

ЭПИЛОГ

**(КОММЕНТАРИИ, ОБСУЖДЕНИЕ,
РАЗМЫШЛЕНИЯ)**

- ü ***Вирусология***
- ü ***Иммунология***
- ü ***Эпизоотология***
- ü ***Африканская чума свиней в кавказском
регионе***
- ü ***Общее заключение***

В этой дополнительной главе, построенной в форме постулатов, в целом многие авторские комментарии и умозаключения делаются отвлеченно и без особых ссылок в расчете на то, что по прочтении основного содержания Сборника уже можно было разобраться в излагаемых вопросах, тем более требующих хотя бы минимальной компетенции в контексте темы, - материал не для любителей. По поводу всех обсуждаемых положений, терминов и т.п., требующих, по логике, ссылок, просьба обращаться к статьям и библиографиям в них в конкретных главах и разделах Сборника - все там, а здесь ничего нового нет.

В порядке предыстории следует повторить, что АЧС, и тем более вирус, долгое время оставались в разряде объектов неизученных, малоизвестных, неклассифицированных и т.п., в своей сути не имеющих доступных аналогий-моделей и, следовательно, привычных для обыденной науки ориентиров и «подсказок». Все необходимо было делать с чистого листа, путем самого настоящего поиска от начала до конца, без оглядок на кого-то.

В такой ситуации единственным залогом успеха начинаемой работы, главным идейным и технологическим двигателем фундаментальных НИР вполне логично становятся правильные выбор исследовательского мировоззрения, принципов, направлений и **методизм** вообще со своей специализированной структурированной методологией - объектами, приемами, способами, средствами познания (включая реагенты, приборное оснащение и т.д.). Из имеющегося арсенала в первой половине 1970 гг. были хорошо отработаны лишь общие базовые методические предпосылки - культивирование и выращивание в препаративных количествах вируса в клеточной системе КМС, очистка и концентрирование вируса, электронная микроскопия ультратонких срезов, серотиповой плюралитет (А.А.Коломыцев, В.С.Перзашкевич и др.).

В связи с научной переориентацией работы лаборатории биохимии ВНИИВВиМ с 1976 года с профиля сервисного подразделения на самостоятельную тематику фундаментально-прикладного порядка и получением новых плановых заданий пришлось отказаться от тривиальной, статической биохимии с феноменологическими методами тестирования (спектрофотометрия и проч.) и перевести все количественные биохимические измерения на высокоразрешающую радиометрию с метаболической изотопной

меткой. С приемом вскоре в лабораторию биохимии, взамен устаревшего контингента, группы молодых специалистов химико-биологического профиля - выпускников МГУ, других университетов, биофака МВА в течение какого-то времени, но довольно быстро, определились наиболее важные и перспективные целевые установки, сложились конкретные направления НИР и необходимые представления в области методологии, в основном, молекулярно-биологического плана.

ВИРУСОЛОГИЯ

1. Исходя из морфологических подробностей портрета вируса АЧС, строение вириона как физического тела «надмолекулярной» организации дает возможность объяснить известную необычно высокую его устойчивость ко всякого рода инактивирующим воздействиям и сохраняемость в заведомо неблагоприятных условиях. Очевидно, что ожидаемой лабильности вируса АЧС из-за содержания липидов, как у канонических оболочечных вирусов (гриппа, парамиксо-, тога- и др.), высокочувствительных к жирорастворителям, не может быть в виду того, что в составе вирионов они не играют какой-либо структурно-функциональной роли из-за необязательности суперкапсидной оболочки. В свою очередь капсид как «емкость», хранилище генома с многокомпонентной (около 2000 субъединиц) профилированной икосаэдрической укладкой структурных составляющих даже по физическим качествам обладает сравнительно высокой стерической, конфигурационной, «угловой» жесткостью по аналогии с упорядоченной жесткостью кристаллических решеток в физической химии.

2. Отсутствие необходимости суперкапсидной оболочки вириона вируса АЧС объясняет, почему вирусиндуцированный гемадсорбирующий антиген, модулирующий мембрану клетки-хозяина и ответственный за феномен, является неструктурным вирусным белком, в отличие от структурных мембранных гемагглютининов многочисленных гемагглютинирующих оболочечных вирусов (того же гриппа, парамиксо- и др.).

Аналогичным образом неструктурными, растворимыми элементами являются также гемагглютинины вирусов оспы, тоже липидсодержащих, крупных сложно устроенных цитоплазматических дезоксирибовирусов, но вовсе без биомембраны.

Все гемагглютинины оболочечных вирусов в тривиальном понимании представляют стереотипные в структурном отношении трансмембранные гликозилированные белки (гликопротеины). В вирусной физиологии гемагглютинины играют двоякую роль. Во-первых, в процессе внутриклеточной инфекции они участвуют в универсальных механизмах транспорта созревающих вирионов через аппарат Гольджи с антигенной модуляцией клеточных мембран, делающей зараженные клетки объектом атаки эффекторов противовирусного клеточного иммунитета еще до наступления завершеного почкованием морфогенеза вирионов и их *экзоцитоза*. Во-вторых, они являются критическими элементами в распознавании и реакциях вируса с рецепторами мембран чувствительной клетки-хозяина, определяя начало клеточной инфекции и *эндоцитоз*, поэтому служат объектом атаки эффекторов нейтрализующего гуморального иммунитета.

Отсюда гипотетически складывается некий общий градиент эволюции феномена, имеющий безусловное прикладное отражение в частных стереотипах противовирусного иммунитета:

§ исходный момент - *вирус АЧС*, вызывает гемадсорбцию, экспрессирует в мембране клетки-хозяина «гемагглютинин», необходимый только при экзоцитозе (в связи с чем вполне логично претендующий на роль антигенной мишени клеточного иммунитета), не способный далее, в виду неструктурности, к вирусной или самостоятельной гемагглютинации, не нужный для распознавания такой своеобразной клеточной мишени с рецептор-независимым фагоцитозом, как макрофаги (проще говоря, условно-дефектный, не являющийся следовательно мишенью гуморального иммунитета и вирусной нейтрализации);

§ промежуточное положение - *вирусы оспы*, вызывают как гемадсорбцию, так и гемагглютинацию, экспрессируют гемагглютинин только в мембране клетки-хозяина, но в дальнейшем он «существует» самостоятельно, без участия вирионов, как неструктурный индивидуальный белок вызывает гемагглютинацию, хотя и вирусспецифическую, также необходим только при экзоцитозе (антигенная мишень клеточного

иммунитета, но не участвует в вирусной нейтрализации);

§ наиболее цельная, совершенная ситуация - *канонические гемагглютинирующие оболочечные вирусы*, вызывают гемадсорбцию и гемагглютинацию, экспрессируют гемагглютинины и в мембране клетки-хозяина при экзоцитозе (антигенные мишени клеточного иммунитета), и на поверхности вирионов как важнейшие элементы распознавания чувствительных клеток и эндоцитоза (антигенные мишени гуморального иммунитета и вирусной нейтрализации).

3. Критическая роль клеток системы мононуклеарных фагоцитов Ван Ферта в патогенезе АЧС на организменном, клеточном и ультраструктурном уровнях однозначно постулирована и подробно охарактеризована как своего рода стереотипная модель взаимоотношений *макрофаг+патоген*. Это одна из важных фундаментальных реальностей в инфектологии, пока еще не полностью осознаваемая вирусологами, патологами и иммунологами, серьезно работающими с АЧС и подобными инфекциями.

[В исследованиях по этому направлению во многом определяющим явился именно методизм как биохимических, так и особенно цитоморфологических экспериментов. В последнем случае речь идет о повсеместном применении электронной микроскопии для наиболее убедительного, наглядного доказательства явлений. Особенно удачным оказалось применения сравнительно невысоких инструментальных увеличений (до 10 000), дающих возможность видеть ультратонкие срезы полноразмерной клетки и проводить высокоразрешающий учет, как качественный, так и количественный, контрастированных цитопатических изменений параллельно с текущими фазами репродукции вируса АЧС, имеющего крупные размеры (начальные стадии, сборка, транспорт, гемадсорбция, экзоцитоз).]

Как установлено, вирус АЧС оказывает ряд эффектов на клетки этой уникальной организменной системы, анатомическим субстратом которой являются своего рода эндосимбионты макроорганизма с физиологией, независимой от вездесущей нейро-гуморальной регуляции и во многом реликтовой, аналогичной свободно живущим одноклеточным организмам типа амёб и некоторых одноклеточных водорослей (фагоцитоз и внутриклеточное пищеварение как одна из примитивным форм жизнедеятельности). При этом эффекты

варьируют в зависимости от его вирулентности. Так, вирулентные варианты вируса по сравнению с авирулентными изменяли некоторые ключевые элементы метаболической активации («метаболического взрыва») клеток СМФ, в основном, в сторону угнетения (ГМФП превращения глюкозы, реакционноспособный кислород, и др.), их репродукция сопровождалась менее выраженной экспрессией гемадсорбирующего антигена, модулирующего их мембрану в качестве мишени в протективных реакциях клеточного иммунитета, образованием цитоплазматических компартментов созревания вирионов (телец-включений), синхронным экзоцитозом, и др. Такие признаки вирулентности свидетельствуют о генетической природе выработанных вирусом АЧС специализированных адаптаций к паразитированию в экстремальных условиях внутримакрофагальной среды с мощным микробицидным аппаратом в норме и формированию микропаразитарной системы *вирус+макрофаг* как определенного эволюционного итога.

4. Вирус АЧС классифицирован сейчас в отдельное семейство *Asfarviridae* на основании двух принципиальных таксономических признаков - икосаэдральной симметрии укладки капсида, как у представителей *Iridoviridae*, и нефрагментированной двухцепочечной ДНК с ковалентно замкнутыми концами и стратегией генома, как у *Rohoviridae*. Вирусы трех перечисленных семейств, вместе с представителями *Phycodna-* и *Mimiviridae*, имеют целый ряд объединяющих свойств и составляют группу так называемых цитоплазматических дезоксирибовирусов. Комбинация, подобная вирусу АЧС, кстати, не уникальна - фикодровирусы с аналогичным сочетанием этих таксономических свойств (иридовирусный капсид и поксвирусная ДНК) насчитывают более сотни видов (семь родов), поражающих морских и пресноводных эукариотических водорослей с гетеротрофным типом питания (отметим - снова одноклеточный хозяин-«фагоцит»!). Таким образом, по всем правилам диалектики вирус АЧС занимает всего лишь промежуточное положение между двумя указанными вирусными таксонами, что не дает никаких оснований говорить о его «гибридной» природе - это биологический нонсенс.

Спонтанная паразито-хозяинная роль именно клеток СМФ с их совершенно особыми свойствами и статусом внутри макроорганизма,

но не других представителей фагоцитирующего ряда, наводит на гипотетическую мысль о вирусе АЧС как исходном симбионте одноклеточных свободно живущих организмов и возможном заключительном этапе его филогенеза по пути «фагоцитирующие клетки членистоногих - основных хозяев цитоплазматических икосаэдральных дезоксирибовирусов → клетки СМФ диких африканских свиней → то же других восприимчивых представителей семейства Suidae».

Отсюда вполне вероятно, что африканская чума свиней как инфекция животных могла произойти от членистоногих, имея в виду таксономические предпосылки и естественную восприимчивость к вирусу, по крайней мере, клещей *Ornithodoros*. В эпизоотологии универсальны такие ситуации перехода паразитов на новых хозяев с формированием новых паразитарных систем и возникновением новых болезней как одного из ведущих факторов эмерджентности, в данном случае становлением вируса АЧС - паразита фагоцитов членистоногих как зоопатогенного возбудителя.

5. Исчерпывающим образом документированное в форме многочисленных коллажей описание апоптозного механизма цитопатогенного действия вируса АЧС на клетки СМФ в культуре со стереотипными этапами и многочисленными деталями неслучайно удостоилось опубликования в весьма престижном научном издании. В принципе это первая в отечественной литературе экспериментальная работа по апоптозу как совсем новому научному явлению, являющаяся приоритетом ветеринарной вирусологии; до этого было лишь несколько обзоров зарубежной литературы*.

* Кстати, первое наблюдение необычного цитопатогенного действия в клетках КМС апоптозного, конденсационного типа, оставшееся неосознанным на том этапе, было сделано в предыдущих экспериментах по определению нецитотоксических концентраций ингибиторов метаболизма и опубликовано в статье «Ультраструктурные изменения в А-клетках костного мозга свиней под действием ингибиторов гликозилирования» в журнале «Доклады ВАСХНИЛ», 1989, 7, 38-40 совместно с А.А.Ефимовой, М.С.Малаховой и А.Д.Середой.

В настоящее время в инфекционной патологии при внутриклеточном паразитизме апоптоз достаточно хорошо

охарактеризован и логично рассматривается как явление защитного порядка - «сознательный» суицид, превентивное самопожертвование подвергшейся заражению клетки с ликвидацией среды обитания паразита и прерыванием его жизнедеятельности в интересах клеточной популяции. Поэтому по существующим представлениям для внутриклеточных паразитов одним из ведущих факторов патогенности может быть как про-, так и антиапоптозная способность; в последнем случае это парадоксальное действие таким образом, чтобы, несмотря ни на что, эксплуатировать «несогласную» клетку-хозяина «насильно», как можно дольше сохраняя функциональность *комплекса клетка+паразит*. Это явление, следуя патогенетической логике облигатного внутриклеточного паразитизма, может быть универсальным в становлении их персистенции, т.к. показано у вирусов, хламидий, риккетсий. В нашем случае апоптоз воспроизведен в культуре клеток изолятом Ф-32 вируса АЧС европейской группы умеренной вирулентности, чем может быть и объяснена ярчайшая картина явления со всеми атрибутами. Возможно, что в защите от АЧС поиск путей регуляции апоптоза (прежде всего иммунологическими средствами), может стать одним из перспективных направлений.

6. Новые в науке, приоритетные данные по внутриволюляционной гетерогенности и физико-химическому полиморфизму вируса АЧС достойны, чтобы их отметить особо. С точки зрения методизма (эспериментальный дизайн, аранжировка, методический аппарат доказательств) исследования выполнены безукоризненно. Объективная характеристика гемадсорбции и природы вирулентности получена путем сравнения последовательных изменений этих свойств на линейных вариантах вируса от исходных, полноценных природных вирулентных изолятов до полученных из них модифицированных пассажных авирулентных дериватов. Показателен остроумный прием статистической характеристики вирусных субпопуляций при объективной невозможности получить в культуре клеток КМС их фиксированные признаки по типу общеизвестного S-маркера (размера негативных колоний под агаром). Эксперименты с ДИ-частицами представляли полный набор исчерпывающих доказательств их наличия в популяции вируса АЧС и роли в вирусной физиологии согласно прототипным представлениям. Безусловным доказательством их делеционной природы являются

«живые» свойства - *гемадсорбция гамма-инактивированного вируса* и индуцируемый ими апоптоз.

Из полученных результатов очевидно, что материальным субстратом вирулентности как генетического свойства вируса АЧС (штаммового, изолятоспецифического, субпопуляционного) является феноменология гемадсорбции во всем содержательном ее контексте - от характера внутриклеточного созревания и экзоцитоза вирионов до антигенной модуляции зараженной клетки и вариабельной мишени роли последней в эффекторных реакциях клеточного иммунитета. Количественное содержание в популяции вируса ДИ-частиц подвержено генетическому контролю и служит физическим регулятором вирулентности.

7. Исследования по гликопротеинам вируса АЧС проведены и опубликованы в период, когда фундаментальные результаты по этому направлению, а тем более с практическими выводами, в вирусологии имели эксклюзивный характер, что делает их также предметом престижа отечественной ветеринарной вирусологии. И здесь подкупает методическое остроумие и результативность, особенно эффектные в опытах по ингибиторному «управлению» процессами вирусной репродукции (рисунок 1) и молекулярно-биологическими характеристиками вирусных ГП в связи с механизмами вирулентности вируса АЧС. [Идеология относительно ведущей роли структуры и функции гликопротеинов в вирулентности в настоящее время имеет концентрированное подтверждение в механизме патогенеза вируса птичьего гриппа H5. Оказалось, что его способность поражать с фатальными последствиями различные системы организма животных разных видов зависит от α 2-3- или α 2-6-геометрии гликозидных связей сиалогликанов гемагглютинаина, определяющей их топологию и создающей формы гликана «конусообразную» или «раскрытого зонтика», соответственно.]

Безусловным научно-практическим выходом с большими перспективами в диагностике, иммунологии и поиске средств защиты является идентификация неструктурного гликополипептида вируса АЧС в качестве изолятоспецифического гемадсорбирующего антигена, его получение в чистом виде в аналитических и микропрепаративных количествах. Здесь успешно применены

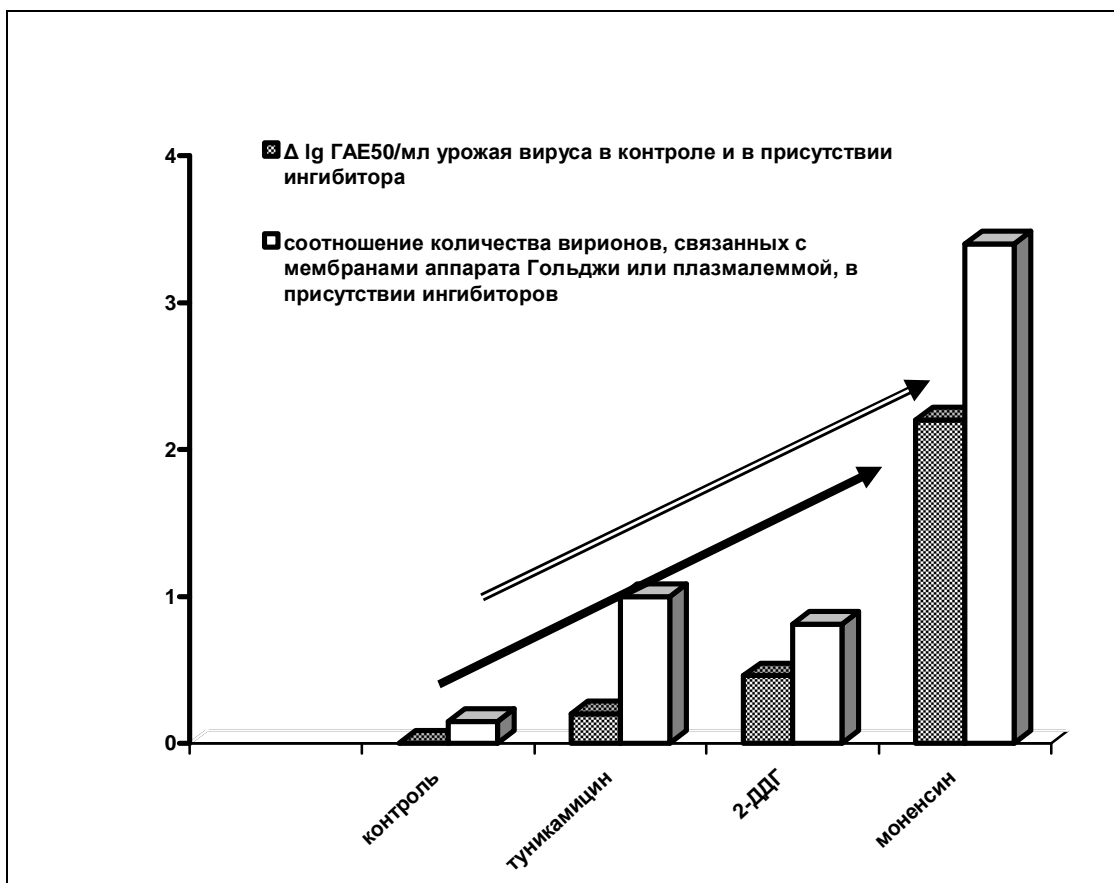


Рисунок 1. График по данным таблицы 2 на стр. 60 Сборника. Очевидно, что все три ингибитора, особенно моненсин, препятствуют выходу вирусных частиц из аппарата Гольджи на плазмалемму. Чем сильнее блок, тем больше снижение урожая вируса (светлая и черная стрелки, соответственно).

приоритетные данные ВНИИВВиМ по сероиммунотипизации изолятов вируса АЧС, их систематика по серогруппам, стандартные препараты антигенов (серотипы/изоляты) и антисывороток. Материальная суть открытия, защищенная авторским свидетельством, научно-обоснованная и логично вытекающая из всего комплекса фундаментальных исследований лаборатории биохимии (см. выше постулаты 1, 2 и 6), подтверждена в прямых иммунологических экспериментах.

ИММУНОЛОГИЯ

8. Отсутствие при АЧС вирусной нейтрализации, невозможность тестировать ответ организма на инфекцию или иммунизацию с помощью банальной реакции нейтрализации было и, может быть, остается камнем преткновения для работников с ограниченным кругозором, привыкших «искать там, где светло». Исходя из того, что известно о макрофагах как единственной спонтанно чувствительной клеточной модели для вируса, отсутствие нейтрализующего иммунитета можно было объяснить, и достаточно убедительно, умозрительным образом, а не тратить по недомыслию огромные средства, массу времени и проч. на рутинные опыты по проверке случайно надерганных «вакцинных» вариантов на поросятах по типу «выжил/пал». Тому, кто мало-мальски знаком с основами иммунологии и известно, что такое фагоцитоз, опсонизация, Fc-рецепторы и прочие атрибуты анатомии и физиологии макрофагов, давно следовало перенести все это на вирус АЧС с позиций общих представлений о тривиальном цикле вирусного развития - сразу все станет ясным. В начальной стадии исследований по АЧС, представленных в Сборнике, только С.Ф.Чевелев пытался осмыслить проблему макрофагов в этом контексте; судя по ситуации, воз и ныне там.

Публикация на эту тему поставлена первой в разделе именно по этим соображениям. Специальных экспериментов для решения вопроса не делалось, оставалось только собрать доказательства. Поэтому статья - своего рода систематическая компиляция фрагментов разных работ, соединенных для этой цели и подвергнутых метаанализу в полном соответствии с логикой доказательной медицины. Получается, что и здесь никакой мистики, все определяется структурой и физиологией макрофагов (см. выше постулаты 3 и 5).

9. На первом же, исходном этапе фундаментальных исследований по иммунологии АЧС была сформулирована главная идея - идея *асимметрии противoinфекционного иммунитета*. В самом примитивном выражении она означает, что эффекторное звено иммунного ответа развивается по двум самостоятельным ветвям - гуморальному, В-зависимому и клеточному, Т-зависимому, с разными «действующими лицами», механизмами и реакциями, автономно и не равнозначно. Если иммунная система организма, по каноническим представлениям иммунологии, распознает субстанции, несущие признаки генетической чужеродности (антигены в самом широком смысле), и реагирует на них стереотипно (антиген есть антиген!), то

реализация третьего, эффекторного звена механизмов и реакций определяется в основном патогенетической стратегией возбудителя. В этом исходные реальные анатомо-физиологические предпосылки асимметрии иммунитета (см. ниже постулат 12).

В виду изначальной недееспособности при АЧС нейтрализующей, гуморальной ветви эффекторов иммунитета начались поиски «там, где не светло». Логично, что во второй половине 1970 гг. в лабораториях биохимии и иммунологии ВНИИВВиМ в ходе безостановочных дискуссий, теоретических семинаров у Рэма Викторовича Петрова - тогдашнего кумира и лидера отечественной иммунологии, интенсивного изучения литературы, стажировок, т.е. своего рода «мозгового штурма», уже сложился соответствующий понятийный аппарат познания и «Т-клеточное» мышление, теоретические, методологические представления о биомембране, клеточном иммунитете с его эффекторами и реакциями, были получены изначальные навыки лабораторной практики*, хотя однозначных, окончательных решений многих вопросов, в том числе и методических, в мировой литературе не существовало.

* Эти «представления» достаточно подробно апробированы на научно-технических мероприятиях и освещены в научной печати в первой половине 1980 гг. Вот основные публикации:

§ Макаров В.В., Чевелев С.Ф., Коломыцев А.А. Иммунопатология при вирусных болезнях животных // Ветеринария. - 1982. - № 2. - С. 29-32.

§ Макаров В.В. Иммунология персистентных вирусных инфекций // Ветеринария. - 1983. - № 2. - С. 27-29.

§ Макаров В.В., Чевелев С.Ф. Иммунологическая депрессия при вирусных инфекциях // Ветеринария. - 1983. - № 8. - С. 25-27.

§ Макаров В.В. Мембранные антигены вирусов. В кн. «Вопр. вет. вирусол., микробиол. и эпизоотол.». Покров. - 1983. - С. 42-50.

§ Макаров В.В., Чевелев С.Ф. Вирусы как причина вторичных иммунодефицитов животных // Вопросы вирусологии. - 1984. - № 2. - С. 148-152 (на оттиски этой статьи поступило около сорока запросов, большинство из-за рубежа).

§ Макаров В.В. Гуморальный иммунитет и нейтрализация вирусов. В кн. «Вопр. вет. вирусол., микробиол. и эпизоотол.». Покров. - 1985. - С. 10-17.

§ Бакулов И.А., Макаров В.В., Коломыцев А.А. Клеточный иммунитет при вирусных болезнях свиней // Вестник с.х. науки. - 1985. - № 3. - С. 87-94.

§ Бакулов И.А., Макаров В.В. Эпизоотический процесс: теоретический аспект проблемы // Вестник с.х. науки. - 1986. - № 11. - С. 111-118.

Достаточно сказать, что в первых опытах при тестировании аллогенной рестрикции, противоклеточного действия ЦТЛ, АЗКЦ,

интерлейкина-2 и других факторов клеточного иммунитета опыты проводились сплошь «методом тыка», а количественный порядок иммунного цитолиза варьировал от единиц до тысячи процентов! [Кстати, феномен аллогенной рестрикции, механизмы иммунологического узнавания и цитотоксического действия Т-лимфоцитов, за которые Доэрти и Цинкернагель получили Нобелевскую премию 1996 года, был установлен ими в 1974 году, что хронологически соотносимо с началом работ, приведенных в Сборнике.]

10. В конце концов все, что предполагалось, было получено.

ü Доказана противоклеточная природа иммунной защиты при АЧС - не против корпускулярного вируса, а против зараженных клеток, оппозитная в данном случае опосредованной антителами нейтрализации. Главный смысл противоклеточной защиты - вирусспецифическая антигенная модуляция клеточных мембран, которая до созревания вирусного потомства делает объектом иммунологической атаки зараженную клетку, как это наглядно показано на электронной микрофотографии и подробно прокомментировано в легенде рисунка 2. Киллинг и иммунный лизис такой клетки сопровождается прерыванием вирусного развития на ранних стадиях, до экзоцитоза.

ü Установлены и количественно охарактеризованы прототипные эффекторы и реакции протективного клеточного иммунитета, определяющие устойчивость при АЧС, - цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры (атака ЦТЛ показана также на рисунке 2) и антителозависимая клеточная цитотоксичность.

ü Поставлена и последняя точка в данном цикле экспериментов по иммунологии АЧС - материальное, что называется, «в натуре» доказательство протективного антигена в форме мембранного гемадсорбирующего серотипоспецифического гликопротеина ГП 110-140 (рисунок 3) (см. постулат 2).

11. Всестороннее изучение феномена асимметрии иммунного ответа при вирусных инфекциях на оппозитных моделях - классической чуме свиней с преобладанием гуморального иммунитета и АЧС с клеточным иммунитетом, дало в качестве побочного

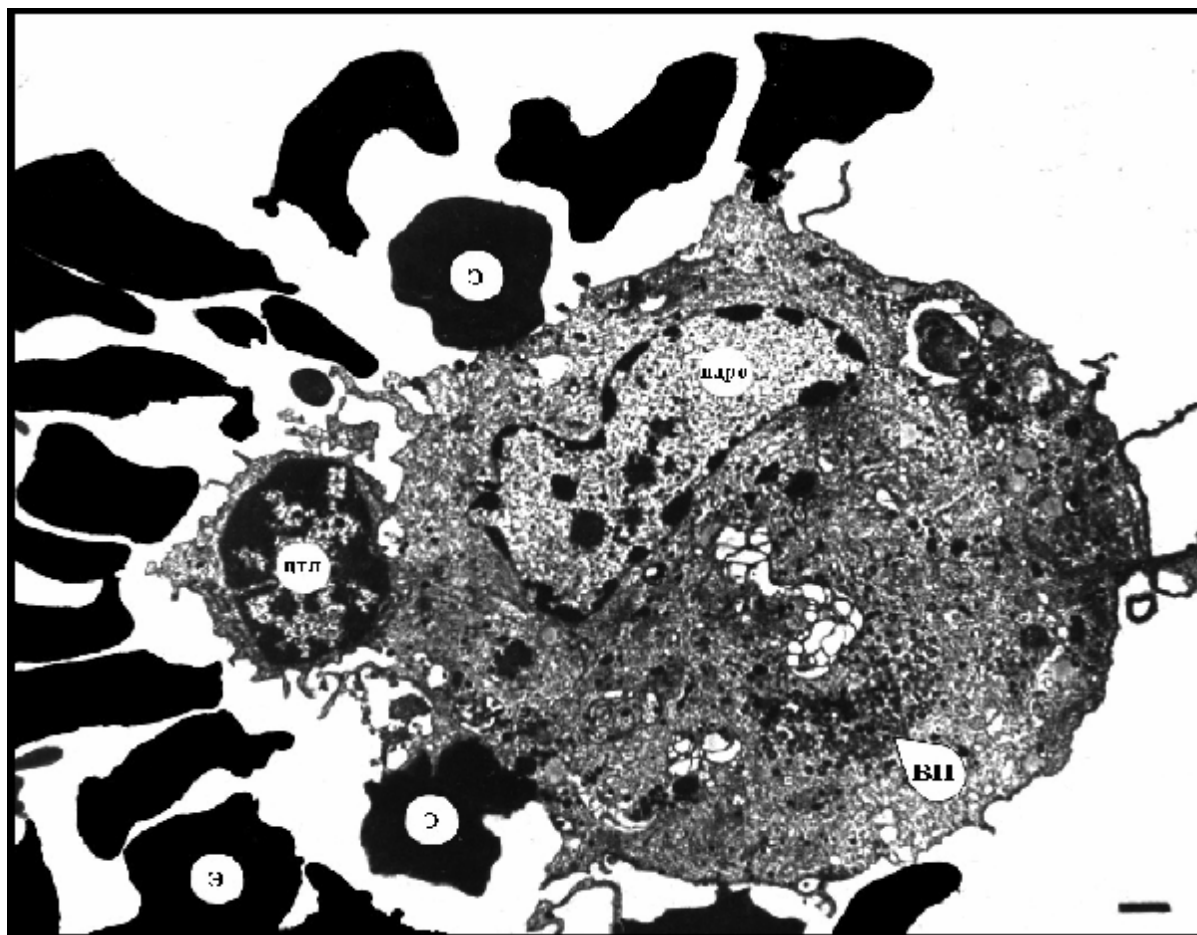


Рисунок 2. Фрагмент коллажа рисунка со стр. 30 Сборника - морфологическая картина «взаимодействия» ЦТЛ и клетки-мишени (макрофаг+вирус АЧС) в аутологичной системе под электронным микроскопом (x 10 000, ЦТЛ - цитотоксический Т-лимфоцит, Э - эритроциты в процессе гемадсорбции, ВП - виропласт). Здесь очередная редчайшая методическая удача - найдена совершенно уникальная электронно-микроскопическая проекция, ультратонкий срез прошел по максимальным диаметрам ЦТЛ-киллера и мишени. Очевидно, что типичная для размножения вируса АЧС гемадсорбция и атака ЦТЛ происходят без видимых признаков разрушения зараженной клетки, содержащей пока только виропласт, т.е. задолго до созревания вирусного потомства. Совпадение топологии и поляризации процессов киллерной атаки и гемадсорбции морфологически свидетельствует о роли гемадсорбирующего антигена в антигенной модуляции зараженной клетки и формировании ее как мишени эффекторов клеточного иммунитета.

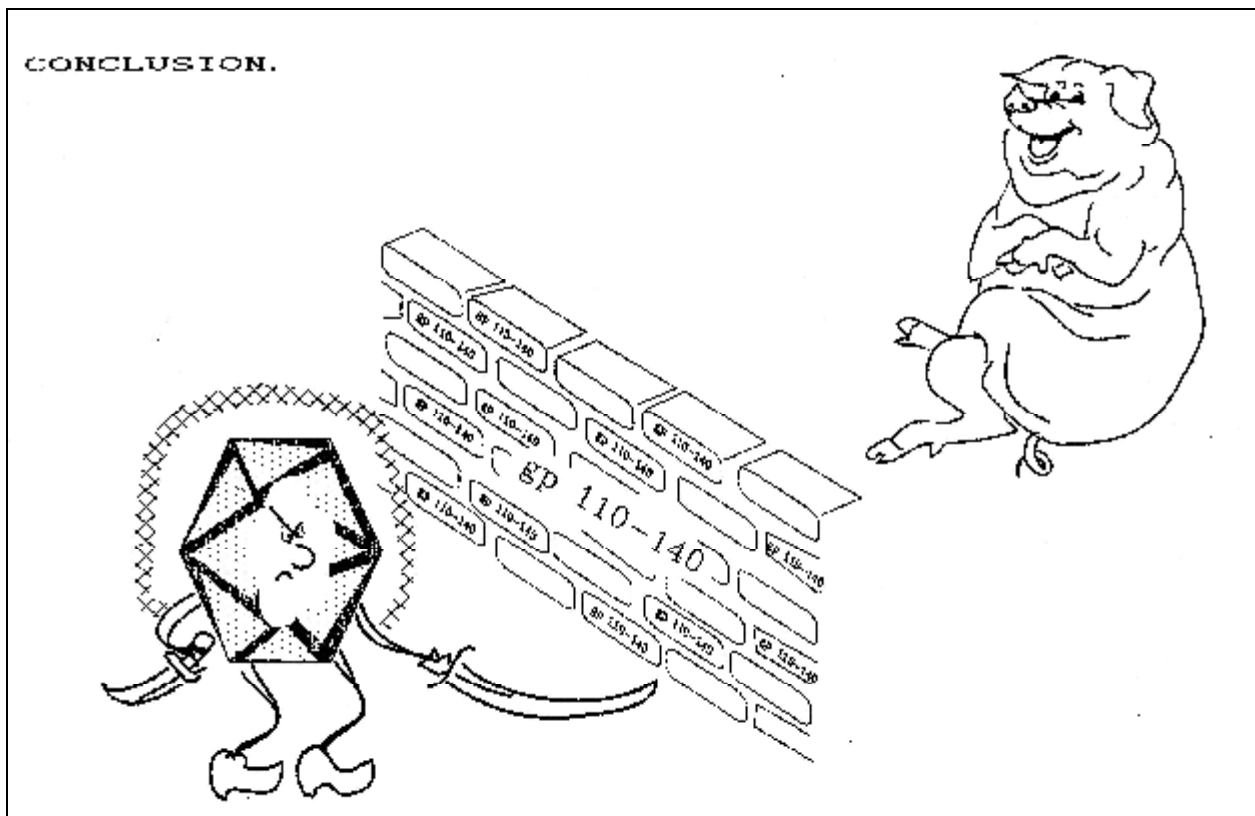


Рисунок 3. Графическая шутка-фрагмент сообщения «Immunological evaluation of virus components and approaches to protection against viral challenge for African swine fever». Third Congress of the Eur. Soc. Vet. Virol., Interlaken, Switzerland, 4-7 Sept., 1994 (Makarov V., Perzashkevich V. et al.).

результата полезную возможность впервые получить ответы на некоторые сложные вопросы иммунологической практики. Так, показана очевидная зависимость качества приобретенного иммунитета при вакцинации препаратами «реплицирующихся антигенов», т.е. живыми вакцинами, от их дозы. Дозо-зависимость эффекторов не только гуморального, но клеточного иммунитета особенно наглядна в виде трендов.

В связи с этой закономерностью установлен дозо-зависимый градиент иммунологической защиты вакцинированного организма, который практически складывается из нескольких элементов ее качества по возрастающей. (i) При низких дозах живых вакцин (точнее низком содержании в дозе «реплицирующегося антигена») и недостаточной напряженности иммунитета организм может быть защищен от летальной инфекции, но проявляет клиническую реакцию в форме неполного набора признаков (прежде всего повышения температуры). Дальнейшая градуальная последовательность возможного ответа - (ii) защита от гибели и клинической картины, но с

наличием внутренних поражений, обнаруживаемых при патоморфологическом вскрытии, (iii) при отсутствии клинической реакции и признаков на вскрытии вакцинированный организм отвечает на заражение обнаруживаемой вирусемией и сероконверсией, и, наконец, идеальный вариант при оптимальной дозировке вакцины - (iv) никакой реактогенности из первых трех возможных вариантов.

Очевидно, все результаты такой «вакцинации», кроме последнего, эпизоотологически опасны и даже могут провоцировать формирование скрытых эпизоотических ниш и проэпизоотичивание. В этом отношении особенно вредны известные ухищрения на практике с дозами вакцины против эпизоотических инфекций, например, классической чумы свиней*.

12. Результативность и теоретическая интерпретация НИР по иммунологии АЧС столь широкого фронта в отношении внутриклеточного паразитизма и протективного иммунитета, получивших признание Российского фонда фундаментальных исследований, позволяют сделать некие заключения наиболее общего и познавательного плана.

Ў Иммунная система осуществляет внутриорганизменные надзорные функции за постоянством среды независимо и автономно, начиная с саморегулирующейся популяции костно-мозговых полипотентных стволовых кроветворных клеток - предшественников «всего и вся». Она анатомически и функционально не подвержена нейро-гуморальной регуляции в обычном понимании, это своего рода спецназ. Суть ее существования - эндосимбиоз (см. постулат 9), однако в отличие от другой автономной системы мононуклеарных фагоцитов ее функции и способности, хотя бы аллогенная рестрикция, далеко не реликтовые.

Ў Иммунный надзор за гомеостазом в виде своеобразного спецназа организован и направлен прежде всего против «внутренней измены» (по остроумному выражению Р.В.Петрова) - спонтанных мутаций, которые неотвратно и закономерно происходят как ошибки репликации ДНК с частотой $1:10^4$ и приводят к возникновению

* Эти и другие практические аспекты феномена нами подробно рассмотрены в статье «Классическая чума свиней - особенности эпизоотического процесса и проблемы на современном этапе», опубликованной в журнале «Аграрная Россия», 2002, 3, 42-48 совместно с С.И.Джупиной и А.А.Коломыцевым.

злокачественных клеток с признаками генетической чужеродности и тканевой несовместимости. В свое время выдающийся отечественный иммунолог Павел Феликсович Здродовский (1963) высказал прозорливое суждение, не оцененное современниками, о том, что в организме нет специальных механизмов противoinфекционной защиты, а имеются только стереотипные физиологические механизмы соответствующего профиля. Действительно, согласно нашему обобщению (тридцатью годами позже), иммунная система располагает вполне конкретным, стереотипным и достаточно ограниченным защитным репертуаром из *пяти* эффекторных систем, *десяти* эффекторов и *четырёх* стереотипных реакций - ничего специального против инфекций. Когда в поле зрения этого надзора (т.е. в организм) попадают антигены иной, в частности, экзогенно-инфекционной природы (токсины, вирусы, бактерии), для защиты от них никаких дополнительных механизмов, кроме стереотипных, не предполагается.

Вот почему искать нужно не «там, где светло», а, берясь за пресловутые вакцины, не только что-то уметь - умение удел ремесленника, но знать то, что есть на самом деле (кстати, не так уж и много). [В этом плане господствующий до сих пор иррационализм иммунитета при АЧС - какая-то мистическая загадка!]

Иммунная система организма *per se* исключительно надежна и устойчива в функциональном отношении. По сравнению с иной соматической патологией, какой-либо массовой, «эпидемической», популяционно значимой инфекционной или неинфекционной патологии для этой системы нет, все сводится к клиническому уровню индивидуальных явлений и случаев. У животных же это вообще маловероятно. [Разумеется, сюда не относятся врожденные, онтогенетически неизбежные транзиторные состояния (у новорожденных и старых особей), а также специфические иммунотропные инфекции (прежде всего экзогенные лейкозы и системные вирусные болезни), доля которых статистически и эпидемиологически невелика. Ситуацию не следует путать и с иммунопатологией, это совсем другое, т.к. даже аутоиммунные болезни и аутоагрессия свидетельствуют не о дефиците, а о силе иммунного ответа, правда, противоположного, патологического направления (типичный пример - гипергаммаглобулинемия при алеутской болезни норок).] Чтобы убедиться в этом, достаточно сопоставить патологическую нагрузку на другие системы организма,

например, респираторный, желудочно-кишечный тракты, органы воспроизводства.

В свое время тот же П.Ф.Здродовский, живший и работавший в блокадном Ленинграде, подчеркивал, что в тех условиях, совершенно жутких с точки зрения здоровья человека, в течение трех блокадных лет никаких эпидемий не было! [Ни брюшного тифа, ни «сыпняка», косивших население Питера в не настолько страшных условиях революции и гражданской войны.] Опубликованные результаты хорошо контролируемой кампании вынужденной рутинной вакцинации детей с разными формами невропатий (синдром Дауна и др.) и банальными соматическими болезнями (респираторная и кишечная симптоматика) показывают, что никаких особенностей в данной ситуации не регистрируется. К сожалению, в ветеринарной литературе таких наблюдений нет, но на практике имеет место по сути то же самое - кто там учитывает клиническое состояние телят, поросят, цыплят, щенят в их массе!, и тем не менее в целом эпизоотии все же небезуспешно контролируются тотальной вакцинацией, несмотря на ставшее сейчас убиквитарным состояние проэпизоотичивания и персистентного инфицирования при некоторых болезнях с иммуносупрессивным потенциалом (наиболее яркие примеры - вирусная диарея и лейкоз КРС).

Û «Иммунодефициты», про которые в ветеринарии не рассуждает разве что ленивый и на которые сейчас на практике списывается все, - это сугубо умозрительная, надуманная профанация, не имеющая под собой никаких реальных оснований. Иммунодефицитные состояния животных никто не тестирует - нет тестов, да и никакой науки нет. При системных вирусных болезнях (вирусная диарея, ИРТ, КЧС, чума плотоядных) приобретенный, вторичный *иммунодефицит - клинический синдром*, возникающий только при клиническом, но не персистентном течении, явлении, статистически редком с точки зрения эпизоотической реальности. Примером истинного приобретенного иммунодефицита являются только вирусные иммунодефициты человека, кошек и КРС (это для тех, кто знает патогенез данных вирозозов). Все остальное - эффекты неблагоприятных факторов среды, первичных, пусковых причин основной патологии продуктивных животных, т.е. *факторных болезней*. Поэтому прежде всего не нужно путать иммунодефициты со снижением резистентности организма.

Û Схоластика и иррациональность значения «иммунодефицитов», слабости иммунной системы в массовой патологии любой природы,

недостаточной иммуногенности биопрепаратов и проч., с одной стороны, создают спасительный хаос в недобросовестных и малокомпетентных головах. С другой - порождают бесплодное суесловие с серьезными материальными издержками и на практике, и в науке. Ведутся массированные атаки на здравый смысл в отношении всякой липы вроде «активинов», безнадежных попыток иммуностимуляции для *a priori* негодных вакцин вплоть до добавления в препаративные формы интерлейкина или интерферона. Главный довод - не научные доказательства, их нет, а просто «помогат», как цитировал одного «дефицитного иммунолога» В.Н.Сюрин.

Никто не задумывается над иммунологическим нонсенсом - как может быть вакцина, да еще живая, «низко иммуногенной», если это действительно вакцина, а не препарат, неактивный по техническим причинам или создающий состояние персистентной инфекции и преимунии (нестерильного иммунитета)? [Все эти потуги напоминают известную ситуацию, когда американцы, после того, как их выкинули из Вьетнама, прислали голодным, но победителям, «миротворческую помощь» в виде целого лайнера таблеток от лишнего веса.]

Ў Низкая иммуногенность «вакцин» на самом деле - это низкая протективная способность эффекторного звена, зависящая не от стереотипного иммунного ответа (как сказано выше в связи с суждением П.Ф.Здродовского, т.к. иммунной системе безразлично, какой антиген распознавать и на какой реагировать), а определяемая своеобразием патогенеза и топологии патогенетических мишеней при каждой инфекции или их категориях. Простейший вариант протекции - нейтрализующий иммунитет против внеклеточных паразитов, наиболее сложна эффекторная защита от паразитов, приспособившихся к внутриклеточной персистенции, особенно в макрофагах. В данном случае речь идет не об иммуногенности вакцины (реакция на антиген безусловна), а об отсутствии условий для реализации эффекторного звена и фатальной неэффективности вакцинации в связи с этим как таковой, т.е. вакцина тут не при чем.

Ў Инфекции, при которых это положение достаточно очевидно объясняется локализацией патологического процесса, недоступной для циркулирующих эффекторов, многочисленны и ни в коем случае не являются патогенетическим исключением. Наиболее известные примеры - геморрагические лихорадки (Ласса, Эбола, и др.), микобактериозы (лепра, туберкулез), листериоз и другие инфекции с

«забарьерной» локализацией мишеней, алеутская болезнь норок, гнойно-воспалительная патология (стрептококкозы, стафилококкозы, псевдомонозы). В этом ряду и АЧС, когда специфических антител после инокуляции авирулентных вариантов сколько угодно, т.е. иммунная система работает безотказно, а иммунитета нужного качества нет - феномен, типичный для премунции (см. постулат 11).

Û Бесспорен тезис, что вакцинация как мера и средство специфической профилактики не абсолютна и не универсальна. Если нет канонических вакцин против определенных заболеваний, в том числе АЧС, то их и не будет, - никакие иммуностимуляторы не помогут там, где они не действуют; как ни подхлестывай иммунную систему, выше «своей головы она не прыгнет», и в независимых от нее процессах она бессильна. [Для наглядности уместно напомнить школьный анекдот: закон Ома не действует в цепи, если не подведено напряжение.]

ЭПИЗООТОЛОГИЯ

13. Подробный анализ эволюции африканской чумы свиней, выполненный по условиям доказательной медицины в формате систематического обзора и опубликованный двадцать лет назад, явился своего рода синтетическим итогом, квинтэссенцией фундаментальных и прикладных исследований, описанных в Сборнике. Здесь нет ничего удивительного, т.к. это и служило в конце концов целевой установкой всего комплекса НИР по вирусологии и иммунологии АЧС согласно тезису Сталибрасса - «все науки несут помол на мельницу эпизоотологии». Не требуют особого обсуждения наглядно «эпизоотологичные» результаты, касающиеся патогенетики, природы вирулентности, характеристика вирусных изолятов, которые нашли здесь как объяснительное, так и познавательное применение. В этом плане показательны по крайней мере три сформулированных принципиально новых и нетривиальных положения.

Û Во-первых, это *перманентная гетерогенность вирусных популяций* (лабораторных, эпизоотических штаммов, природных изолятов) на относительно высоком уровне на примере признака количественной гемадсорбции (в конечном итоге вирулентности). Феномен означает постоянство большого набора генотипов с нормальным распределением важнейших признаков (вирулентности) и тем самым высокого мобилизационного резерва популяционной

изменчивости с широкими возможностями направленного отбора (выбора приспособленных). Для подавляющего большинства возбудителей во всех случаях отбора (прежде всего естественного) происходит селекция на уровне предельных разведений по типу «горлышка бутылки», а эпизоотический процесс - не что иное, как эволюционные волны жизни, когда формируются новые варианты в циклах «эпизоотии → межэпизоотический период». При АЧС такого отбора нет - макрофаги (отдельные клетки и особенно клеточные популяции) поглощают и репродуцируют любые генотипы-варианты вируса без разбора, и так во всех случаях инфекционного цикла (вспышки, эпизоотии, персистенция), сохраняя внутривидовое многообразие на высоком уровне на протяжении всей естественной истории (см. постулаты 3, 4, 6) в полном соответствии с законом Харди-Вайнберга - «в отсутствие отбора частота генотипов в популяции не меняется».

Û Во-вторых, это *дивергенция вирусных популяций* в течение естественных процессов возникновения и распространения АЧС за счет дрейфа генов и флуктуации генотипов в пределах нормального распределения со сменой доминирующих составляющих при сохранении высокой гетерогенности. Вследствие этого формируются локальные популяции-изоляты, которые могут сохранять топологические и хронологические характеристики. Отсюда - множество самостоятельных изолятов и смесей в колыбели естественно-исторического происхождения АЧС (Юго-восточная Африка) и географические дивергенты (серотипы, генотипы) в Анголе (I серотип), Конго (II серотип), Европейских странах (I и IV серотипы), Южной Америке, Грузии (II генотип) и т.д.

Û В третьих, важная, если не критическая роль *летальности в природном циклах* и *убоя в антропоургических циклах* в качестве факторов естественного или непреднамеренного искусственного отбора, соответственно, в эволюции и реальной эпизоотологии АЧС в целом. Нормально распределенные по вирулентности компоненты популяции вируса в каждом элементарном акте эпизоотического процесса (эпизоотической цепи голомиантного типа), из одного источника инфекции сразу формируют весь спектр типов течения АЧС - острых, подострых, хронических, персистентных. Упомянутые факторы отбора «удаляют» из циркуляции, разумеется, наиболее очевидные, вирулентные составляющие при сохранении возбудителя *per se*, в разной степени замаскированного скрытыми формами

инфекции, но за счет той же высокой гетерогенности всегда готового к эпизоотической реверсии. Этим объясняется эффективность и обосновывается безальтернативность радикальной политики в борьбе с АЧС (стемпинг аут в неэндемичных случаях и/или депопуляция при эндемиях) с избыточной широтой мероприятия, по принципу абластики при хирургическом удалении опухолей, что должно гарантировать искоренение инфекции всех типов течения.

14. Систематический обзор показал, насколько малоизученной остается АЧС в реальностях ее проявления с точки зрения современного эпизоотологического исследования и доказательной эпизоотологии - дескриптивной, аналитической, количественной. Очень мало детальных эпизоотологических наблюдений и обследований, не охарактеризованы как полагается, методами эпизоотологического аналитического исследования («случай-контроль», когортное исследование, анализ «ущерб-прибыль») факторы эпизоотического риска, групповая и/или популяционная статистика и динамика отдельных, конкретных вспышек и эпизоотий, их связь с локальными условиями и эпизоотологические паттерны, нет научной, количественной оценки конкретных механизмов трансмиссии - заноса «извне», диффузии инфекции (перезаражения) внутри стада, выноса «изнутри» и распространения между стадами (хозяйствами), мало объективных данных относительно роли членистоногих переносчиков, эпизоотического потенциала диких свиней (кабанов), особенностей их ветеринарной биологии, эпизоотологии и даже популяционной динамики, и т.д. Поэтому невозможно переоценить пусть даже столь небольшой мировой эпизоотологический опыт, полученный (i) в традиционных африканских нозоареалах, где несистематическая борьба с АЧС пассивными мерами сопровождается переменными успехами, (ii) в эндемичной зоне Испании и Португалии в ходе продолжительного, растянувшегося на десятки лет контроля АЧС с помощью паллиативных мероприятий (мониторинга), (iii) в развитых странах (Куба, Бразилия, Доминиканская Республика и др.) в случаях возникновения спонтанных эмерджентных вспышек и эпизоотий и успешного их искоренения активными радикальными мерами (стемпинг аут, депопуляция). Здесь чрезвычайно важны по крайней мере три источника объективных сведений, без которых бессмысленны попытки спекуляций, - бесспорная, доказательная

эпизоотологическая фактология, экономика и безальтернативная результативность радикальной политики как стандарта искоренения АЧС.

15. Начальный этап новейшей естественной истории АЧС, до конца 20 века, характеризовали увенчавшаяся наконец-то оздоровлением сорокалетняя кампания по контролю эндемии с вовлечением диких свиней на Иберийском полуострове (Испания и Португалия) и отсутствие заболеваемости в других регионах мира, кроме традиционных нозоареалов Субсахарной Африки (исключение составляет о.Сардиния, см. ниже постулат 23). Однако эти «успехи» оказались мнимыми и временными, т.к. АЧС в очередной раз показала свое непредсказуемое и неисчерпаемое коварство, совершив в 2007 году «прыжок» через тысячи километров в неожиданном и крайне неприятном для РФ направлении. По мнению компетентных международных организаций, вместе с заносом и распространением блютанга 8 серотипа в Западную Европу в 2006 году это наиболее тревожные события даже в глобальном ретроспекте всей истории инфекционных болезней, включая ящурные пандемии.

16. Новейшая история АЧС, вслед за ее эмерджентностью в Грузии и тем, что происходит после (об этом в отдельном разделе, см. ниже), помимо традиционных элементов эпизоотологии (заболеваемость, смертность, потери, запреты, административные издержки и т.п.), породила по крайней мере две новые и неожиданные проблемы, к которым, видимо, не готова отечественная ветеринарная наука и практика как в техническом, так и ментальном отношении.

ü Во-первых, это *квазидиагностика*, означающая не просто неправильный, ложный или отложенный диагноз, а всю «совокупность» отягченных последствий принятия (или непринятия) профессиональных, административных и т.п. решений в отношении другой, как правило, менее опасной инфекции. Свежие примеры в связи с этим в настоящем Сборнике - синдром постотъемного мультисистемного истощения вместо АЧС в Грузии, новая «высоко лихорадочная болезнь свиней» вместо высокопатогенной формы РРСС в Китае, КЧС вместо АЧС в Республике Маврикий.

ü Во-вторых, *микст-эпизоотии* или проэпизоотичивание с замаскированным «участием» АЧС или других трансграничных инфекций, возникновение и распространение которых не лишены

реальных оснований. Последнее ставит вопрос о серьезном пересмотре требований к диагностике - обязательности тотального тестирования на АЧС и другие опасные инфекции во всех сомнительных и недиагностируемых случаях, интенсивном серомониторинге, ретроспективной диагностике максимальной хронологической глубины, при необходимости - анализе и ревизии серум-банков.

17. На основании публикаций и опыта работы по эпизоотологии АЧС формулируются также некоторые выводы наиболее общего порядка, имеющие научную и практическую актуальность и перспективы в новейшей естественной истории заразных болезней. Вкратце это:

- § очевидность радикальных изменений тривиальных эпизоотических процессов, определяющих формирование заболеваемости;
- § факторы социально-хозяйственного порядка и синэргизирующая деятельность человека как ведущие причины возникновения, распространения, эмерджентности, эндемичности болезней;
- § «человеческий фактор» как основная движущая сила эпизоотических процессов (что особенно наглядно в ситуации с АЧС в Грузии и южном регионе РФ);
- § необходимость радикального пересмотра догматов эпизоотологии и исключения из оборота схоластики «эпизоотических цепей» и «механизмов передачи инфекции».

АФРИКАНСКАЯ ЧУМА СВИНЕЙ В КАВКАЗСКОМ РЕГИОНЕ

18. Публикации, приведенные в этом разделе Сборника, основаны на официальном *on line* материале мировых баз данных по эпидемиологии (ProMED, WANID, EMPRES и др.) и имеют скорее констатирующий, чем аналитический характер. Положение, которое сложилось за период эмерджентного неблагополучия в 2007-2009 гг., применительно к таким случаям и комбинации современной ветеринарной службы РФ «федерально-регионального» формата

характерно, предсказуемо и неудивительно. Все, что касается текущей эпизоотической обстановки как в Грузии, так и в регионах, которые Грузия, по соседски, «наградила» АЧС, достаточно ясно и банально - причины, масштабы бедствия, ущерб, научно-практическая беспомощность, безуспешность предпринимаемых попыток что-либо сделать (см. постулаты 17 и ниже 19).

Следует лишь отметить, что за это время определился некий нетривиальный, но, возможно, критический фактор, - приоритетное значение в борьбе с АЧС ужесточенных радикальных мер по пресечению распространения инфекции *«изнутри»*, за пределы неблагополучных пунктов, перед заносом *«извне»*. Это как раз тот ключевой момент, который никак не хотят (или не могут) понять работники обеих ветвей ветеринарной власти, федерального и регионального уровня. Вся деятельность концентрируется на предупреждениях, обращениях, призывах к несчастным владельцам свиней о недопущении заноса АЧС *«извне»* с плохо скрываемым намерением переложить всю вину за особо опасную заболеваемость на категорию некомпетентных в данном случае *«действующих лиц»* под предлогом *«а мы вам говорили»*. [Например, о тысяче *«предупреждений»* как о достижении за год поведал Донской сельхознадзор - совсем как с приснопамятными тысячами китайских последних предупреждений. Здесь прямая аналогия с пожарами текущим летом: говорили все, мер никаких, а в итоге - отвечайте сами погорельцы. Дело доходит до полного абсурда типа *«ФСБ усилить контроль за ГИБДД»* (!?) (сейчас, видимо, это новые формы противоэпизоотических мероприятий в борьбе с конвенционными болезнями), а упомянутый сельхознадзор показателем своей работы за 2009 год посчитал выписку штрафов на сумму аж в 300 тысяч рублей с небольшим, что в пересчете составляет примерно по рублю на свинью (и это там, где нужен трибунал).] В то же время распространение *«изнутри»*, количество неблагополучных пунктов, интенсивность эпизоотического процесса и в целом напряженность эпизоотической обстановки неуклонно возрастают (см. постулат 20).

19. На всем случившемся безусловно отрицательно сказываются нескончаемые административные ухищрения и тяжелые свары в ведомствах, ответственных за ветеринарию в стране, по части перетасовки властной компетенции - функций, полномочий, ответственности и проч., в полном соответствии со старым надежным

принципом «искать не выход из положения, а кто виноват» (судя по последним событиям с Департаментом ветеринарии Минсельхоза России, здесь уже уместны слова дедушки Крылова: «А вы, друзья, как не садитесь...»). [В этом контексте обращает на себя внимание положительный пример прогрессирующего ведомства Г.Г.Онищенко, нередко противопоставляемого ветеринарному надзору, которое за последние годы прибрало к своим рукам ряд важных участков работы, успешно выходит из угрожаемых ситуаций по эмерджентным зоонозам (атипичной пневмонии, птичьему, свиному гриппу) и «выбивает» под эти проблемы хорошее бюджетное финансирование, превращается в известной степени в политическую силу, и т.д.]

20. События первой половины 2010 года полностью подтверждают изложенное (см. постулаты 18 и 19). При отсутствии официальных сообщений из Грузии, где, по некоторым данным, свиней почти не осталось, до сентября текущего года в кавказском регионе возникло 70 вспышек АЧС – 50 среди домашних свиней и 20 среди кабанов; три вспышки зарегистрированы в Армении (домашние и дикие свиньи), все остальное в РФ, по всему южному фронту эпизоотии. Совершенно непостижимое положение сложилось в Ростовской области (29 вспышек), ареал инфекции неотвратимо расширяется - в зону неблагополучия вовлечены Волгоградская (6 вспышек в июле-августе) и Астраханская (12 вспышек в августе) области. Суммарные характеристики обстановки представлены графически на рисунках 4, 5 и в формате WANID в таблице.

21. Серьезной эпизоотологической проблемой оказалось все, что связано дикими кабанями. Несмотря на ограниченность научных публикаций, тем не менее удастся составить достаточное представление о реалиях ветеринарной биологии этих животных с полезными эпизоотологическими выкладками. Гораздо лучше обстоит дело с эпизоотологическим мониторингом актуальных инфекций животных и человека; во многих странах Западной Европы ведутся интенсивные исследования в этом направлении, и согласно имеющимся данным, эпизоотическая ситуация среди кабанов в масштабе всего европейского континента весьма настораживающая.

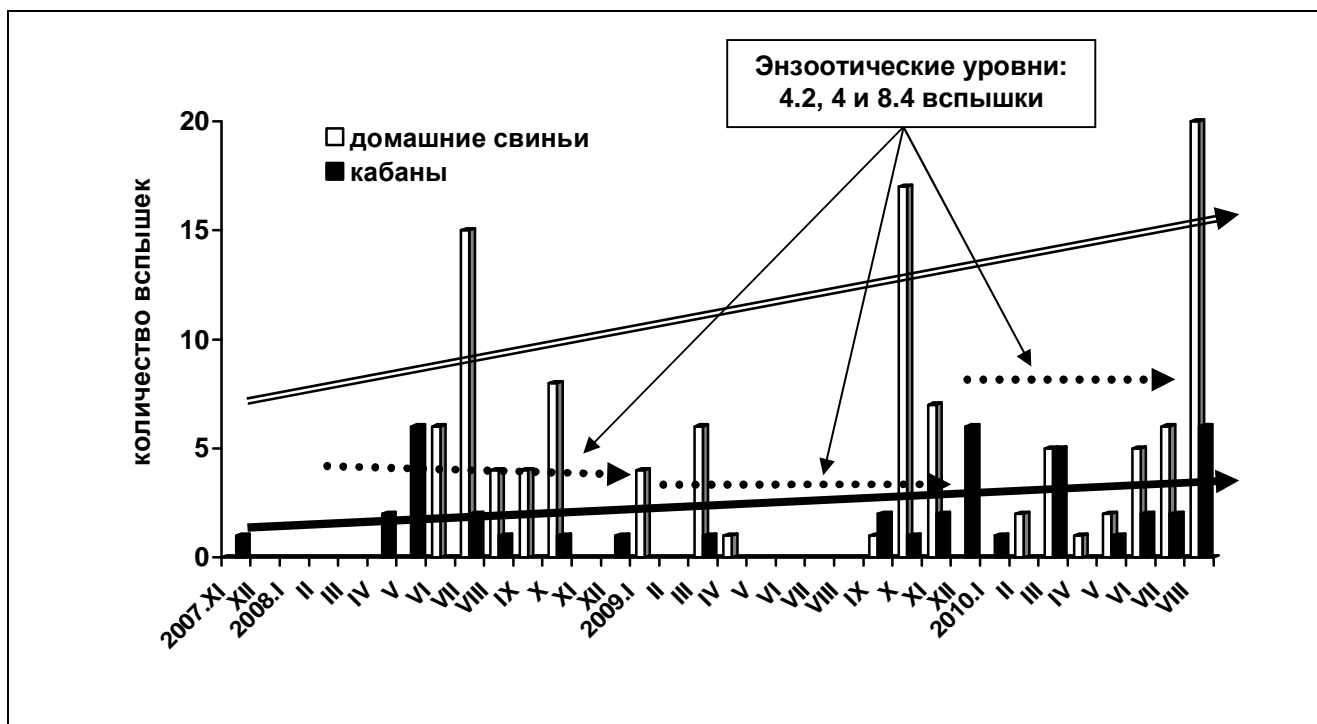


Рисунок 4. Хронологическое продолжение рисунка 2 на стр. 214 Сборника - регистрация вспышек АЧС среди домашних и диких свиней в южном регионе РФ до сентября 2010 гг. Количество, линейные тренды и годовые энзоотические уровни указывают на неуклонный рост напряженности эпизоотической ситуации.

22. В связи с вовлечением диких кабанов в текущий эпизоотический процесс в южном регионе РФ выделяется несколько аспектов.

До сих пор в отечественной ветеринарной науке не ведется сколько-нибудь серьезной работы и почти нет результатов по инфекционной патологии этих широко распространенных, экологически и социально значимых животных [за исключением фрагментарных данных по КЧС А.А.Коломыцева (1994, 1998) и А.Т.Шикова (1994), РРСС С.А.Кукушкина (2009)]. Тем более, практически ничего не ясно в отношении АЧС среди кабанов аутохтонных популяций юга РФ (см. постулат 14), кроме регистрации спонтанной заболеваемости и падежа. [С позиций элементарной логики это непростительное упущение тех, кто занимается сейчас проблемой, т.к. возможности такого экологического эксперимента по эпизоотологии АЧС могут и не повториться (см. следующий постулат 23).]

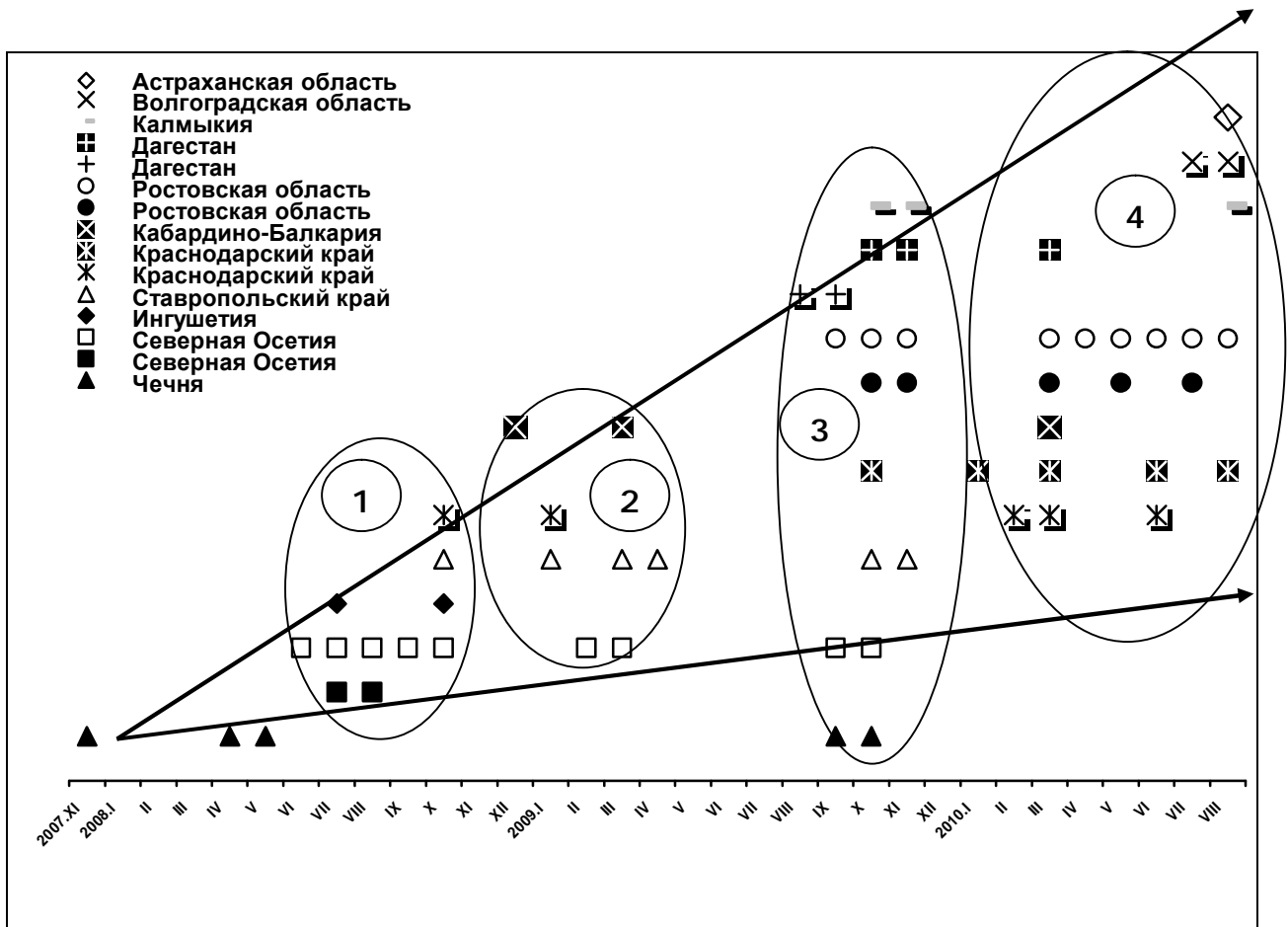


Рисунок 5. Хронологическое продолжение рисунка 3 на стр. 215 Сборника - региональной динамики эпизоотии АЧС на юге РФ в 2007-2010 гг. (светлые символы - домашние свиньи, черные - кабаны). По сравнению с кластеризацией в предыдущем периоде (1, 2, 3) в 2010 г. наблюдается непрерывность эпизоотического процесса и «веерный» характер распространения очаговости с вовлечением новых территорий (4).

ü Для обсуждения проблемы с очевидной практической пользой интерпретируются и экстраполируются на ситуацию фундаментальные и аналитические результаты, изложенные в Сборнике, прежде всего относительно общей характеристики паразитарной системы АЧС и патогенетических механизмов ее саморегуляции (см. постулаты 6 и 13).

Таблица. Систематизированные показатели количественной эпизоотологии АЧС в наиболее неблагополучных регионах юга РФ в январе-августе 2010 г. (данные WAHID). Обращает на себя внимание факт далеко не полной ликвидации экспозированных свиней в эпизоотических очагах (последний столбец).

Области, край	Вспышек всего / среди домашних свиней / кабанов	АЧС среди домашних свиней									
		Количественные данные (поголовье)						Индексы (%)			
		Экспозировано	Заболело	Потери				Заболеемость*	Смертности**	Летальности	Потерь***
				Пало	Уничтожено	Убито	Всего				
Ростовская	29 / 24 / 5	28500	450	320	4300	4400	9020	1.6	1.1	71	32
Краснодарский	12 / 5 / 7	5300	94	83	4400	300	4783	1.8	1.6	88	90
Волгоградская	6 / 6 / 6	1200	36	36	790	-	826	3	3	100	69
Всего в РФ	67 / 49 / 18	37500	1000	450	9650	4700	14800	2.7	1.2	45	40

*в данном случае показатель регистрируемого распространения болезни в популяции риска (экспозированных, или подозреваемых в заражении животных), выражаемый отношением числа заболевших к ее общей численности.

** показатель тяжести влияния болезни на популяцию животных, выражаемый отношением числа павших к численности популяции риска. Одновременно это может косвенно свидетельствовать об экстренности принимаемых мер.

*** показатель потерь, выражаемый отношением общего числа павших, уничтоженных и убитых к экспозированным, также косвенное свидетельство полноты реализации политики стемпинг аут.

Û Здесь оказываются весьма полезными в качестве научных и дискуссионных ориентиров все имеющиеся сведения по диким африканским свиньям как фактический материал по феномену природной очаговости АЧС *per se*. [Следует отметить, что до последнего времени в зарубежной науке - эпидемиологии, ветеринарии, экологии и т.п. учение Е.Н.Павловского о природной очаговости болезней как экологически реальном явлении биосферы не признано и не упоминается в качестве научного понятия вообще.]

Û Несмотря на явные свидетельства и объективные предпосылки формирования самостоятельного природного цикла АЧС на юге РФ, окончательное суждение может быть принято только при установлении самого главного критерия феномена - природных

очагов как его материальных элементов в пространстве, времени, типологии в полном соответствии со всеми канонами учения Е.Н.Павловского. АЧС на юге РФ - однозначно пока только зооэриоз. Безосновательное, фамильярное «затаскивание» научного понятия в данном случае профанирует саму идею природной очаговости.

Тем не менее, даже на основании скудной и, возможно, не совсем истинной официальной статистики для изучения процессов возникновения и распространения АЧС в популяциях диких кабанов на территории южных регионов РФ удастся адаптировать применение современного научного инструментария в виде математической «супер-модели» и компьютерной программы.

23. В изложенном контексте представляют несомненный научный и познавательный интерес опубликованные недавно подробные данные эпизоотологического надзора при АЧС на о.Сардиния (<http://ec.europa.eu/food>). Это своеобразная модель ограниченной энзоотии с вовлечением диких свиней на внеафриканской территории, дающая впервые необходимое базовое представление о характере эпизоотического проявления инфекции у кабанов и деталях локального развития феномена природной очаговости (см. постулат 14). Вот ориентировочные параметры ситуации.

§ Площадь острова 24 тысячи км², 377 населенных пунктов, общее поголовье домашних свиней 250 000, средняя плотность популяции 11 гол/км².

§ Количество свиней в стаде от 5 до 60 голов, в среднем 14, содержатся на 17 500 фермах.

§ Плотность ферма/населенный пункт от 3 до 504, в среднем 46.4.

§ Более 90% ферм ведут экстенсивное подворное семейное хозяйство с содержанием свиней на свободном выпасе.

§ АЧС занесена на юг острова в 1978 году.

§ Основные факторы эпизоотического риска очевидно универсальны для АЧС (по нисходящей):

▫ подворный тип свиноводства (эпизоотическая кластеризация), для которого характерны игнорирование мер биобезопасности, отсутствие какой-либо упорядоченности, идентификации животных, их бесконтрольные перемещения, контакты со свиньями других ферм и дикими свиньями;

- транспортировка свиней между фермами (важнейший фактор распространения «изнутри»);
- преимущественно свободное содержание свиней (free-ranging), вследствие которого первичным источником возникновения и территориального распространения инфекции повсеместно были домашние свиньи.

§ План эрадикации болезни был принят к действию в 1993 году. Эпизоотическая ситуация после этого за 16 лет графически охарактеризована на рисунке 6.



Рисунок 6. Многолетняя динамика вспышек АЧС на о.Сардиния.

- § За 1993-2009 гг. возникли 963 вспышки инфекции на площади 7.8 тысячи км² (32% общей территории) в 105 населенных пунктах (28%), более одной вспышки - в 26 (7%).
- § В 2008 году при исследовании 292 проб, полученных на бойнях от свиней с 237 ферм из 5 населенных пунктов, 9 оказались серопозитивными (3%, от 2 до 5%, 7 - в зоне риска).
- § Общая численность кабанов на территории острова 75 000 голов, средняя плотность населения - 3 гол/км², ареал обитания - 7.5 тысяч км², популяционная плотность в ареале - 10 гол/км², в зоне эпизоотического риска - 35 000 голов, плотность - 4.5 гол/км².
- § В период охотничьих сезонов 2000-09 гг. при исследовании материала от кабанов в ходе осуществляемого надзора за АЧС обнаруженная серопревалентность составила 2.8% (от 0.4 до 20%, всего 17500 проб, 487 серопозитивных), трижды в 25 пробах выделен вирус, в 22 - в 2007-08 гг. Графически полученные данные выражены на рисунке 7.



Рисунок 7. Результаты многолетнего мониторинга АЧС среди кабанов на о.Сардиния: объемы исследований, серопревалентность, выделение вируса (данные комасштабированы).

§ В контексте эмерджентного распространения АЧС на юге РФ, в числе прочих модельных признаков энзоотии и результатов территориального эпизоотического надзора на о.Сардиния, представляют сравнительный интерес следующие частные моменты:

- эпизоотическая обстановка в целом, эмерджентные пики регистрируемой заболеваемости в 1995 г. (145 вспышек) и 2005 г. (247 вспышек, в среднем по две на каждые три населенных пункта!), продолжающиеся вспышки в 2010 г. очевидно свидетельствуют о паллиативном содержании плана эрадикации и его неэффективности;
- об этом же свидетельствует серопревалентность среди убойных домашних свиней как показатель проэпизоотичивания, близкий по уровню к таковому в период энзоотии в Иберийском регионе среди свиней из благополучных хозяйств или убойных (0.75-5.7%);
- хронологически непрерывная превалентность маркеров инфекции у кабанов (серопозитивность и находки вируса) в течение последнего десятилетия аналогично указывает на проэпизоотичивание уже в природных условиях;
- вместе с тем ничтожно низкий уровень показателей среди кабанов по сравнению с превалентностью у диких свиней в сложившихся природных очагах Африки (>80%) делает реальность

самостоятельных природных циклов АЧС на о.Сардиния маловероятной;

▫ несмотря на ни чем не ограничиваемые контакты с домашними свиньями, кабаны в качестве резервуара и источника инфекции имели и имеют вторичное значение;

▫ тем не менее рост интенсивности мониторинга инфекции среди кабанов в последние четыре года (почти в 10 раз) принят одним из направлений интенсификации плана эрадикации и означает признание нозогенного потенциала природных циклов АЧС фактором высокого эпизоотического риска.

24. Как и по материалам предыдущих разделов, относительно ситуации в кавказском регионе складываются пока скорее впечатления, чем выводы.

Û Вместе с эмерджентностью многочисленных инфекций, занесенных, распространившихся, укоренившихся на территории РФ на рубеже веков и за последние годы (в их числе трансграничные птичий грипп, блютанг, РРСС), прогрессирующая напряженность обстановки по АЧС свидетельствует о хронической неудовлетворительности противоэпизоотической защиты страны как составляющей ветеринарной службы. Вероятно, этому способствуют такие общеизвестные явления ветеринарного двоевластия текущего момента, как административный снобизм, авторитарный стиль, пренебрежение и нигилизм в отношении широкой научной общественности.

Û За «перетягиванием каната» между ветвями ветеринарной власти время для радикальной, единственно эффективной борьбы с АЧС явно упущено. В советский период, при единой, централизованно упорядоченной вертикали управления ветеринарным делом в стране от сельхозотделов ЦК КПСС и Совета Министров Союза через Главное управление ветеринарии МСХ СССР до республиканских, областных управлений и отделов и ниже, подобная проблема не меньшего масштаба была успешно и полностью решена в течение двух месяцев. Причем все было сделано за счет обыденных для того времени и единственно логичных мер ментального и практического порядка - государственного подхода, принятия взвешенных, объективных решений, строгой ответственности, четкой, обязательной исполнительности и контроля, мобилизации всех необходимых ресурсов, сил и средств как

ветеринарного, так и неветеринарного назначения, и т.п. при ведущей роли ветеринарной науки.

Ў Прогнозы - дело крайне неблагоприятное в принципе, и в данном случае это более чем очевидно. И все же, без особых амбиций, можно предположить возможные пути дальнейшего разрешения сложившейся ситуации, которые группируются в три стандартных сценария (см. постулат 14).

§ В существующем положении (см. постулат 20) эффективное искоренение АЧС могло бы быть достигнуто только с помощью активного эпизоотологического надзора и политики депопуляции на территории обоих неблагополучных федеральных округов юга РФ. Не стемпинг аут, т.е. подворное уничтожение свиней в эпизоотических очагах, приемлемый только на неэндемичных территориях при первичных, единичных или малочисленных локальных вспышках, а тотальная ликвидация всего поголовья домашних и диких свиней, единственно радикальная в случае состоявшейся трехлетней эндемии. Таким образом, несмотря на масштабы мероприятий с охватом целых государств, сотни тысяч и миллионы вовлекаемых в них свиней, было предотвращено распространение АЧС при возникновении эмерджентных вспышек на Кубе (1971), Мальте (1978), Гаити (1978-79), оздоровлены от КЧС Бельгия и Голландия (1997-2000). Тем не менее, с учетом известных обстоятельств административного, социального порядка, ментальности населения в настоящее время на юге РФ этот сценарий практически нереален.

§ Противоположный по смыслу и содержанию вариант может заключаться в том, чтобы предоставить эпизоотической ситуации «свободное развитие» в существующих территориальных пределах неблагополучия в качестве индигенной энзоотии без особых вмешательств, так, как это делается в экзотических африканских нозоареалах. В течение трех-пяти лет, рано или поздно обстановка сама собой разрешится, как в Бразилии (1978-1983): либо неблагополучие самоликвидируется на «мелкотоварном», бытовом уровне, т.е. АЧС искоренят сами частные собственники-свиноводы и население, когда реальная жизнь банальным, рыночным способом, через семейный бюджет убедит их в экономической и социально-хозяйственной неизбежности соблюдения жестких противоэпизоотических требований, либо властными структурами на региональном уровне ситуация будет всерьез воспринята как

социальная биокатастрофа и осуществлена радикальная борьба с АЧС на уровне важных государственных проблем продовольственной безопасности (вплоть до первого сценария). [Разумеется, речь не идет об отмене защиты прилегающих территорий и других регионов страны от заноса АЧС, уже имеющего примеры в текущей обстановке, а только о своего рода блокаде.] Развитие событий по этому сценарию в существующих на юге РФ социальных, национальных и т.п. условиях наиболее рационально.

§ Третий сценарий - то, что делается сейчас, т.е. и не первое, и не второе. Паллиативы, мониторинг вместо надзора, полумеры, компромиссы и т.п. как всегда наименее результативны. Судя по данным регистрируемой эпизоотологической статистики (см. таблицу в постулате 20), из радикального контроля выпадает (не попадает под стемпинг аут, а, следовательно, так или иначе расходится по потребительским цепям с непредсказуемыми последствиями, и т.д.) более половины неблагополучного поголовья, а это многие тысячи свиней и масса продукции. Именно таким образом энзоотия в домашнем свиноводстве и природная очаговость могут растянуться на десятки лет, как в Иберийском регионе или на о. Сардиния (см. постулат 23).

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

25. И тем не менее обоснованно напрашивается вполне оптимистичный вывод, что АЧС из малоизвестного объекта инфекционной патологии переходит в разряд основательно исследованных заболеваний, даже по сравнению с наиболее изучаемыми и публикуемыми ящуром, болезнями Ауески и Ньюкасла, гриппом, бешенством. Получены ответы на запутанные, нетривиальные вопросы вирусологии и иммунологии (особенно), многое стало понятно и объяснимо в эпизоотологии. Безусловно, это большая научная заслуга и приоритет прежней, «золотой эры» ВНИИВВиМ, лучшее, что было сделано в фундаментальном плане. Поэтому всем, кто поработал тогда с вирусом АЧС, образно говоря, можно засчитывать «год за три».

Еще раз следует подчеркнуть, что результативность была несомненно predetermined «мозговым штурмом», обеспечившим исходный дизайн НИР, прежде всего диалектически правильную, четкую формулировку вопросов и методологический аппарат получения конкретных ответов на уровне феноменологии, чего оказалось вполне достаточно, без лишнего «копания» в деталях и молекулярной зауми (в частности, критическая роль макрофагов, гемадсорбция, вирулентность, гетерогенность и полиморфизм вирусной популяции, отсутствие нейтрализации вируса и иммунологический приоритет противоклеточной защиты, вирусные гликопротеины и материализованный серотипоспецифический протективный антиген). Характеристика вирусиндуцированного апоптоза, выяснение причин ненейтрализуемости вируса, обобщенный иммунологический алгоритм оценки протективного потенциала вирусных компонентов - научный эталон логики доказательной медицины в постановке вопроса и его метааналитическом компилятивном решении.

Другой компонент успеха - исключительный энтузиазм, высокая эрудиция, экспериментальное творчество, интеллект исполнителей, своего рода научный кураж, когда раньше девяти вечера из лаборатории уходить было не принято, а руководящим принципом, по музыкальной терминологии, была неограниченная научно-методическая импровизация, гармонично организованная рамками заданной темы. Вопреки тому, что никакой научной заинтересованности и тем более поддержки со стороны консервативного руководства и тех, кто постарше, в течение двадцати лет не было вовсе, если не наоборот - безразличие, непонимание и даже попытки мешать. Уж слишком ярко все выглядело и кололо глаза по сравнению с работами «на уровне поросенка» и измерением результатов типа «выжил/пал». [Уникальным исключением был только Василий Иванович Попов, заведующий лабораторией иммунологии, который, будучи занятым «под завязку» своей вакциной ЛК-ВНИИВВиМ, отпустил большую часть лаборатории в свободный поиск.] В целом отношение официоза к этой работе строилось по остаточному принципу, а первые защиты диссертаций проходили нередко с зашатавшимся критиканством, в крайне недоброжелательной атмосфере. Успокаивало то, что это закономерно: обскурантизм в науке - своего рода «антистандарт», поиск всегда кем-то воспринимается как нечто второстепенное, под лозунгом «нам

некогда ходить по библиотекам - работать надо». Но недаром говорится в евангельских заповедях: «блаженны гонимые за правду» (Мат. 5, 10).

26. Сформировались определенные теоретические, научные и материалистические предпосылки для окончательного выбора позиций по наиболее общим прикладным направлениям проблемы АЧС - борьбе (противоэпизоотические мероприятия) и профилактике (профилактическая вакцинация, правильнее активная специфическая профилактика). Отечественный, мировой опыт, подкрепленный фундаментальными научными объяснениями, однозначен - строгие радикальные меры при искоренении АЧС (стемпинг аут при первичных вспышках в неэндемичных ситуациях и депопуляция в случае эндемии) безальтернативны и служат противоэпизоотическим стандартом. Всевозможные ухищрения, «обсуждения», «мнения», варианты и т.п. чрезвычайно опасны как практически, так и ментально. [Все неурядицы продолжающегося неблагополучия на юге РФ - из-за несоблюдения этого стандарта, принятого в мировой практике, и неспособности тем самым гарантированно пресечь распространение инфекции «изнутри». Для руководства и тренинга практических специалистов существует основательное пособие ФАО *Manual on procedures or diseases eradication by stamping out*, которое давно применяется в учебном процессе кафедры ветеринарной патологии РУДН в переводе, подготовленном студентами и преподавателями.]

Пока сложнее обстоит дело со специфической профилактикой, хотя и здесь многое ясно. Причины заблуждений и фатальной неэффективности вакцинации против АЧС сводятся к незнанию или игнорированию все той же роли макрофагов и неизбежной гетерогенности вирусной популяции (см. постулаты 3, 6, 13). Отселекционировать чистые, стабильные вакцинные варианты вируса АЧС (как пастеровский вирус-фикс бешенства, фиксированные лапинизированные штаммы ЛК вируса КЧС, ЛТ вируса чумы КРС, прошедшие тысячи модифицирующих пассажей в гетерологичных системах) технически невозможно. Во-первых, авирулентные в лаборатории варианты (которых наделано немало, см. статьи первого раздела Сборника), будучи получены пассированием в культурах единственных спонтанно чувствительных к вирусу гомологичных клеток КМС или лейкоцитов свиней, к тому же патогенетических мишенях *in vivo*, ревертируют, восстанавливая вирулентность; в этом

при первых же попытках, в самом начале 1960 гг. в Испании убедились такие авторитеты, как Sanches Botija и др. Реверсию вирулентности можно просмотреть в лабораторных опытах за их ограниченностью, но ее вероятность будет экспоненциально возрастать по мере увеличения статистических масштабов (это общебиологический закон!) и на уровне животных популяций, в полевых условиях она неотвратима (такой опыт уже был). Во-вторых, направленный искусственный отбор исходно не имеет смысла, т.к. даже при условии генетической очистки доминирующего вакцинного варианта будет потеряна иммуногенность к другим серотиповым, рецессивным компонентам, теоретически имеющимся в эпизоотической, природной вирусной популяции, а рассчитывать на перекрестный иммунитет при таком злокачественном патогенезе бесполезно. Очевидно не случайно серотиповая реакция заключается не в отмене гемадсорбции (как, например, антигемагглютинация), а лишь в ее временной задержке. Так что активная специфическая профилактика АЧС пока может рассматриваться исключительно как явление виртуального порядка. [Изложенное не противоречит результатам выяснения природы протективного иммунитета при АЧС (эффекторов, реакций, протективного антигена) - иммунный ответ, защита и вакцинация далеко не адекватные понятия, и упаси Боже их путать.]

27. В то же время анализ представлений об иммунитете и гипотетических вакцинах против АЧС, судя по последним зарубежным публикациям, свидетельствует об их тупиковом состоянии, не оправдывающем привычных надежд на границу. Определенность научных концепций не просматривается даже в «самых-самых» Plum Island Animal Disease Center и Institute for Animal Health Pirbright Laboratory. Чем дальше от феноменологии, от стереотипности иммунного ответа (см. постулат 12), чем глубже исследование механизмов иммунитета при АЧС (например, «копание» в субпопуляциях Т-лимфоцитов), тем больше неясного, тем паче, что сами по себе молекулярные детали здесь ничего не дадут. [Еще раз следует напомнить о странном упрямстве зарубежных специалистов в игнорировании важнейших феноменов - гемадсорбции, ее роли в вирулентности и сероиммунологического плюралитета вируса. Тем больше заслуга ВНИИВВиМ, выше престиж института!]

28. Очевидно, что в сложившейся ситуации по АЧС в стране, как и везде, где пахнет жареным, обязательно появляются любители погреть руки или просто «позвиздеть», как пикейные жилеты у Ильфа и Петрова. АЧС - безусловно специфический объект инфекционной патологии «не для всех». Как и в проблеме бешенства, о чем писалось неоднократно, уже появляются совершенно дилетантские, на грани невежества «мнения», спекуляции, пустословие, а также неадекватные, высосанные из пальца публикации случайных графоманов и даже (внимание!) уже первая диссертация периферийного пошиба. Недалеко до потери чувства меры, как в случае с тем же бешенством, когда не осталось области без кандидатской по этой болезни, а бешенства хоть отбавляй.

Нужно мобилизовать научную порядочность и интеллект и объективно смириться с тем, чего не дано. Не следует в стремлении «изучать» и «клепать вакцины» любой ценой наивно делать вид, как Иваны, не помнящие родства, что ничего не известно в отношении каких-то мало-мальски значимых прикладных аспектов вирусологии, иммунологии и особенно вакцинации, ибо замалчивание - вторая ложь. Изучать-то особо нечего, все будет бесплодным повторением задов, а здесь, особенно с «вакцинами», уже достаточно посмешили народ. Основное понятно (главное, широко опубликовано), и не стоит униженно выпрашивать бюджетные деньги под неизвестно что, тратить силы, обманывать себя и людей, когда достаточно осмыслить то, что есть. Нужно ориентироваться на закономерности, а не выдумывать особенности.

В то же время жизнь предоставила беспрецедентную возможность (будем надеяться, последнюю) по-настоящему изучить реальную, живую эпизоотологию, природную очаговость, патологию АЧС не как экзотику, а на своей, уже эндемичной территории. Вот куда требуется направить все научные возможности, результаты будут бесценны. Играть же роль «шестерок» в практике провальных противоэпизоотических мероприятий - неблагодарное дело для ветеринарной науки; в двух федерально-региональных ведомствах народу хватает с лихвой, ругаться есть кому, а организовать и обеспечить как полагается меры борьбы - нет никого.

Вредные по определению, спекуляции и схоластика в столь серьезном положении недопустимы. Как безусловные составляющие успеха нужны открытость и объективность информации, гласность выработки и согласованность принятия решений с полным соблюдением традиций конвенции МЭБ 1964 года.

Поэтому еще и еще раз -

ЗНАНИЕ - СИЛА, И НАОБОРОТ.



Walter Heubach (1865-1923). Из «Category: Paintings from Germany».