

УДК: 616.98:578.2(575.1)

АНТИГЕННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ КОРОНАВИРУСАМИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Маматова Муборак Нурпулатовна,

*И.о. проф. кафедры клинико-лабораторной диагностики
Самаркандского государственного медицинского
университета, Узбекистан.*

Носирова Феруза Собировна,

врач лаборант

Ганиева Рушана Гиясиддиновна

врач лаборант

Последние годы ознаменовались поразительными успехами в изучении загадочного мира живых существ –вирусов.

В настоящее время царство *Vira* буквально штурмуется специалистами разных областей биологии, медицины и ветеринарии.

Определилась новая ветвь вирусологии-экология вирусов, изучающая их миграцию в природе с помощью переносчиков и перелетных птиц, что меняет наши представления о нозогеографии вирусных болезней.

Научный уровень изучения вирусов стремительно растет. Это видно по тому обилию фактов, которые сообщаются в специальной литературе относительно морфологии, структуры, состава, репродукции, устойчивости, спектра инфекционности, антигенного состава и других сторон. Естественно, что и классификация вирусов постоянно совершенствуется.

Многие неклассифицированные вирусы теперь нашли «свое место». Число неклассифицированных вирусов с каждым годом сокращается, а таксономические «полки» в общей классификации вирусов ежегодно пересматриваются.

Актуальность. С начала 2020 года весь мир следит за распространением коронавируса, который в декабре 2019-го вызвал всемирную эпидемию. Поскольку эпидемия охватила весь мир, Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку нового коронавируса (который поначалу именовался 2019-nCoV) чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение.

Китайские исследователи оперативно расшифровали и охарактеризовали геном нового коронавируса, обнаружив большое сходство с вирусом SARS-CoV (аббревиатура от англ. severe acute respiratory syndrome - коронавирус тяжелого

острого респираторного синдрома), который был причиной эпидемии в 2002–2003 гг., а также с двумя коронавирусами летучих мышей, что стало основанием считать их природным резервуаром нового коронавируса, переименованного, соответственно, в SARS-CoV-2. Геномные исследования SARS-CoV-2 позволяют разрабатывать тесты для его выявления, строить филогенетические деревья, чтобы проследить его происхождение [5, 7] и эволюцию и т.д.

Целью исследования явилось изучение антигенных связей между коронавирусами человека и животных.

Данная статья как раз посвящена вновь образованной группе «коронавирусам» представители которых, выделенные у разных биологических видов, известны были нам ранее и рассматривались как неклассифицированные вирусы. Интерес к этой группе ветеринарных и медицинских вирусологов актуален тем, что отдельные представители ее, выделенные от весьма далеких видов, обнаруживают антигенное родство.

Материалы и методы исследования. Для реализации цели и задач перед исследованием были использованы данные научных работ ученых занимающихся таксономией вновь выделенных, но еще неклассифицированных вирусов коронагрупп.

Вирусологи предложили выделить и классифицировать вирусы инфекционного бронхита кур, гепатита мышей и несколько штаммов, недавно изолированных от людей с острыми респираторными заболеваниями, - в особую самостоятельную группу коронавирусов.

Согласно новой классификации номенклатуре вирусов, принятой Международным комитетом по номенклатуре вирусов (МКНВ) на X Международном конгрессе микробиологов в 1970 году, род Coronavirus отнесен к вирусам с недостаточно охарактеризованной РНК. Типовой вид Coronavirus A-1, вирус-инфекционного бронхита птиц. Другие члены: респиро-вирусы человека, вирус мышинного гепатита, трансмиссивного гастроэнтерита свиней и др. [2, 5].

Несмотря на различия естественных хозяев, эти вирусы имеют много общих биологических признаков и сходство в морфологическом строении. Их вирусная оболочка усыпана булавовидными выступами, которые далеко отстоят друг от друга и структурно отличаются от выступов, характерных для миксовирусов и парамиксовирусов, напоминая вид солнечной короны. Именно эта морфологическая особенность вирусов послужила основанием для обозначения их термином «коронавирусы» [2]. .

Описано пять основных признаков, определяющих принадлежность вируса к группе корона вирусов:

- 1) средний размер вирионов (80-160 нм);
- 2) наличие РНК в составе вириона;
- 3) наличие мембраны, содержащей липиды;
- 4) своеобразная форма вирионов в виде округлых телец с булавовидными выступами;
- 5) репродукция вирусов в цитоплазматических пузырьках.

Рассмотрим некоторых представителей этой группы в исторической последовательности.

Наиболее изученным вирусом из корона-группы является вирус инфекционного бронхита кур, который впервые был выделен в США в 1936 году. Оболочка вириона у возбудителя инфекционного бронхита имеет своеобразные булавовидные выступы. Один из двух поверхностных обладает гемагглютинирующими свойствами.

Рядом исследователей было установлено, что гемагглютинирующие свойства вируса инфекционного бронхита проявляются только после обработки трипсином или эфиром. Следует отметить, что гемагглютинин вируса инфекционного бронхита отличается от таковых у миксовирусов как по условиям, так и по характеру взаимодействия с эритроцитами. Имеется различие и в механизме проявления реакции гемагглютинации у вируса инфекционного бронхита и представителей миксогруппы, так как специфичность реакции гемагглютинации с трипсинизированным вирусом бронхита не удается подтвердить реакцией его торможения специфической иммунной сывороткой.

К экспериментальному заражению восприимчивыми считаются обезьяны *Macaca rhesus* и пещерные летучие мыши. Однако вирус можно адаптировать к головному мозгу мышей-сосунков путем перемежающихся пассажей между ними и куриными эмбрионами.

Чрезвычайно важным и актуальным являются работы по созданию высокоэффективных иммуногенных вакцин, которые бы включали различные серотипы вируса инфекционного бронхита. Восприимчивость к новому коронавирусу домашних птиц изучили исследователи Института Фридриха Леффлера (Национальный институт здоровья животных Германии). По словам эксперта, для птиц опасность представляет другой коронавирус из семейства *Coronaviridae*, который относится к роду *Gammacoronavirus* – это вирус инфекционного бронхита кур, который имеет потенциал к быстрой эволюционной изменчивости.

«У птиц инфекционный бронхит, как правило, проявляется тремя основными синдромами: респираторным, нефрозо-нефритным и репродуктивным, – рассказал Михаил Волков. – Сейчас вряд ли найдется

птицехозяйство, где бы не применялась плановая вакцинация против коронавируса кур – инфекционного бронхита».

В настоящее время известно более 10 штаммов вируса инфекционного гепатита лабораторных мышей (MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV -4, MHV/e, МСДФ; А59, MHV (RS др.). Все они содержат РНК, чувствительны к эфиру (за исключением штамма А-59), имеют характерное для коронавирусов строение, хорошо размножаются в культурах мышиноного происхождения [1]. По данным фильтрования, размер вирусной частицы 80-120 нм. вирус инактивируется при 56⁰ С в течение 30 минут, хорошо сохраняется при -76⁰ С и в лиофилизированном состоянии.

Инфекционный гастроэнтерит свиней известен с 1946 года и диагностирован в США, Канаде, Европе и в России. Многие годы обнаружение истинного возбудителя вирусного гастроэнтерита свиней являлось проблемой. В 1970 году появилась работа японского исследователя Tajima M. [5], который на основании морфологических особенностей отнес вирус гастроэнтерита свиней к коронагруппе. Электроноскопическим исследованием установлено, что размеры вириона этого вируса составляют 980 x 100 и 95 нм.; он содержит РНК, чувствителен к эфиру и обладает способностью к репликации в цитоплазме. Все эти свойства характерны для коронавирусов.

В 1972 году появилось сообщение о выделении из носовой полости клинически здоровых свиней нового вируса (штамм 67 N) который, морфологически имел характерную для коронавирусов структуру [5]. При электронной микроскопии негативно окрашенные вирионы штамма 67 N имели округлую форму с булавовидными выступами на поверхности, их средний диаметр 120 нм, при этом длина выступов приблизительно 15 нм.

В культуре клеток эмбриональной почки вирусный антиген с помощью, иммунофлуоресценции обнаружен только в цитоплазме клеток. Характерная форма вириона, наличие в его оболочке липидов, термостабильность и размножение в цитоплазме инфицированных клеток - подтверждают принадлежность этого вируса к корона-группе.

Вирус, выделенный от свиней, вызывал гемагглютинацию и гемадсорбцию эритроцитов белых мышей, хомяков, крыс, кур, индеек и отрицательно реагировал с эритроцитами морской свинки, коровы, барана, свињи, гусей, лошади и обезьяны.

В последующих работах [8] была обнаружена антигенная связь штамма 67 N с гемагглютинирующим патогенным вирусом энцефаломиелита свиней, выделенным в Канаде. Вирус энцефаломиелита свиней содержит РНК и по своим морфологическим признакам отнесен к коронавирусам.

Таким образом, в последние годы от свиней при различных клинических проявлениях заболевания выделен ряд вирусов, биологические и морфологические свойства которых дают основание отнести их к группе «коронавирусов».

Свиней поражают 5 коронавирусов из трех родов подсемейства *Coronavirinae*: вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней, респираторный коронавирус свиней, вирус эпизоотической диареи свиней, гемагглютинирующий вирус энцефаломиелита свиней и дельтакоронавирус свиней. Семейство *Coronaviridae* содержит более 40 различных вирусов, которые поражают человека, многие виды животных и птиц [10].

В Париже две домашние крысы заразились новым коронавирусом SARS-CoV-2 от своего владельца, сообщается 18 октября 2022 года, в обзоре Информационно-аналитического центра Россельхознадзора со ссылкой на исследование французских ученых, опубликованное в статье на сайте bioRxiv. Сообщается, что обе крысы находились в тесном контакте со своим хозяином. По своим свойствам и структуре (структуре поверхностных частиц и размерам, наличию липидов и термостабильным свойствам) выделенный вирус из легких крыс, был отнесен к корона-группе. В антигенном отношении этот вирус оказался родственным с вирусом гепатита мышей, также отнесенным к группе коронавирусов.

Американское микробиологическое общество (AMS) утверждает, что почти одна шестая часть крыс, обитающих в канализации Нью-Йорка, заболели COVID-19. Своим исследованием ученые пытались выяснить, передается ли коронавирус от людей городским крысам. В Нью-Йорке ими были отловлены 79 крыс, из них 13 (16,5%) оказались инфицированы COVID-19. Причем это были штаммы, циркулировавшие среди людей на ранних стадиях пандемии, отмечает AMS.

Начиная с 1965 года в литературе стали появляться сообщения о выделении от больных людей ОРЗ вирусных агентов, отличных по своим свойствам от миксовирусов [5].

Английский исследователь Tyrrell D, A., изучая природу заболевания заразного насморка, выделил вирусы, которыми удавалось инфицировать людей-добровольцев. Однако эти агенты не размножались в монослойных клеточных культурах человека и животных, Один из таких агентов, выделенный от больного подростка и прошедший 3 пассажа на добровольцах, был обозначен как штамм B814. Позднее этот штамм и 2 других были адаптированы к органной культуре трахеи эмбриона человека [8]

Особенностью коронавирусов человека является трудность культивирования их в лабораторных условиях. Одни из них (В814, ОС44 и др.) до сих пор размножаются только в органных культурах эмбриона человека, другие (229Е и сходные с ним) - только в культуре диплоидных или специализированных линиях клеток.

Два штамма коронавирусов - ОС43 и ОС38, изолированных в органной эмбриональной культуре трахеи человека, были адаптированы к мозговой ткани мышей-сосунков. В дальнейшем эти штаммы приобрели способность агглютинировать некоторые виды эритроцитов (человека - группы «О», обезьяны, кур, крыс, мышей). Интересно отметить, что механизм гемагглютинации этих вирусов отличен от механизма, свойственного миксовирусам, так как нейраминная кислота не участвует в процессе гемагглютинации. Специфичность реакции гемагглютинации с этими коронавирусами была подтверждена реакцией торможения гемагглютинации.

При обработке мозга мышей, инфицированных штаммов ОС43, ультрацентрифугированием в градиенте плотности сахарозы и без нее, иммунодиффузией и иммуноэлектрофорезом обнаружено, что комплементсвязывающая и гемагглютинирующая активность связана с вирионами. При этом растворимых антигенных компонентов не обнаружено. Обработка вирусного антигена водными растворами лаурилсульфата натрия, дезоксихолата натрия, бета-пропиолактона, а также трипсином и эфиром не влияла на выход комплементсвязывающих и гемагглютинирующих единиц [5].

В 1964 году появилось сообщение о том, что в сыворотке моряков обнаружены вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела к вирусам гепатита мышей -МНУ (штамм А-59, МНУ-3, МСДЕ), причем к штамму А-59 чаще, чем к другим штаммам. При исследовании 544 проб парных сывороток, полученных от моряков с интервалом в 3 месяца, был отмечен прирост антител в 5,7-15,7 % случаев. Однако у лиц, имевших антитела к вирусу МНУ, не было синдрома гепатита. В то же время при обследовании небольшой группы лиц, больных гепатитом, не наблюдалось прироста антител к вирусу гепатита мышей (МНУ). Между тем эти сообщения привлекли внимание исследователей, которые вскоре высказали предположение о родстве вируса гепатита мышей с коронавирусами человека.

Определенный интерес вызвало в 1968 году о результатах серологического обследования людей на наличие антител к вирусу инфекционного бронхита кур. Исследуя 116 проб сывороток, полученных от работников птицеводческих хозяйств, в 41,4 % случаев были выявлены антитела к вирусу инфекционного бронхита (штамму М-41 типа Massachusetts).

В 1969 году ряд авторов (Mc Intesh K., Kapikian A, Z., Hardison K. A., Hartley I.W., Chanock R.M.) провели изучение антигенных связей между некоторыми коронавирусами человека, а также с вирусом гепатита мышей и вирусом инфекционного бронхита кур [5]. В результате было показано, что исследованный вирус инфекционного бронхита (штамм Beaudette) не имеет антигенных связей с другими коронавирусами при использовании таких тестов, как реакция нейтрализации, реакция связывания комплемента и метод флуоресцирующих антител. Однако же человеческие штаммы коронавирусов (ОС-38, ОС-43, ОС-44), полученные на органной культуре, обладали антигенной связью с штаммами вируса мышиноного гепатита. Между тем оказалось, что вирус гепатита мышей проявляет родство с рядом вирусов, относящихся к группе коронавирусов человека.

Летучие мыши — идеальный резервуар для коронавирусов, поскольку вирусы постоянно циркулируют в их популяции, не вызывая симптомов инфекционного заболевания. Летучие мыши изначально были естественным резервуаром для SARSCoV и SARSr-CoV, поэтому, вероятно, они стали резервуаром и SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 был обнаружен у норок на фермах в Дании, Италии, Нидерландах, Испании, Швеции и США [7]. В Дании, по состоянию на 8 ноября 2020 г., вирус был обнаружен на 229 (20%) из 1140 норковых ферм в стране. Смертность составила от 1,2 до 2,4% (в основном — беременные самки), у большинства вскрытых норок была выявлена интерстициальная пневмония. Вариант коронавируса, у которого выявлены 4 аминокислотные замены в белке S, встречался только у норок и работников норковых ферм. При инфицировании коронавирусом SARSCoV-2 макак-резусов обнаружена продуктивная инфекция, при этом наибольшее количество вируса SARS-CoV-2 выявляли в мазках из зева/носа [8]. Филогенетический анализ показал, что мембранный белок ACE2 (рецептор для проникновения в клетку коронавируса SARS-CoV-2) у макак (Macaca mulatta) и шимпанзе (Pan troglodytes) наиболее близки к человеческому ACE2 (94,9–99% нуклеотидной идентичности). Результаты исследований [9, 10] указывают на наличие зоонозной основы COVID-19 вследствие циркуляции вируса между различными видами позвоночных и людьми. Особый интерес вызывает вопрос о возможности заражения людей от домашних питомцев — кошек и собак. Уточняется, что идет о кошачьем инфекционном перитоните (FIP), который является одним из подвидов коронавируса (FCoV-23). В настоящее время в Британской ветеринарной ассоциации сообщили о вспышке данного заболевания среди огромной популяции бродячих кошек на Кипре. По различным данным, жертвами вируса на средиземноморском острове стали от 8 до 300 тысяч пушистых животных.

Заключение. Антропогенный потенциал установлен у нескольких возбудителей зоонозных коронавирусных инфекций, таких как SARS, MERS, а теперь и COVID-19. Возникновение новых подобных инфекций неизбежно в будущем. Вспышка COVID-19 - еще один важный пример, доказывающий существование тесного и прямого взаимодействия людей и животных, что потенциально может привести к возникновению опасных пандемий зоонозного характера.

Научные информации, которые на сегодняшний день имеются, уже достаточно, чтобы развернуть глубокие исследования по антигенному родству всех представителей этой группы, структуре, репродукции и роли их в патологии человека и животных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Беликова Ю.А., Самсонов Ю.В. Современные вакцины и коронавирусные инфекции // Research'n Practical Medicine Journal. Issledovania i praktika v medicine. Том 7, № 4, (2020). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11>
2. Гайдамович С.Я., Жданов В.М. Прогресс в классификации и номенклатуре вирусов. Вопросы вирусологии, 1972, Т.3.
3. Кулагина М.Г. Коронавирусная инфекция // Инфекционные болезни: национальное руководство / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М., 2018. С. 759-768.
4. Маджидов Т.И. и Куракин Г.Ф. Компьютерные технологии против коронавируса: первые результаты. «Природа». М., 2020. Т.3, С. 3-15;
5. Сюрин В.Н., Чистова З.Я., Финатов В.Е., Алешина Н.К. Вопросы активной профилактики инфекционного бронхита. Ж. Птицеводство, М., 1972.Т.3
6. Чистова З.Я., Гуненкова Н.К. Инфекционный бронхит птиц ВНИИ и итоги науки. Животноводство и ветеринария (биологические основы). Проблемы ветеринарной вирусологии, 1970.
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020. 5, 536-544.
8. Peter Forster, Lucy Forster, Colin Renfrew, Michael Forster.). Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020. 202004999.
9. Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, et. al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020. 395, 565-574;
10. [https:// vetandlife.ru](https://vetandlife.ru)