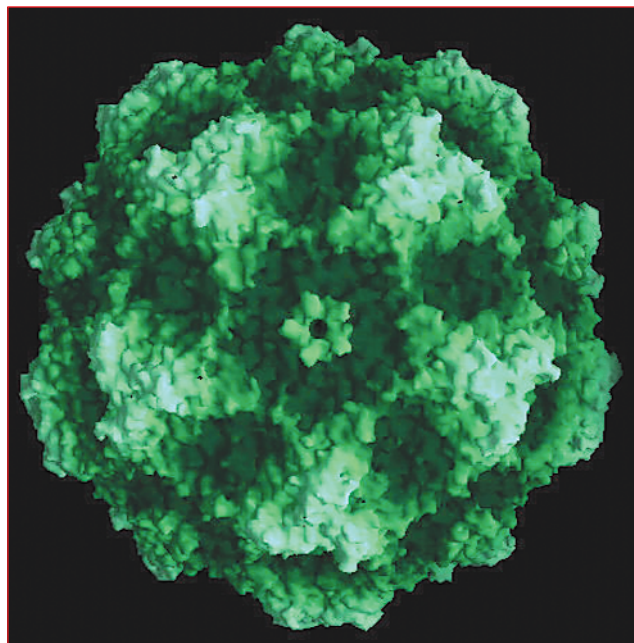


# Генетическая и антигенная эволюция парвовируса собак

➔ **Д-р Канио Буонаволья,**  
Факультет ветеринарной медицины университета Барии, Италия

## Эволюция парвовируса собак типа 2

В начале 70-х годов прошлого века по всему миру наблюдалось распространение болезни с высоким уровнем смертности у щенков, вызванной парвовирусом (Kelly, 1978; Appel et al., 1979; Burtonboy et al., 1979; Johnson and Spreadbrow, 1979). Этим возбудителем оказался собачий парвовирус типа 2 (CPV-2), близко связанный генетически и антигенно с кошачьим парвовирусом (FPV) и с парвовирусами диких плотоядных животных (Truyen et al., 1995; Parker et al. 2001), от которых он скорее всего и произошел в результате смешения множества видов и последующей быстрой адаптации (Shackelton et al., 2005). В 80-х годах возникли почти одновременно два антигенных варианта CPV-2, которые затем были названы CPV типов 2a и 2b и охарактеризованы с помощью моноклональных антител (Parrish et al., 1985, 1991). Сейчас антигенные варианты CPV полностью заменили первичный тип 2, который все еще используется в большинстве коммерческих вакцин и по-разному распространяется среди популяции собак по всему миру (Mochizuki et al., 1993; De Ybanez et al., 1995; Greenwood et al., 1996; Steinel et al., 1998; Buonavoglia et al., 2000; Truyen et al., 2000; Martella et al., 2004). Существует примерно семь расхождений в последовательности аминокислот между FPV и CPV-2, и, как минимум, пять или шесть расхождений между вариантами CPV-2 и первичным типом 2. Эти несколько различий аминокислот в FPV, CPV-2a и CPV-2b отображают важные антигенные биологические изменения. Это делает CPV важной моделью для изучения эволюции вируса (Truyen and Parrish, 1992; Truyen et al., 1996; Parker et al., 2001; Hueffer and Parrish, 2003). Например, в то время, как FPV эффективно репродуцируется только в клетках кошачьих, CPV эффективно репродуцируется как в культурах клеток кошачьих, так и представителей семейства собачьих. In vivo репродукция FPV у кошки и CPV-2 у собаки характеризуется размножением в лимфоидных тканях и эпителиоцитах кишечника, а также значительным распространением вируса с фекалиями. Следует отметить, что репликация FPV в тимусе и костном мозге собак не сопровождается распространением вируса с фекалиями, а CPV-2 совсем не репродуцируется в организме кошек. Что касается вариантов 2a и 2b, то они восстановили свою способность к репродукции в организме кошки (Truyen and Parrish, 1992;



**3D-модель парвовируса собак (за J. Y. Sgro, Институт молекулярной биологии, университет Медисон, США)**

Chalmers et al., 1999). Изучение взаимодействия FPV и CPV со специфическим трансферинным рецептором, показало, что FPV связывается только с кошачьим трансферинным рецептором, а CPV-2 и его варианты могут связываться как с кошачьим, так и с собачьим трансферинным рецептором, причем связывание CPV-2 с собачьим трансферинным рецептором намного эффективнее, чем с первичного типа 2 (Hueffer and Parrish, 2003). Несомненно, способность репродуцировать в организме кошек, и адаптация к организму собаки, сыграли существенную роль в успешной эволюции вариантов CPV-2, что приводит к полному замещению первичного типа CPV-2 в полевых условиях.

## Появление и распространение мутанта Glu-426, варианта CPV-2 (CPV-2с)

Совсем недавно были обнаружены новые мутации парвовируса собак, что свидетельствует о продолжающейся эволюции CPV (Ikeda et al., 2000; Truyen et al., 2000; Buonavoglia et al., 2001; Martella et al., 2004; Nakamura et al., 2004).

Новый антигенный тип CPV был обнаружен Buonavoglia с соавт. (2001) в Италии. Проведя сик-

венс-анализ, у двух штаммов CPV, изолированных от собак с гастроэнтеритом, неожиданно идентифицировали два варианта аминокислотных последовательностей. Впоследствии, вирусы, несущие эту необычную мутацию, вначале названные мутантами Glu 426, а сейчас – CPV 2c (Decaro et al., 2006b), часто обнаруживались в Италии (Martella et al., 2004).

Это свидетельствует о прогрессирующем их распространении и объясняет обнаружение CPV в 60% случаев в 2004 году (Martella et al., 2005). Последние достижения PCR в реальном времени, основанных на технологии мини-зондов (MGB), значительно упростили подходы к характеристике CPV (Decaro et al., 2006a, b, c). В итоге за последние 10 лет в Италии (1995-2005) были идентифицированы CPV (64,73 %) типов 2a, 2b (11,83 %) и 2c (23,43%). Как показал ретроспективный анализ, тип 2c не присутствовал в Италии до 2000 года. С 1995 по 2005 год произошли изменения в соотношении показателей распространенности антигенных вариантов, и CPV-2c очень быстро вытеснил CPV-2b, который очень редко обнаруживался в Италии за последние 2-3 года (Decaro et al., 2006b).

Совсем недавно CPV-2c был обнаружен в нескольких других странах. При проведении эпидемиологического мониторинга по CPV-2, Nakamura и др. (2004) обнаружил штамм CPV-2c во Вьетнаме. В 2005 году вариант CPV-2c был изолирован от больных собак во время вспышки летального гастроэнтерита, возникшего в питомнике бассет-хаундов в Каталонии (Испания) (Decaro et al., 2006d).

В 2006 году в Шотландии с помощью MGB был проанализирован 41 CPV-позитивный образец фекалий (кафедра ветеринарной патологии, Институт сравнительной медицины, Центр диагностики мелких животных, Шотландия). Один образец был охарактеризован как CPV-2c, тогда как другие образцы содержали либо CPV-2a (18 случаев), CPV-2b (21 случай), либо CPV-2 (вакцинный штамм, один случай) (Davis et al., в прессе; N.Decaro, неопубликованные данные). При тестировании 37 изолятов CPV, полученных в Германии между 1996 и 2005 годами от собак с диареей, предоставленных профессором У. Труеном (Институт гигиены животных и ветеринарии и общественного здоровья, университет Лейпцига, Германия) 5 из них были охарактеризованы первично как CPV-2a, а 32 – как CPV-2b. Повторный MGB анализ подтвердил идентичность установленных CPV типа 2a, но показал, что только 18 штаммов CPV-2b соответствовали действительности, тогда как остальные 14 из этих изолятов были классифицированы как CPV-2c (N.Decaro and U.Truyen, неопубликованные данные). Самая ранняя изоляция штамма CPV-2c была в 1996 году, а это доказывает, что данный мутант циркулировал в Германии на протяжении, как минимум, 4 лет, прежде чем он был впервые обнаружен в 2000 году в Италии (Buonavoglia et al., 2001).

### Патогенный потенциал CPV-2c

Было доказано, что CPV типа 2a и 2b могут распространяться с испражнениями в титрах, намного более высоких, чем первичный CPV-2 (Carmichael, 1994), скорее всего вследствие дальнейшей адаптации вариантов CPV к организму собак. Существует опасение, что новые антигенные варианты смогут причинить заболевания с более тяжелым клиническим течением, чем первичный CPV-2 (Carmichael, 2004). Эти изменения в биологическом поведении могут сопровождаться улучшением способности CPV-2a и CPV-2b связываться с трансферриновым рецептором по сравнению с первичным типом 2 (Hueffer and Parrish, 2003). Экспериментальное заражение собак с разными уровнями колостральных антител показало, что CPV-2b распространяется зараженными и больными животными с испражнениями в очень высоких титрах, и даже щенки со значительными титрами (1:160 и выше) могут инфицироваться (Decaro et al., 2005a).

Патогенность CPV-2c была исследована на двух пометах немецких овчарок, зараженных естественным путем (Decaro et al., 2005b). У всех щенков были клинические признаки парвовируса (слизистый или водянистый стул и транзиторная лейкопения), но ни у одного не было кровавистого поноса или рвоты, и через несколько дней все животные выздоровели, что говорит о более мягком течении инфекции CPV-2c по сравнению с типично тяжелой клинической формой, причиненной этим мутантом. С помощью PCR в реальном времени наблюдалось продолжительное (до 51 дня) распространение вируса CPV-2c. Предварительные наблюдения показывают, что CPV-2c часто изолируется от больных или мертвых собак в возрасте от шести месяцев до двух лет (C.Buonavoglia, личные наблюдения). Spibey (2006) провел экспериментальное заражение иммунизированных гончих собак изолированным полевым штаммом CPV-2c с целью подтвердить или опровергнуть способность существующей вакцины типа 2 предотвращать парвовироз. В результате, трех собак пришлось усыпить, а остальные три выздоровели, но нуждались в поддерживающей терапии.

### Перспективы

В результате длительного изучения и молекулярной характеристики штаммов, изолированных в очагах парвовируса по всему миру, была подтверждена непрерывная генетическая и антигенная эволюция CPV, результатом которой стало возникновение новых вариантов. В результате возникло два важных вопроса, особенно актуальных на сегодняшний день: 1) как любой из антигенных вариантов влияет на иммунитет, вызванный недавно использованной вакциной? 2) существует ли необходимость модернизации CPV-вакцин с использованием новых антигенных вариантов? Ответ на эти вопросы смогут дать только глубокие исследования с применением последних достижений молекулярной биологии и иммунологии.