

Распространенность коронавирусной инфекции кошек в условиях мегаполиса

The prevalence of coronavirus infection of cats in megapolis

Шабейкин А.А., Филимонова А.Д., Паршикова А.В.,
Шашурина Т.Е., Шабейкина М.В., Гришина Е.Е.,
Гулюкина И.А.

Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук (ФГБНУ ФНЦ ВИАВ РАН) 109428, Москва, Рязанский проспект, д. 24, корп. 1.

Исследования распространенности коронавирусной инфекции кошек на территории мегаполиса позволяют определить закономерности развития эпизоотий в условиях города, оценить возникающие риски. Многоочечные исследования заболеваемости кошек коронавирусной инфекцией в различных административных районах Москвы показали равномерно высокий уровень превалентности в диапазоне от 50 до 78%, что соответствует характеру свободного распространения эпизоотии на территории всего мегаполиса.

Ключевые слова: коронавирус кошек, эпизоотология, превалентность, Московский мегаполис, FIPV, FECV.

Для цитирования: Шабейкин А.А., Филимонова А.Д., Паршикова А.В., Шашурина Т.Е., Шабейкина М.В., Гришина Е.Е., Гулюкина И.А. Распространенность коронавирусной инфекции кошек в условиях мегаполиса. *Аграрная наука*. 2019; (10): 16–19.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-332-9-16-19>

Shabeikin A.A., Filimonova A.D., Parshikova A.V.,
Shashurina T.E., Shabeikina M.V., Grishina E.E.,
Gulyukina I.A.

Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV" (FSC VIEV) 24, bldg. 1, Ryazanskiy prospect, Moscow, 109428, Russia

Studies of the prevalence of coronavirus infection of cats on the territory of metropolis allow to determine regularities of development of epizootics in metropolis and to assess emerging risks. Multipoint studies of the incidence of cats with coronavirus infection in various administrative districts of Moscow showed an uniformly high prevalence in the range from 50 to 78%, which corresponds to the nature of the free spread of epizootics in the entire metropolis.

Key words: coronavirus of cats, epizootology, prevalence, Moscow metropolis, FIPV, FECV.

For citation: Shabeikin A.A., Filimonova A.D., Parshikova A.V., Shashurina T.E., Shabeikina M.V., Grishina E.E., Gulyukina I.A. The prevalence of coronavirus infection of cats in megapolis. *Agrarian science*. 2019; (10): 16–19. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2019-332-9-16-19>

Введение

Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), коронавирус кошек (FCoV) относится к порядку *Nidovirales*; семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Alphacoronavirus*, подроду *Tegacovirus*, виду *Alphacoronavirus 1*, который также включает коронавирус собак (CCoV) и вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV) [1].

FCoV может существовать в форме одного из двух различных патотипов (биотипов): кошачьего кишечного коронавируса (FECV) и кошачьего инфекционного вирусного перитонита (FIPV). Наиболее распространенный FECV у инфицированных кошек преимущественно протекает субклинически или вызывает легкую форму энтерита, тогда как FIPV вызывает тяжелое, как правило, летальное заболевание животных. Инфекция, опосредованная FECV, сопровождается репликацией вируса преимущественно в энтероцитах, тогда как FIPV появляется благодаря мутациям в геноме FECV, в результате которых вирус приобретает способность к репликации внутри моноцитов/макрофагов без поверхностной экспрессии вирусных антигенов на их мембранах, что оставляет инфицированные клетки невидимыми для иммунной системы [2]. Поражение моноцитов позволяет вирусу FIPV системно распространяться гематогенным путем, провоцирует формирование иммуноопосредованных вторичных васкулитов, что в итоге приводит к смерти животного [3]. По форме клинического течения инфекционный перитонит подразделяют на влажный (effusive) и не сухой (not effusive). Эффузивная форма является более распространенной и более агрессивно развивающейся [4].

Вирион вируса FCoV состоит из нуклеокапсида и внешней оболочки. Вирионы обычно сферичны, с умеренным уровнем плеоморфизма, размером в диапазоне от 80 до 120 нм и обладают клубневидными поверхностными выступами или шипами высотой около 12–24 нм, которые придают вирусу короноподобный вид, откуда происходит название коронавируса [5].

Геном FCoV представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, имеющей 11 открытых рамок считывания (ORFs), которые кодируют четыре структурных белка: спайк (S), оболочку (E), мембрану (M) и нуклеокапсид (N) и семь неструктурных белков: вспомогательные белки 3a, 3b, 3c, 7a и 7b и репликазы 1a и 1b [6].

Вирусный спиральный нуклеокапсид обеспечивает связывание и защиту вирусной геномной РНК, участвует в синтезе и трансляции РНК, проявляет РНК-шаперонную активность и действует как антагонист интерферона I типа [1].

Оболочка FCoV состоит из четырех основных элементов: липидного бислоя, полученного из эндоплазматического ретикула клетки хозяина, и вирусных белков E, M и S [7].

Наиболее важными, с точки зрения патогенеза FCoV, считаются S-белки. S-белки располагаются на поверхности вирусной оболочки, образуя характерные шипы (spikes) и являются основным медиатором проникновения вируса в клетку-хозяина. S-белок обладает рецептор-связывающим доменом (RBD) для прикрепления клеточного рецептора и пептидом (FP) для индукции слияния между вирусом и клеточными мембранами во время проникновения вируса [8].

Различия в аминокислотной последовательности S-белка позволяют разделить FCoV на два серотипа: I и II

[9]. Причем тип I FCoV является доминирующим серотипом (приблизительно 70–90%) во всем мире [10]. Тип I FCoV является чисто кошачьим, тогда как штаммы, относящиеся к типу II FCoV, возникают в результате рекомбинации с собачьим коронавирусом (CCoV), от которого, как правило, получают S-ген и варьирующее количество соседних генов ORF 3 [11]. Считается, что оба серотипа (I и II) могут являться причиной заболеваний как менее вирулентного FECV, так и FIP-ассоциированного [12].

Неструктурные белки участвуют в репликации вируса, в модификации иммунного ответа хозяина, но не включаются в зрелую вирусную частицу. Влияние неструктурных белков на иммунитет животного разнообразно. Белок 7a является антагонистом интерферона типа I, что ведет к снижению противовирусной защиты организма животного [13]. С другой стороны, белок 7b индуцирует ответы антител у естественно инфицированных кошек [14].

Эпизоотология

За исключением нескольких островов с изолированными кошачьими популяциями, инфекция FCoV была обнаружена повсеместно [15]. Вирус FCoV высоко контагиозен, распространяется фекально-оральным путем и связан с субклиническими или самостоятельно прерывающимися желудочно-кишечными симптомами, преимущественно диареей. В районах, где большое количество кошек занимают общую территорию, число серопозитивных животных часто достигает 100%.

Выделение вируса из тонкой и толстой кишки обычно начинается через 1 неделю после заражения и может сохраняться в течение 18 месяцев или более. Иммунитет не является пожизненным, так как выздоровевшие кошки могут вновь заразиться одним и тем же штаммом. Иммунитет между FECV и FIPV не является кросс-защитным [4].

Считается, что до 12% кошек, инфицированных кошачьим коронавирусом, могут заболеть FIPV [15]. Большинство исследований доказывают возникновение патотипа FIPV из-за появления различных мутаций в геноме FECV [4], [9]. Коронавирусные геномы обладают высоким уровнем генетической изменчивости из-за частоты ошибок РНК-полимеразы, приводящих к различным типам мутаций, включая инсерции, делеции и введение стоп-кодонов, а также рекомбинации [15]. Хотя все гены, ответственные за переключение FECV в вирулентный патотип, пока не известны, но наиболее часто у кошек с FIPV выявляется мутация в месте расщепления спайкового белка между рецепторным связыванием (S1) и доменом слияния (S2). Эта мутация теоретически приводит к изменению свойств слияния вируса с клеткой и обеспечивает возникающий тропизм к моноцитам [16].

Наличие мутаций FECV, которые различаются между пометами и даже в разных тканях у одного и того же животного, поддерживает теорию о постоянно возникающих «внутренних» мутациях вируса персонально у каждого инфицированного животного с последующим развитием заболевания при одновременном отсутствии горизонтального распространения вирулентных мутированных форм [4, 16]. Наиболее часто мутации генома FECV регистрируются у котят во время первичной инфекции, что связывают со сниженной иммунной защитой в раннем возрасте [4]. Коинфекции с другими вирусами (такими как панлейкопения FPV) и стресс также увеличивают частоту FIP. Заболевание с клинической формой FIP чаще наблюдается у молодых животных в возрасте

от 5–6 недель до 16 месяцев [15]. Другие факторы риска развития FIP включают генетическую восприимчивость, высокий титр коронавируса, распространенность FECV в популяции кошек [4, 17].

Собственные исследования

Городская эпизоотология имеет целый ряд особенностей, напрямую связанных с условиями содержания животных. На первый взгляд, в границах мегаполиса популяция кошек многочисленна и размещена с очень высокой плотностью. Но в то же время подавляющее число животных содержится изолированно в городских квартирах по одному животному или небольшими постоянными группами. В отличие от классического волнового характера распространения эпизоотии в дикой природе, в условиях мегаполиса заболевание распространяется по сетевому принципу, когда перемещение инфицированных животных происходит между дискретными, пространственно удаленными точками. Инфицирование кошки, как правило, происходит в локальных зонах временного размещения, где возможен интенсивный внутривидовой контакт: в питомниках, приютах, зоогостиницах, на загородных участках в летний период, откуда животные перемещаются на место основного содержания, расположенное в жилой точке города [18].

Высокая контагиозность FECV и отсутствие мер специфической профилактики позволяют оценить эпизоотический потенциал сетевой передачи инфекции в условиях мегаполиса, провести оценку биологических рисков.

Оценка превалентности FECV в популяции городских кошек проводилась по результатам определения титров специфических антител методом ИФА. Из выборки животных, в количестве 1053 головы из 31 муниципального района Москвы, положительные титры антител к коронавирусу были выявлены у 647 животных (61,4%). Даже учитывая, что выборка охватывала страту животных, которые в большинстве случаев имели отклонение от клинического здоровья, полученный результат указывает на убиквитарный характер распространенности коронариоза.

Карта, представленная на рис. 1, построена с использованием геоинформационной системы, позволяющей привязать нозологическую базу данных к географической карте [19, 20]. Как видно из карты, животные, имевшие контакт с коронавирусной инфекцией, находятся во всех административных округах города. Наблюдаемое эксцентричное смещение объяснимо расположением спальных районов города, что, соответственно, отразилось на объеме первично собранного материала в разных районах.

Для определения инцидентности кишечного патотипа FCoV и доли животных, выделяющих вирус во внешнюю среду, методом ПЦР был проведен анализ проб кала, взятых от 937 животных, находившихся в разных районах Московского мегаполиса. Геном вируса FCoV был обнаружен в 183 исследованных пробах, что составляет 19,5%. Полученный результат показывает, что высокий уровень распространенности коронариозов в популяции кошек обеспечивается наличием большой доли инфекционно-опасных животных.

Фиксируемое на карте выраженное преобладание случаев болезни с локализацией в западной части города может являться как отражением временного или постоянного смещения центра эпизоотии FECV, так и являться случайным результатом из-за относительно небольшого количества собранных случаев (всего 183

Рис. 1. Регистрация животных, серопозитивных к FECV, на территории Московского мегаполиса

Fig. 1. Registration of animals, seropositive to FECV, on the territory of the Moscow metropolis

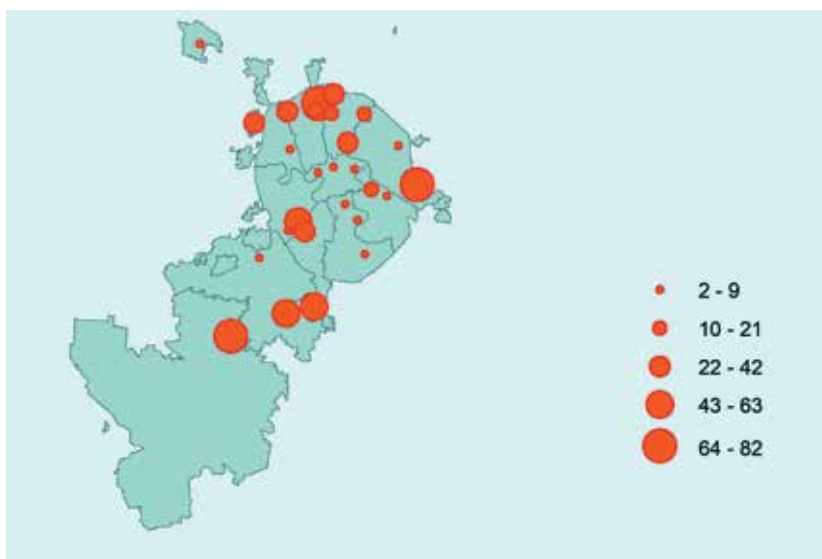
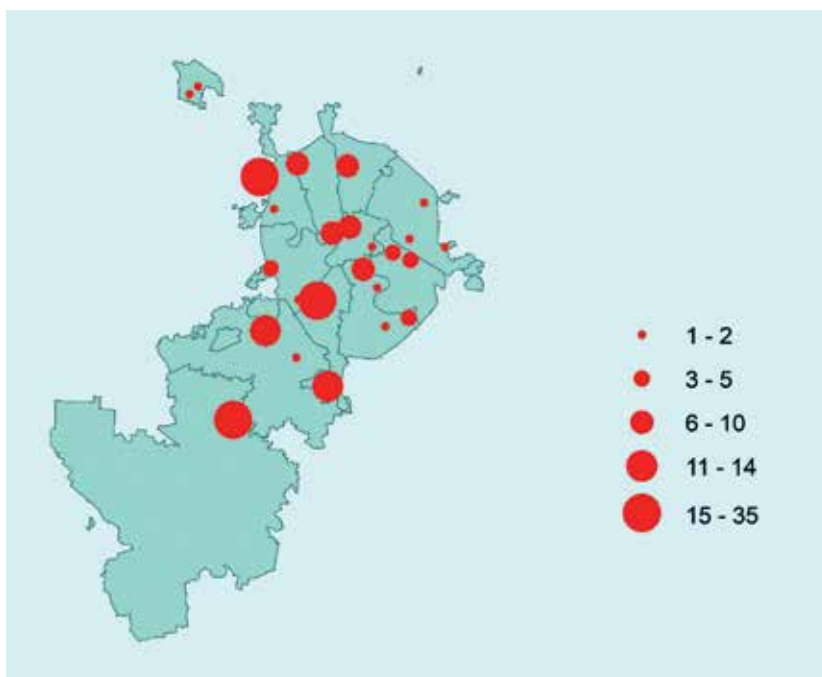


Рис. 2. Картографическое отображение случаев выделения FCoV в кале домашних кошек, подтвержденное методом ПЦР

Fig. 2. Cartographic mapping of cases of FCoV excretion in the feces of domestic cats, confirmed by PCR



положительных теста). Для получения ответа на этот вопрос необходимо дальнейшее продолжение исследований, сбор и анализ данных за несколько лет.

Диагностика FIPV часто является очень сложной задачей [15]. Методами лабораторных исследований разграничить случаи FIPV и FECV достоверно не всегда возможно, особенно при не эффузивных формах течения. Считается, что наиболее вероятным подтверждением наличия у животного FIPV является титр антител выше 1:3200 или обнаружение вирусного генома в пробах крови или асцитной жидкости.

В рамках данной работы методом ПЦР был исследован биологический материал, полученный от 517 животных, который включал пробы крови с антикоагулянтом ЭДТА или асцитную жидкость. Наличие генома вируса в

моноцитах и макрофагах позволяет с большой вероятностью говорить о развитии у кошки инфекционного перитонита. Положительные результаты были получены у 19 животных (3,7%), что является вполне ожидаемым результатом, исходя из общей доли серопозитивных животных в популяции (около 60%).

Высокие титры антител не во всех случаях являются подтверждением развития инфекционного перитонита и обычно проверяются только для подтверждения вирусной этиологии при наличии развившихся клинических признаков болезни у кошки. В настоящем исследовании количественные титры антител были исследованы у 83 кошек, в результате чего титры равные или превышающие диагностический уровень 1:3200 были обнаружены только у 11 животных, что позволяет сделать вывод, что инфекционный перитонит встречается значительно реже, чем можно предположить исходя только из клинических признаков.

Заключение

Высокая контагиозность коронавирусной инфекции кошек, отсутствие мер специфической профилактики и длительный период носительства вируса в условиях высокой плотности содержания животных способны привести к инфицированности до 100% от всей популяции. В Московском мегаполисе, благодаря дискретному содержанию большинства кошек в пределах квартиры хозяина, превалентность FCoV значительно ниже максимальных значений, но периодически возникающие контакты между животными все равно обеспечивают серопозитивность не менее 50% городской популяции. Сетевой характер распространения инфекции в условиях мегаполиса приводит к охвату эпизоотией всей его территории, что позволяет при оценке эпизоотологических рисков оценивать город как единое пространство.

Вклад авторов. Авторы данного коллектива разработали эксперимент, проанализировали данные и написали статью. Все авторы прочитали и одобрили заключительный вариант публикации.

Конфликтные интересы. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Спонсоры не участвовали в составлении плана исследований, сборе данных, их анализе и в подготовке публикации.

Работа проводилась в рамках выполнения государственного задания по программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук по теме № 0578–2018–0011.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность за помощь в проведении исследований ветеринарной лаборатории АртВет.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Committee on Taxonomy of Viruses // ICTV 9th Report, Positive Sense RNA Viruses-Coronaviridae, 2011.
2. Cornelissen E., Dewerchin H.L., Van Hamme E. Absence of surface expression of feline infectious peritonitis virus (FIPV) antigens on infected cells isolated from cats with FIP // *Vet Microbiol.* № 121. P. 131–137, 2007.
3. Tekes G., Thiel H.J. Chapter Six – Feline Coronaviruses: Pathogenesis of Feline Infectious Peritonitis // *Advances in Virus Research.* 2016. V. 96. P. 193–218.
4. Pedersen N.C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008 // *Journal of Feline Medicine and Surgery.* № 11. P. 225–258. 2009.
5. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis // *Methods Mol. Biol.* № 1282, P. 1–23. 2015.
6. Javier J.A., Whittaker G.R. Feline coronavirus: Insights into viral pathogenesis based on the spike protein structure and function // *Virology.* V. 517, P. 108–121. April 2018.
7. Masters P.S., Perlman S. *Fields Virology.* 6th ed. V. 1. Philadelphia. 2013. P. 825–858.
8. Belouard S., Millet J.K., Licitra B.N. [et al.]. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein // *Viruses.* V. 4. № 6. P. 1011–1033. June 2012.
9. Lewis C.S., Porter E., Matthews D. [et al.]. Genotyping coronaviruses associated with feline infectious peritonitis // *Journal of General Virology.* V. 96. P. 1358–1368. 2015.
10. Tokano T., Akiyama M., Doki T., Hohdatsu T. Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection // *Veterinary research.* 2019.
11. Le Poder S., Pham-Hung d'Alexandry d'Orangiani A.L., Duarte L. [et al.]. Infection of cats with atypical feline coronaviruses harboring a truncated form of the canine type I non-structural ORF3 gene // *Infect Genet Evol.* V. 20. P. 488–494. 2013.
12. Pedersen N.C. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis // *Vet J.* V. 201. P. 123–132. 2014.
13. Dedeurwaerde A., Olyslaegers A., Desmarests L.M. [et al.]. ORF7-encoded accessory protein 7a of feline infectious peritonitis virus as a counteragent against IFN- α -induced antiviral response // *Journal of General Virology.* V. 95. № PART 2. P. 393–402. February 2014.
14. Kennedy M.A., Abd-Eldaim M., Zika S.E. [et al.]. Evaluation of antibodies against feline coronavirus 7b protein for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats // *American Journal of Veterinary Research.* V. 69. № 9. P. 1179–1182. September 2008.
15. Addie D., Hartmann K., Tasker S. [et al.]. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management // *Journal of Feline Medicine and Surgery.* V. 11. P. 594–604. 2009.
16. Licitra B.N., Millet J.K., Regan A.D. [et al.]. Mutation in Spike Protein Cleavage Site and Pathogenesis of Feline Coronavirus // *Emerging Infectious Diseases.* V. 19. V. 1066–1073, 2013.
17. Burkholder T., Ledesma C.F., Van de Woude S., Baker H.J. Chapter 13 – Biology and Diseases of Cat // *Laboratory Animal Medicine.* Third Edition. P. 555–576. 2015.
18. Шабейкин А.А., Дроздова Е.И., Степанова Т.В. [и др.]. Распространенность токсоплазмоза в популяции кошек Московского мегаполиса // *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences.* № 10. P. 338–342. 2017.
19. Исаев Ю.Г., Забережный А.Д., Комина А.К. [и др.]. Инцидентность выявления инфекционных болезней домашних животных в Московском мегаполисе // *Ветеринария и кормление.* № 5. P. 50–52. 2018.
20. Гулюкин А.М., Шабейкин А.А., Белименко В.В. Эпизотологические геоинформационные системы. Возможности и перспективы // *Ветеринария.* № 7. P. 21–24. 2016.

НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ •

Проведены переговоры о поставке российских ветпрепаратов в США

В Москве в подведомственном Россельхознадзору ФГБУ «ВГНКИ» состоялись переговоры директора учреждения Леонида Киша и Полномочного министра, советника по вопросам сельского хозяйства посольства США в России Дианы Аяла. Главной темой переговоров стала инспекция американских производителей лекарственных средств для ветеринарного применения, поставляющих или желающих поставлять свою продукцию в Россию. Стороны обсудили состоявшуюся недавно в Солнечногорске IV Всероссийскую GMP-конференцию, в которой принимали участие как эксперты ФГБУ «ВГНКИ», так и представители Службы инспекции здоровья животных и растений Министерства сельского хозяйства США.

Директор ФГБУ «ВГНКИ» выразил готовность учреждения провести специальный семинар для американских производителей лекарственных средств для ветеринарного применения, желающих поставлять продукцию в Россию. Леонид Киш задал коллегам вопросы об американской системе инспектирования зарубежных производителей лекарственных препаратов, подчеркнув готовность российских производителей в поставках российской продукции на американский рынок.

