>

Чухраля Олег Васильевич. Заместитель начальника научно-исследовательского отдела.

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

Мельников Сергей Алексеевич. Старший научный сотрудник, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3487-5829>

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

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

Контактная информация для всех авторов: 48cnii@mil.ru

Контактное лицо: Борисевич Сергей Владимирович; 48cnii@mil.ru

48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Ochyabrskaya St., 11, Moscow region, SergievPosad-6 141306, Russian Federation.

Lyudmila F. Stovba. Senior Researcher of the Department. Cand. Sci. (Biol.).

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

Aleksandr A. Petrov. Chief of the Directorate. Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9714-2085>

Denis P. Belozеров. Senior Researcher.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1858-8689>

Oleg V. Chukhralia. Chief of the Department.

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

Sergey A. Melnikov. Senior Researcher of the Department. Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3487-5829>

Sergey V. Borisevich. Chief of the Institute. Dr. Sci. (Biol.), Professor, Academician of RAS.

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

Contact information for all authors: 48cnii@mil.ru

Contact person: Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru