

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ  
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ  
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ  
З ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ  
ТА ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

Л.Є. Корнієнко, Н.А. Меженська, О.А. Мороз,  
О.Є. Галатюк, Т.М. Царенко, В.Л. Коваленко,  
М.Д. Кухтин, М.С. Карпуленко, А.О. Меженський, Т.О. Гаркавенко

# ПОВІЛЬНІ ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ТВАРИН

*За редакцією Л. Є. Корнієнка*

Черкаси  
2020

УДК 619 : 616.98:578.022.6-092  
ББК 48.73  
П 42

*Затверджено вченою радою ДНДІЛДВСЕ  
(протокол №1 від 24.02.2020)*

**Рецензенти:**

**Ситюк М. П.**, д-р вет. наук, заступник директора з наукової роботи ІВМ УААН;  
**Чумаченко В. В.**, д-р вет. наук, зав. лабораторії відділу ДНКІБШМ Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів;  
**Ушкалов В. А.**, д-р вет. наук, директор Української лабораторії якості і безпеки продукції АПК, НУБіП України

П 42 Повільні інфекційні хвороби тварин / Л. Є. Корнієнко, Н. А. Меженська, О. А. Мороз та ін.: наукова монографія.– За ред. Л. Є. Корнієнка. – Черкаси: Видавець Чабаненко Ю. А., 2020. – 508 с.

**ISBN 978-966-920-526-1**

У науковій монографії викладено сучасне розуміння поняття «персистування вірусів» і формування повільних, хронічних і латентних інфекцій у сільськогосподарських і диких тварин. Розкриті основні механізми персистування вірусів під час повільних інфекційних захворювань. Автори, ґрунтуючись на наукових працях (вірусологів, епізоотологів й епідеміологів), виводять загальні закономірності, причини й передумови виникнення повільних інфекцій, розкривають сучасні відомості про збудників, клінічний і патолого-анатомічний їхні прояви, епізоотологічні та епідеміологічні особливості, сучасні методи діагностики, специфічної профілактики й заходи боротьби з найбільш актуальними (переважно зоонозними) повільними інфекціями в рамках підходу «Єдине здоров'я».

Розрахована на спеціалістів районних і обласних управлінь, лікарень ветеринарної медицини, слухачів інститутів і факультетів післядипломного навчання, викладачів та студентів факультетів ветеринарної медицини вищих навчальних аграрних закладів і широке коло практичних фахівців ветеринарної медицини.

**ISBN 978-966-920-526-1**

© Корнієнко Л. Є., Меженська Н. А., Мороз О. А. та ін., 2020

*Всі ідеї в науці народились у драматичному конфлікті між реальністю і нашим намаганням її зрозуміти.*

*Альберт Ейнштейн*

*Можливо, віруси з їхньою здатністю вбудовуватися в клітинний геном і залишати його були активними учасниками процесу оптимізації генетичного матеріалу усіх живих істот у процесі еволюції. Просто ми цього не помітили...*

*Сальвадор Лурія, лауреат Нобелівської премії*

## ВСТУП

Повільні вірусні інфекції були вперше описані в Ісландії в 1954 році. У серії робіт Sigurdsson et al. (1957) обговорювались три хронічні захворювання овець: маєді (прогресуюча пневмонія), хронічний енцефаліт (тісно пов'язаний зі скрепі), паратуберкульоз. Пізніше до цього списку було додано вісну (прогресуючу, демієлінізуючу та трансмісивну вірусну інфекцію овець (Sigurdsson et al., 1957). Скрепі та її трансмісивний характер ще в 1936 році описав Cuille (1938). Критеріями, які використовували Sigurdsson et al. для позначення повільних інфекцій, були: (1) дуже тривалий інкубаційний період (від кількох місяців до кількох років); (2) досить тривалий період після появи клінічних ознак, що зазвичай закінчувався серйозним захворюванням або смертю; та (3) обмеження інфекції одним видом господаря й анатомічні ураження лише одного органу або тканинної системи (хоча цей критерій згодом був змінений, щоб врахувати більш широку сприйнятливість господарів). Через 3 роки D.C. Gajdusek і V. Zigas (1957) описали невідоме захворювання папуасів на о. Нова Гвінея з багаторічним інкубаційним періодом, повільно прогресуючою мозочковою атаксією й дрижанням, дегенеративними змінами лише у ЦНС, яке завжди закінчувалося смертю. Хвороба отримала назву «куру» й відкривала собою список повільних інфекцій відомих сьогодні як спонгіформні енцефалопатії, або пріонні інфекційні хвороби.

На підставі зроблених відкриттів першопочатково виникло припущення про існування в природі особливої групи повільних вірусів. Однак невдовзі було встановлено його помилковість, по-перше, завдяки відкриттю в низки вірусів, які є збудниками гострих інфекцій (наприклад, у вірусів кору, краснухи, лімфоцитарного хориомеїнігиту, герпесу), й здатні спричинювати також повільні вірусні інфекції, по-друге, – у зв'язку з виявленням у збудника типової повільної вірусної інфекції – вірусу вісни – властивостей (структура, розмір і хімічний склад віріонів, особливості репродукції в клітинних культурах), характерних широкому колу відомих вірусів.

Тривалі дослідження повільних інфекцій згодом отримали результати. Адже, вдалося встановити, що їхні збудники це давно відомі віруси, які спричинюють гострі гарячкові захворювання. Багато збудників повільних інфекцій здатні приховано існувати в організмі тварини або людини впродовж усього життя, жодним чином себе не виявляючи й не завдаючи жодної шкоди. За останні роки в цій галузі накопичений значний і цікавий матеріал, адже нині відкриті нові повільні інфекції людини і тварин, вивчені причини й механізми розвитку багатьох раніше відомих подібних захворювань, поповнені знання про розповсюдження повільних інфекцій у світі і, що важливо, розроблені заходи попередження окремих із цих смертельно небезпечних захворювань (Зуев В. А., 1988, 2002).

Протягом багатьох десятиліть єдино правильною вважалась точка зору, що зустріч інфекційного агенту з організмом неминуче повинна закінчуватися розвитком хвороби. Крім того, вважали, що хвороба завжди завершується або одужанням, або смертю.

Із 20-х рр. минулого століття почали з'являтися й поступово накопичуватися факти, які не вкладались у рамки існуючих уявлень про інфекційний процес. Саме тоді, на піку боротьби з тяжкими вірусними захворюваннями, в науковій літературі стали публікуватися повідомлення про можливість присутності деяких вірусів в організмі здорових людей. Так, в 1921 році в Парижі було опубліковане перше повідомлення про виявлення в слині зовні здорових людей вірусу герпесу. Згодом у Румунії спостерігали випадки носійства вірусу поліомієліту в здорових дітей. Приблизно в ті ж самі роки почали з'являтися повідомлення про тривале виділення різних вірусів з організму імунізованих людей і тварин.

Повідомлення, які свідчили про персистування вірусів в організмі, упродовж тривалого часу мали епізодичний характер. Такі повідомлення вважались у певній мірі казуїстичними. Однак із середини 50-х рр. минулого століття у вірусологічній науці сталися значні зміни й відбулась різка інтенсифікація досліджень латентних, хронічних і повільних інфекцій. Останнє супроводжувалось низкою відкриттів, які змінили погляд на природу й характер персистування вірусів.

Стимулом для розгортання подібних робіт було відкриття в 1953 році аденовірусів, коли американські дослідники під час пасажування клітин лімфоїдної тканини людини в умовах *in vitro* спостерігали спонтанний цитопатичний ефект, який супроводжувався виходом вірусу в середовище.

Дуже швидко ці та інші віруси були виділені від зовні здорових людей із тканин мигдаликів і нирок: аденовіруси 1-го, 4-го і 7-го типу, віруси кору, краснухи, Коксаки В, вітряної віспи, цитомегаловірус. Ще більшу кількість вірусів невдовзі було виділено від зовні здорових мавп: папова-, адено- й герпесвірусів, віспяних вірусів, пікорна-, рео-, міксо- й параміксовірусів. Після цього було виділено значну кількість вірусів з організму гнотобіонтів. Останнє поставило під сумнів вірусологічну стерильність

подібних організмів. Відкриття все більшої кількості вірусів, здатних формувати *in vivo* або *in vitro* стан носійства, що супроводжувалися або не супроводжувалися вираженими патологічними проявами, невдовзі призвело до накопичення значної кількості термінів, що у певній мірі перешкоджало класифікації цих явищ. Тому, в 1957 році на I Міжнародному симпозіумі з латенції й маскуванню вірусних і рикетсіозних інфекцій було прийняте спеціальне рішення щодо термінології.

Упродовж кількох десятиліть активного вивчення персистування вірусів накопичився значний фактичний матеріал, який однозначно свідчив про широке розповсюдження цього явища в природі. Крім того, з'ясувалось, що всі віруси без виключення здатні формувати й підтримувати в організмі приховану форму персистування, тобто латентну інфекцію.

Отже, нині загально визнаною є думка, що найбільш розповсюдженою формою взаємодії вірусу з господарем (людина, тварина, комаха, рослина, бактерія) є персистування, особливо її прихована форма. Звідси стає зрозумілим, що дослідження вірусного персистування становить особливо важливу проблему. Як уже було зазначено, персистування вірусу в організмі може супроводжуватися його виділенням у зовнішнє середовище. У разі непомітної форми персистування таке виділення буде мати прихований і, природно, неконтрольований характер, найбільш яскравим прикладом якого є персистування вірусу простого герпесу в чутливих вузлах трійчастого нерву людини. До 35-річного віку цим вірусом заражається до 90 % населення. Інший приклад, це результати спостережень в Індії та Європі, які показали можливість персистування вірусу сказу в собак, укуси яких призводили до розвитку смертельних випадків захворювання людей. Такі собаки залишалися здоровими, хоча від них і було виділено вірус сказу. Лабораторні дослідження, проведені в Ірані, показали, що собаки, заражені незначними дозами вірусу сказу, залишаються зовні здоровими, хоча в мозковій тканині в них і містився вірус. Персистування цього вірусу у гризунів і кажанів було доведене значно раніше. Нині до 80–90 % населення земної кулі інфіковане вірусом Епштейна-Бар. Із цим вірусом пов'язують виникнення африканської лімфоми Беркіта, недиференційованого раку носоглотки, В-клітинних лімфом у хворих з імунodefіцитами різного походження. Актуальність проблеми цієї інфекції саме й пов'язана з можливістю персистування вірусу й формуванням латентних форм інфекції.

Не менш важливим є імунологічний аспект проблеми. Давно й добре відомо, що присутність в організмі персистувального вірусу супроводжується набуттям високої стійкості до повторного зараження цим вірусом. Нині накопичені докази, що зажиттєвий протикоровий імунітет зумовлений практично зажиттєвим персистуванням вірусу після перенесеного кору. Екстрапалюючи ці відомості на імунобіологічні препарати, стає зрозумілим чому живі вірусні вакцини виявляються значно ефективнішими за інактивовані.

Тривалість імунітету, сформованого внаслідок імунізації живою вакциною, пояснюється не лише домінуванням клітинного імунітету, а також і тривалістю персистування вакцинного вірусу в організмі тварини або людини.

Нині вже є добре відомим факт, що імунна відповідь організму на вірус може супроводжуватися не лише захисним ефектом, але й ушкоджувальним. У цьому й є імунопатологічний аспект проблеми вірусного персистування. Крім того, зв'язок персистування збудника з імунопатологією може мати двобічний характер. Так, наприклад, у разі тривалої безсимптомної латентної інфекції лімфоцитарного хоріоменінгіту, сформованої в організмі мишей внаслідок внутрішньоутробного зараження, сам процес персистування призводить кінцево до розвитку імунопатології. Її механізм зумовлений утворенням імунних комплексів, які спричиняють у тварин смертельний гломерулонефрит. Разом із тим прослідковується й прямо протилежна дія персистувальних вірусів. Так, за СНІДу у людини й ІНАН у коней, віруси-збудники зумовлюють в організмі передусім ушкодження імунокомпетентних клітин, що, у свою чергу, спричинює можливість тривалого (нерідко багаторічного) персистування вірусу аж до самої смерті.

Певні особливості виявляються й під час розгляду патогенетичних особливостей інфекційного процесу, який характеризується персистуванням вірусів. Наприклад, на відміну від гострої, в разі повільної грипозної інфекції ознаки запалення не виявляються, а натомість в організмі розвивається первинний дегенеративний процес. В умовах імунодепресії він повільно прогресує, охоплюючи практично всі органи і тканини, але особливо виражений у мозковій тканині, де загибель нервових клітин призводить до формування губчастоподібного стану, характерного для повільних вірусних інфекцій пріонного походження.

Звідси стає зрозумілим, що й форми клінічного прояву інфекційного процесу, який зумовлений одним і тим же вірусом, можуть значно відрізнятися одне від одного залежно від тривалості перебування вірусу в організмі. Так, під час гострої краснухи спостерігаються шкірні висипання, генералізована лімфаденопатія, яка супроводжується незначним підвищенням температури. Через 3–5 днів настає повне одужання. Зовсім інші клінічні ознаки спостерігаємо під час розвитку прогресуючого паненцефаліту за краснухи – повільної вірусної інфекції, яка розвивалась (іноді через багато років) в осіб з ознаками уродженої краснухи або, нечасто, після перенесення краснухи в дитинстві з наступним повним зовнішнім одужанням. Захворювання починається раптово, з малопомітних ознак порушення рухових і психічних функцій. Хвороба прогресує доволі повільно: через 1–2 роки розвивається однібічне ослаблення довільних рухів, мова стає повільною й не завжди зрозумілою, підвищується загальний м'язовий тонус, повільно прогресує порушення ходи, хворий втрачає здатність стояти без сторонньої допомоги. Прогресують розумові розлади. Захворювання завжди закінчується смертю пацієнта.

Отже, ці особливості перебігу інфекційного процесу, які виникають після тривалого персистування вірусу, дозволяють виявити значні відмінності в характері ушкоджень, тривалості перебігу, особливостях реакцій організму у відповідь і, кінцево, клінічних проявів, які виявляються в разі багатомісячного, або здебільшого багаторічного перебування вірусу в організмі. Саме тут починає проявлятися діагностичний аспект цієї проблеми.

Відомо, що, наприклад, під час кору в дітей вірус рано виявляється в крові, сечі, кон'юнктивальній рідині й змивах глотки. Звідси зрозумілою є діагностична тактика, яка має завдання виділити вірус у найбільш ранні терміни захворювання. Однак зовсім інша ситуація склалася в разі пігострого склерозуючого паненцефаліту, який відрізняється персистуванням вірусу кору лише в мозковій тканині за рахунок дефектних часток, що не дозволяє виділяти його рутинними методами. Подібна ситуація спостерігається й під час повільної грипоподібної інфекції в дітей, адже в формених елементах білої крові таких особин персистує вірус грипу, в якого є дефекти в генетичному матеріалі.

Багаторічний досвід виділення з організму людини або тварин різних вірусів дозволив накопичувати факти, які свідчать про можливість глибоких змін їхніх властивостей у процесі тривалого персистування. Цей новий генетичний аспект важливий із двох точок зору: по-перше, набуті зміни можуть торкнутись важливих для діагностики властивостей вірусу, а по-друге, поряд із зміною інших властивостей вірусів у процесі тривалого персистування все частіше виявляються зміни їхньої патогенності. Ця можливість не може залишатись непоміченою й дає привід підозрювати персистування вірусу як одного з можливих механізмів формування нових епідемічно значимих вірусних штамів (Зув В. А., 2002, 2012).

Як зазначає В. А. Кордюм (2004), нині виділяють декілька груп вірусів за ступенем їх «готовності» проявитись у вигляді інфекційних захворювань, зумовленої перебуванням на різних етапах еволюційної драбини: – старі віруси, які почали новий етап своєї еволюції; – нові віруси, які вже розповсюдились й набули патогенних властивостей; – віруси, які мають персистувальні характеристики, але їхня патогенність ще низька; – віруси з характеристиками персистування, й поки що є зовсім «непомітними», через відсутність патогенності, якої вони ще мають набути; – віруси, які лише розпочинають персистування.

В останні роки проявляється значний інтерес до можливої ролі персистування вірусу в розвитку окремих психічних захворювань, що, безумовно, пов'язано з успіхами у вивченні повільних вірусних інфекцій. Саме за цих інфекцій було чітко встановлено вплив на затримку психічного розвитку у хворих вірусів краснухи, кору, герпесу, грипу. За такої повільної вірусної інфекції як СНІД, більше 60 % пацієнтів страждають психічними порушеннями, а у 10 % нефропатія і слабоумство розвиваються до появи інших симптомів цього захворювання. Порівняно нещодавно досліджен-

ня впливу персистування вірусу на людську психіку почали набувати своєрідного соціального аспекту. Мова йде про результати вірусологічних обстежень осіб з асоціальною поведінкою. Так, наприклад, чеські дослідники показали, що у людей, які страждають різними психічними захворюваннями, частота виявлення високих титрів антитіл до вірусу герпесу 1-го типу в 3–5 разів вище, ніж у здорових, ще вище – у тих, які мають старече слабоумство (Зуев В. А., 2002, 2012). Перше місце в старечій патології мозку займають судинні ураження. Однак, це не церебро- і менінговаскулярний амлоїдоз, а атеросклероз, де передбачається вірусна латенція (Ойфа А. И., 1999). Процес старіння сприяє частковій або повній активації генів ендогенних вірусів (ретровірусів). Останні можуть рекомбінуватися з іншими послідовностями клітинного геному або ретровірусу. Хесін Р. Б. передбачає, що окремі віруси втратили свої функції, почавши відігравати роль «звичайних» генів, які кодують мембрани й нуклеїнові кислоти (1984). У разі експериментального зараження в мозок щурів (Зуев В. А., 1979) і хом'яків (Тимаков В. Д., Зуев В. А., 1977) мутантними вірусами (відповідно реовірус і вірус кору) повільно розвивалася оклюзивна гідроцефалія з явищами атрофії плаща. Геном людини містить значну кількість ендогенних провірусів і ретровірусоподібних елементів (Levy L. S. et al., 2002). Однак автори ідентифікували у ДНК людини незвичну ретровірусоподібну послідовність, яку ототожнювали з дефектним, а не інтактним ретровірусом. Більше того, виявилось, що мутація провірусу перетворює їх у ретровірусні онкогени (Yarmus H., 1989). Потрібно пам'ятати, що дефектні віруси є одним із механізмів персистування (Зуев В. А., 1979). Висновки щодо ролі вірусів у патології мозку узагальнив L. P. Weiner (1987). Він говорить про гострі, латентні, хронічні й повільні інфекції ЦНС. Як один із фактів, на який він указує, це багатофакторність впливу вірусів на ЦНС, залежність цього ефекту від структури вірусу, його реплікації й захисної системи господаря, тропізму до клітин мозку. Звертається увага на важливу значимість питання про селективну сприйнятливність клітин мозку, формування механізму персистування вірусу з розвитком латентної інфекції.

Персистування вірусів має не лише негативні, але в більшості випадків і позитивні наслідки. Вже згадувався імунологічний аспект неможливості повторного зараження організму, в якому є персистувальний вірус. Адже навіть сам факт персистування вірусу можна вважати одним із механізмів коеволуції організму господаря й збудника, в цьому разі механізм адаптації організму до мінливих умов існування. Такий адаптаційний аспект має на увазі персистування вірусу як механізму сезонної перебудови організму, на відміну від таких відомих механізмів, які здійснюються за допомогою ендокринної й нервової системи (Зуев В. А., 2002, 2012).

Доведеним еволюційним аспектом є також можливість передачі вірусом своєї генетичної інформації організмам, що збільшує їхні шанси на виживання. Так, уражуючи синьо-зелені бактерії, віруси передають остан-



нім частину свого геному. Ці генні послідовності несуть інформацію про білки, здатні захистити бактерію від сильного ультрафіолетового опромінення, яке спостерігається під час зміни активності Сонця. Отже, озброєна вірусною ДНК бактерія отримує переваги перед своїми родичами в боротьбі за виживання (Полищук В. П., 2009). Адже давно відоме явище трансдукції – перенесення бактеріофагом (вірусом бактерій) у заражену клітину фрагментів генетичного матеріалу клітини, яка першопочатково у собі містила бактеріофаг (персистування бактеріофагу в геномі клітини). Такий бактеріофаг, як правило, переносить лише невеликий фрагмент ДНК господаря від однієї клітини (донор) до іншої (реципієнт). Провідну роль в еволюції тварин відіграють гени, які тварини отримують від вірусів, транспозонів, ретротранспозонів, дельта-ретровірусів (Марков А. В., 2008).

Шквал відкриттів у біології, що стався на перетині ХХ–ХХІ століть, і насамперед розшифровка генетичного коду та його секвенування, ще більше похитнули усталене уявлення про «гостей» із мікросвіту як виключно про наших ворогів. У ДНК людини виявлено відбитки понад двох тисяч генетичних програм вірусів і бактерій. Це дало потужний поштовх суперечкам про те, чим є мікросвіт для біосфери, і нині вони вирішуються на користь прибічників тієї концепції, що віруси і мікрофлора – це «носії передового досвіду в біосфері», вони адаптують вищі організми до змінних умов довкілля, відтак є рушійною силою еволюційного процесу. На якомусь часовому відтинку вірусна частка, вбудувавшись в ДНК, відіграє дуже важливу для життя роль. Наприклад, ретровіруси, які вважаються збудниками деяких захворювань, виконують важливу функцію під час зачаття – не дають можливості жіночому організму відторгнути плід, генетично наполовину йому чужий. Тим часом частина вірусів, що перебуває в симбіозі з клітинами господаря, за певних умов може набути патогенних властивостей. Більше того, саме так звані «вбиті» віруси і стають особливо небезпечними, оскільки в клітинах відбувається перекомбінація вірусних часток з утворенням нових сутностей, які для людини можуть стати ще небезпечнішими. Звідси – стрімке наростання випадків захворювання на рак, поява нових, досі невідомих хвороб (Свердлов Е. Д., 1999; Суржик Л., 2007). Вбудовування енхансерно-активного ендogenous ретровірусу перед геном *PRODH* могло активувати його експресію, що, в свою чергу, вплинуло на баланс нейромедіаторів у мозку. Це й могло відбитись на розвитку центральної нервової системи й поведінки людини протягом еволюції (Suntsova M. et al., 2013).

Є ще загальнобіологічний аспект проблеми персистування вірусів. Персистування вірусу виявляється «вигодним» і для самого вірусу. Особливо це стосується латентних і хронічних форм вірусних інфекцій, коли господар одночасно є ідеальним «сховищем» вірусу (з можливістю його репродукції), і найбільш досконалим засобом його розповсюдження. Саме тому що віруси, які можуть формувати персистування й по-

вільні інфекції у значній кількості господарів, виявляються найбільш розповсюдженими на планеті. Підтвердженням подібної закономірності є арбовіруси, здатні формувати й підтримувати латентну форму інфекції в організмі значної кількості ссавців, птахів, плазунів і комах.

Нині віруси доволі швидкими темпами змінюють свої характеристики й проявляють патогенний потенціал в невластивому для них середовищі (системах існування). Значна кількість вірусів проявляючи персистувальні властивості у тварин (безсимптомне зажиттєве носійство) під час трансмісії до організму людини виявляють значний патогенний потенціал (хантавіруси, *MERS-CoV*, *SARS-CoV*, новий коронавірус виділений у грудні 2019 р. в Китаї – *COVID-2019* тощо).

Отже, персистування вірусів є універсальним механізмом взаємодії збудника й господаря, яке може мати різну тривалість, причому його наслідки не завжди легко передбачити (Зуев В. А., 2002, 2012).

Відповідно до особливостей етіологічних агентів **повільні вірусні інфекції нині умовно розділяють на дві групи**: до першої належать повільні вірусні інфекції, які зумовлюються віріонами, до другої – пріонами. Наша наукова монографія присвячена найбільш актуальним зоонозним повільним інфекціям першої групи.

## ЕВОЛЮЦІЙНІ МЕХАНІЗМИ «САМОЗБЕРЕЖЕННЯ» У ВІРУСІВ

Еволюційні механізми збереження й пристосування вірусів у живому організмі є надзвичайно складними. Нині відомо багато вірусів, які за певних умов зумовлюють гострі інфекції зі значною загибеллю тварин. Однак ситуація «епізоотичного глухого кута» не забезпечує збереження збудника в природі як виду. Процес коеволюції (тривалої взаємодії) призвів до того, що навіть «класичні віруси» напрацювали механізми «самозбереження» в організмі сприйнятливих тварин і в одних випадках захворювання перебігає в гострій формі, а в інших вірус може зберігатись в організмі сприйнятливої тварини роками (хвороба Ауескі, сказ тощо). Упродовж тривалого часу залишалось відкритим питання про те, що відбувається зі збудниками коли: зникає їхня екологічна ніша, господарська діяльність людини призводить до порушення «звичної» передачі збудника, створюються умови боротьби й попередження виникнення таких інфекційних захворювань.

Наприклад, багато років тому було встановлено, що кажани-вампіри в Мексиці є не лише носіями вірусу сказу, а й носіями вірусу венесуельського енцефаломієліту коней. У провінції Саскачеван (Канада) вірус західного американського енцефаломієліту виділяли в 40 % під'язкових змії і в 30 % леопардових жаб. Вірус грипу людини був виділений в Ав-

стралії з організму зовні здорових чайок, потім його було виділено в сірих чапель на Нижньому Амурі. Згодом з'явилися повідомлення про виділення цього вірусу від крякв, дубоносів, малинівки, чирки-свистунки, озерних чайок, червоноголового нирка, широконоски, лисухи, шилохвости, круків, бакланів, горлиць, кайри, каланів, лососевих риб, козулі, білки, північного оленя. Львов Д. К. зі співавт. із печінки й легень китів, яких вбили біля берегів Антарктиди взимку 1975 – 1976 рр., виділили й вивчили вірус, що належав до того різновиду вірусів грипу, які циркулювали серед людей упродовж 1934 – 1940 рр., а потім зникли з людської популяції. Ще один приклад – вірус натуральної віспи людей. Неймовірних зусиль і фінансових затрат для Всесвітньої організації охорони здоров'я коштувала ліквідація цього захворювання на планеті. У результаті віспу ліквідовано на земній кулі. Але гарантії, що епідемії або епізоотії віспи не спалахнуть знову, немає. На початку 80-х рр. минулого століття у Московському науково-дослідному інституті вірусних препаратів групою вірусологів, під керівництвом С. С. Мареннікової, від зовні здорових мавп, виловлених або відстріляних на території Конго й Заїру, було виділено вірус натуральної віспи. Так, віспяна інфекція, особливо в мавп Екваторіальної Африки, примушує бути на сторожі. Вірус змінив екологічну нішу, проявився еволюційний механізм пристосування й самозбереження.

Поступово були накопичені факти про те, що різні віруси можуть упродовж тривалого часу приховано розмножуватися в організмі різних тварин і комах, людини та рослин і навіть бактерій, забезпечуючи своє виживання як виду. У спеціальній літературі повідомляється про виникнення сказу в людей через 19, і навіть 21 рік після укусів хворими тваринами. Кір у людей, перехворілих у дитинстві, спричинює через 50–60 років прогресуючі паралічі й парези, етіологічним чинником у всіх цих випадках є саме вірус кору (Зуев В. А., 1988). Фахівцям ветеринарної медицини відомі випадки так званої «старечої чуми» у собак віком 12–17 років, які ще цуценятами перехворіли на чуму м'ясоїдних (Корнієнко Л. Є. зі співавт., 2002). Таке тривале перебування й розмноження вірусів у організмі-господарі отримало назву «персистування». Термін походить від латинського «*persistentia*», що означає «збереження попереднього стану», «постійність», «сталість». Отже, в разі персистування проявляється властивість вірусів стало зберігатися в організмі упродовж тривалого часу (Зуев В. А., 1988).

Природно виникає питання: який же час перебування вірусу в організмі можна вважати довготривалим? Із попередніх прикладів видно, що навіть довготривале перебування вірусу в організмі людей і тварин не завжди призводить до захворювання й такі організми виглядають цілком здоровими, тобто йдеться про приховану інфекцію, яка залежатиме від тривалості інкубаційного періоду. Форми взаємодії вірусу з організмом господаря, залежно від тривалості перебування його в організмі, розділяються на два основні типи.

*Перший тип взаємодії* відрізняється короткочасним перебуванням вірусу в організмі, що може виражатися у двох формах інфекційного процесу – гострій та інпаарантній.

*Гостра інфекція* (синоніми: продуктивна інфекція, гостра інфекційна хвороба) – взаємодія вірусу з організмом, яка характеризується коротким інкубаційним періодом (від кількох днів до кількох тижнів) із наступним розвитком характерних для цього виду збудника симптомів захворювання. Гостра інфекція може закінчуватися повним або частковим (статистичні патологічні зміни) одужанням або смертю. У процесі одужання вірус елімінується й організм набуває певного ступеня несприйнятливості (імунітет) до повторного захворювання.

*Інпаарантна інфекція* (від франц. *inapparent* – невидимий) – безсимптомна інфекція з недовготривалим перебуванням вірусу в організмі. Після звільнення організму від вірусу про його перебування здогадуються у разі появи або зростання титрів специфічних анти-тіл у сироватці крові.

*Другий тип взаємодії* характеризується довготривалим перебуванням вірусу в організмі – персистування. Звідси стає зрозумілим, що всі форми цього типу взаємодії вірусу з організмом господаря характеризуються довготривалим вірусоносійством, яке, однак, може розрізнятися за своїми проявами та наслідками. Разом із тим потрібно уточнити поняття «довготривалого» і «недовготривалого» перебування вірусу в організмі, тобто більш точно визначитися з самим терміном «персистування».

Недовготривале перебування – це проміжок часу, що не перевищує терміну перебування вірусу в організмі під час гострої інфекції, тобто суму часу інкубаційного періоду та неускладненого клінічного прояву хвороби. Звідси неважко зрозуміти, що будь-яке збереження вірусу в організмі господаря після цього відрізка часу буде характеризуватися вже як власне персистування. Очевидно, що поняття персистування не може бути однозначним. Наприклад, інкубаційний період у разі захворювання на грип триває 1–3 дні, після чого клінічні ознаки неускладненого грипу, як правило, не перевищують одного тижня. Отже, після 3 тижнів від початку захворювання є всі підстави говорити про персистування цього вірусу.

Інший приклад – кір. Інкубаційний період у разі цієї хвороби становить у середньому 14 діб, потім настає 4–5-денний продромальний період, а далі і власне захворювання, яке триває 10–14 діб. Отже, період захворювання та інкубаційний період займають від 28 до 33 діб. Ось чому у випадку кору наявність вірусу в зовні здоровому організмі через 3 тижні від початку захворювання не буде розглядатись як персистування цього вірусу, адже час розвитку характерних для кору симптомів перевищує цей період (4–5 діб продромальний період і 10–14 – клінічний перебіг). Отже, для кожного вірусу існують певні межі персистування, які визначаються тривалістю гострого захворювання. Проте персистування одного й того ж вірусу може розрізнятися за своїм проявом і наслідками.

*Латентна інфекція* (від лат. *latents* – прихований) – безсимптомне персистування вірусу, коли порушується повний цикл вірусної репродукції і в клітинах господаря вірус персистує у вигляді субвірусних структур. Звідси стає зрозумілим, чому під час латентної форми інфекційного процесу індикація та ідентифікація вірусу за допомогою звичайних лабораторних методів майже неможливі. Насправді, за латентної форми інфекції вірус може знаходитися в дефектному стані або його ДНК (або ДНК-транскрипт) є інтегрованою з геномом клітини. В організмах, які підтримують латентну форму інфекції, під дією одного або декількох активуючих агентів (факторів) може індукуватися інтенсивна вірусна репродукція, що часто призводить до розвитку гострої форми інфекційного процесу.

Можливість активації вірусу в таких системах зумовлює їх епізоотологічне та епідеміологічне значення й пояснює необхідність подальшого вивчення механізмів та умов активації збудників і розробки точних діагностичних методів для ефективного виявлення персистувальних вірусів в організмі господаря, які підтримують латентні форми інфекційного процесу. Класичний приклад латентної інфекції в людей – різні герпесвірусні інфекції (герпес сімплекс, Епштейн-Бар, цитомегаловірус тощо), у свиней – вірус хвороби Ауескі, у коней – вірус ринопневмонії, що спричинюються також вірусами родини *Herpesviridae*.

*Хронічна інфекція* – характеризується персистуванням вірусу, й супроводжується появою одного або декількох симптомів захворювання з наступним розвитком патологічного процесу упродовж тривалого часу. Перебіг хронічної інфекції характеризується ремісіями, що чергуються з періодами загострень упродовж кількох місяців і навіть років. Хронічна вірусна інфекція (в окремих випадках) має сприятливий прогноз і в разі правильного, своєчасно розпочатого лікування може завершуватися повним одужанням. Прикладом хронічної вірусної інфекції в людей може бути хронічна аденовірусна, у коней – ІНАН.

*Повільна інфекція* – своєрідна взаємодія вірусу з організмом, яка характеризується багатомісячним або навіть багаторічним інкубаційним періодом, подальшим повільним, але неухильним розвитком симптомів захворювання, що закінчується тяжкими розладами, й здебільшого смертю. Для повільної інфекції характерним є розвиток патологічних змін в одному органі або в одній тканинній системі.

Все вищезазначене схематично представлено у таблиці 1. У класифікації Зуєва В. А. (1988) вилучено термін «персистувальна інфекція», оскільки він часто вживається у спеціальній літературі для характеристики різних понять. Автор вважає, що поняття «персистувальна інфекція» не має права на існування у тих випадках, коли ще не зрозуміло, підтримує ця система безсимптомну інфекцію з виділенням вірусу в зовнішнє середовище чи ні, тому що вирішення такого питання не завжди є простим. Деякі дослідники вважають, що термін «персистування» слід застосовувати здебільшого для характеристики вірусу, а не для характеристики інфекції.

**Класифікація форм взаємодії вірусу з організмом**

Перебіг інфекційного процесу	Час перебування вірусу в організмі	
	Недовготривалий (перший тип взаємодії)	Довготривалий (другий тип взаємодії)
Безсимптомний	Інапарантна інфекція	Латентна інфекція
Супроводжується розвитком симптомів	Гостра	Хронічна Повільна

Слід пам'ятати, що класифікація не в змозі передбачити й об'єднати всі ті існуючі еволюційні проміжні та перехідні форми взаємодії вірусу з господарем. Крім того, форми взаємодії збудника з організмом господаря не можуть бути самостійними, оскільки латентна форма може переходити в хронічну, або повільну.

Вище вже згадувалося про можливість активації персистувальних вірусів, зокрема вірусу хвороби Ауескі у свиней, коли латентна інфекція переходить у гостру. Проте активація персистувального вірусу в організмі призводить до розвитку не лише гострої, але й хронічної та повільної інфекції, – демонстративний приклад переходу латентної інфекції в хронічну (яка є дуже розповсюдженою) – аденовірусна інфекція.

**Механізми персистування вірусів**

*Дефектні або «ді» частки.* У 1950 році американський вірусолог Магнус вивчав розмноження вірусу грипу в курячому ембріоні. Вчений звернув увагу на те, що під час зараження ембріонів значними дозами вірусу, в них накопичується велика кількість вірусних часток, а інфекційність у цьому разі різко падає. Магнус пояснював виявлену невідповідність накопиченням в ембріоні «неповного» вірусу, тобто вірусних частинок, всередині яких не було нуклеїнової кислоти. Однак, як з'ясувалося, це було не зовсім так.

Згодом було встановлено, що за умови масового зараження курячих ембріонів вірусом грипу накопичується збудник, серед популяції якого переважають вірусні частинки з відсутністю (дефектом) у генетичному матеріалі окремих білкових сайтів (фрагментів). Іншими словами, в різних частинках не вистачає якого-небудь шматочка (гена) рибонуклеїнової кислоти, яка саме і є генетичним матеріалом часточок вірусу грипу. Нездатні до розмноження вірусні часточки отримали назву дефектних. Вони не розмножуються і, знаходячись всередині клітини, заважають розмноженню стандартних вірусних часточок. Проте в разі одночасного зараження клітини дефектною й стандартною часточками, картина змінюється – дефектні починають розмножуватися, використовуючи відсутній «матеріал» від стандартних часток. Роль дефектних вірусних часток у механізмі формування персистування можна показати наступним чином.

Процес послідовних заражень окремих клітин (як у культурі клітин, так і в організмі) має певну особливість. Дуже нечасто буває так, щоб у клітині, зараженій стандартною часточкою, серед накопиченого потомства вірусу з'явилася хоча б одна дефектна. Але, якщо це трапляється, то дефектні часточки, використовуючи відсутній «матеріал» стандартних, які знаходяться в клітині, починають активно розмножуватися і роблять це значно швидше порівняно зі стандартними. Збирання дефектних часточок відбувається швидше через дефект генетичного матеріалу. Дефектні частки, що вийшли з клітини разом зі стандартними, заражають нові клітини, у яких стандартні часточки розмножуватися не зможуть. Таке явище називають інтерференцією, або виключенням активності. Разом із тим, у разі одночасного зараження нових клітин дефектними й стандартними часточками починається розмноження тих та інших, і знову дефектні будуть випереджати стандартні. Неважко зрозуміти, що дуже швидко серед всього потомства вірусу дефектні часточки будуть переважати й захищати від стандартного вірусу ті клітини, в яких вони (дефектні) знаходяться. Коли між активним синтезом порівняно незначної кількості стандартних часток досягається певна пропорція, інфекційний процес перебігає в латентній формі.

Дефектні частки активно накопичуються, що призводить до поступового зменшення кількості стандартного вірусу, оскільки в клітину, зайняту дефектною часточкою, стандартна потрапити не в змозі. Але подібний хід розвитку подій також не може лишатись без наслідків: стандартного вірусу напрацьовується все менше й менше, більша частина клітин заповнюється вірусними частками, не здатними до розмноження, їм потрібен помічник в особі стандартної вірусної частки, а помічників стає дуже мало. Тому інтенсивність розмноження дефектних часточок швидко знижується, звідси менше клітин буде заражатися дефектними часточками. У вільні від них клітини проникають стандартні вірусні часточки. У зв'язку з цим продукція стандартних вірусних часточок знову збільшується, але до тих пір, доки серед стандартних не з'являться дефектні. Останні з'являються тим частіше, чим більшою дозою вірусу заражена клітина. Дефектні часточки починають з успіхом розмножуватися, тому що в цей період у них багато «помічників» (тобто стандартних часточок). Кількість дефектних часточок знову збільшується, і все повторюється спочатку. Отже, в результаті тривалої коеволюції, вірус виробив механізм самозбереження, який регулює чисельність популяції збудника та її якість.

Те, що описаний вище процес відбувається саме так, підтверджується двома аргументами. По-перше, дефектні інтерферуючі вірусні часточки виявлені в популяціях багатьох вірусів (грипу людини, поліомієліту, сказу, везикулярного стоматиту, лімфоцитарного хориоменінгіту, кліщового енцефаліту, японського енцефаліту, гарячки долини Рифт, парагрипу, мавпячих вірусів, аденовірусів тощо). По-друге, за деяких



прихованих вірусних інфекцій вдалося виділити дефектні інтерферуючі часточки з організму заражених тварин або людини, а також із заражених клітинних культур (Ковалев Н. А., 2012; Зуев В. А., 2002, 2012).

*Механізм інтеграції геномів.* Багато років тому була відкрита латентна вірусна інфекція у бактерій – лізогенія, за якої дезоксирибонуклеїнова кислота (генетичний матеріал) бактеріофага об'єднується (інтегрує) з хромосоною бактеріальної клітини й згодом розщеплюється як інтегральна частина хромосоми у процесі клітинного ділення. Безсумнівні докази інтеграції генетичного матеріалу бактеріофага з генетичним матеріалом бактеріальної клітини й широка розповсюдженість таких лізогенних бактерій у природі наводили на думку про можливість існування подібних взаємовідносин між вірусами тварин і клітинами тваринного походження.

Ще у 1946 році відомий вірусолог Л. А. Зільбер висунув вірусну теорію походження пухлин, відповідно до якої вірус відіграє роль пускового механізму злоякісного процесу. Згодом, під впливом значних успіхів у вивченні лізогенії, Л. А. Зільбер значно розширив й уточнив положення теорії, названої ним згодом вірусогенетичною теорією походження пухлин; її основним постулатом якраз і є об'єднання генетичного матеріалу пухлинного вірусу з генетичним матеріалом клітини людини або тварин.

У 1968 році в лабораторії американського вірусолога Р. Дюльбекко було доведено, що дійсно два відомі пухлинні віруси – вірус поліоми й мавпячий ОВ-40 підтримують приховану форму інфекції у клітинах завдяки інтеграції їхніх ДНК із ДНК тваринної клітини. Публікації цих праць поклали край багаторічним дискусіям про можливість для вірусів тварин типу взаємодії з клітиною добре й давно відомого в галузі бактеріофагії. А через кілька років інтеграційний механізм був виявлений також і за латентної інфекції клітинних культур вірусами герпесу й аденовірусами. Однак, всі ці відкриття були пов'язані з вірусами, генетичний матеріал (геном) яких складається з ДНК.

Розв'язання питання, щодо можливості інтеграції геному РНК-вмісного вірусу з геномом клітини організму, було розпочато дослідженнями американського біохіміка Г. Теміна. Автор ще в 1964 році знайшов у клітинах, заражених РНК-вмісним вірусом саркоми Рауса, синтез нової ДНК, яка ніколи не зустрічалася в незаражених цим вірусом клітинах. Пізніше Г. Темін і незалежно від нього Д. Балтимор відкрили у складі частинок деяких вірусів новий фермент – РНК-залежну ДНК-полімеразу. Вже сама назва ферменту пояснює, як здійснюється побудова молекул ДНК на матриці РНК. Така заново синтезована ДНК й інтегрує з ДНК-клітини. Ці відкриття пояснювали можливість інтеграції геномів РНК-вмісних вірусів із геномом клітини, і, таким чином, остаточно доводили справедливність положень вірусогенетичної теорії походження пухлин, тим більше, що фермент РНК-залежна ДНК-полімераза (яка потім одержала назву «зворотна транскриптаза», або «ревертаза») невдовзі був знайдений у складі всіх РНК-вмісних пухлинних вірусів (Зуев В. А., 1988, 2002, 2012).



*Механізм персистенції за рахунок температурочутливих мутантів.* Багато років тому в одній із лабораторій вивчали тривале персистування вірусу ящуру в організмі теляти. У цьому разі з'ясувалося, що упродовж року від одного теляти постійно вдавалося виділити вірус, який не розмножувався в культурі чутливих клітин, якщо їх після зараження поміщали в емність із температурою 41 °С, яка саме й відповідає температурі тіла хворого теляти. Якщо ж заражені вірусом клітини інкубували за температури 37 °С, то вірус у них активно розмножувався і навіть спричинював руйнування клітин. Вся суть питання у, так званих, температурочутливих мутантах. Унаслідок мутаційних змін у геномі вірусу інколи включається в роботу та ділянка, що визначає синтез спеціального ферменту – полімерази, яка й здійснює конструювання вірусних нуклеїнових кислот (геномів) під час розмноження вірусу всередині клітини. Водночас порушення ферменту має своєрідний характер – фермент починає погано працювати або зовсім не працює за такої температури, під час якої у звичайних умовах вірус добре розмножується. Але, як виявилось, фермент з успіхом працює в умовах зниженої температури. Ось чому такі вірусні мутанти й отримали назву температурочутливих.

Тепер уявімо, що група клітин заражена таким температурочутливим вірусом і знаходиться у звичайних температурних умовах. Природно, такий мутантний вірус буде погано розмножуватися, що призведе до накопичення в клітинах вірусних «напівпродуктів», а зрілий, повноцінний вірус, який би мав усе необхідне у своєму складі, утворюватися не буде. Саме такі вірусні «напівпродукти» будуть персистувати в клітинах і нерідко можуть призвести до зовсім несподіваних результатів (Зуев В. А., 2002, 2012).

Нині рееструються як температуро-, так і холодочутливі мутанти. У таких мутантів, крім того, нуклеотидна послідовність у геномі змінюється у такий спосіб, що утворений ними білковий продукт не здатний зберігати функціонально активну конформацію за температури (39–42 °С). За більш низької температури (36–38 °С) мутант здатний до розмноження (Ковалев Н. А., 2012). Зуев В. А. (1988) наводить наступний приклад. Реовірус спричинює в людини захворювання верхніх дихальних шляхів, діарею. Введення звичайного штаму реовірусу в мозок новонародженим щуренятам спричинює в них швидкий розвиток гострого енцефаліту з високою смертністю. Якщо таких тварин заражають температурочутливим мутантом реовірусу, то щурята упродовж кількох місяців виглядають зовсім здоровими, але потім у них повільно розвивається гідроцефалія, яка прогресує і врешті решт закінчується загибеллю тварин.

## **Імунологічні механізми персистенції**

Поняття «імунологічні механізми» характеризує існування можливих механізмів персистенції вірусів у цілісному організмі з позиції його «імунологічної озброєності». Однак не можна не враховувати думки вчених про те, що різні форми вірусного персистування є наслідком

діяльності порушених захисних механізмів господаря, які спеціалізуються на елімінації патогенних мікробів.

Персистуванню вірусів сприяють або *недостатнє продукування антитіл* (толерантність, аутоімунодепресія, утворення ненейтралізуючих антитіл, недостатність вірусного антигену на поверхні зараженої клітини, передача вірусу від клітини до клітини), або *недостатність клітинно-імунних реакцій* (толерантність, блокувальні антитіла, зниження кількості вірусного антигену на поверхні заражених клітин, дефектна продукція інтерферону, зараження лімфоцитів і макрофагів персистувальним вірусом).

**Недостатнє продукування антитіл. Толерантність.** Під толерантністю до вірусів розуміють імунологічно специфічну гіперчутливість до вірусних антигенів. Класичним прикладом подібної ситуації в організмі є лімфоцитарний хоріоменінгіт у мишей, заражених у перші дні після народження або внаслідок вертикальної передачі збудника (вірусу). Внаслідок зараження в організмі таких мишей відбувається активне накопичення вірусу й поступове широке розповсюдження його по всьому організму. У випадку розмноження вірусу, на фоні неповного розвитку або тяжкого ураження органів імуногенезу, створюються умови формування й підтримання вірусного персистування, оскільки саме в такій ситуації частково або повністю придушується клональна активність вірусоспецифічних T-лімфоцитів.

**Аутоімунодепресія.** Віруси, які добре відомі своєю здатністю до утворення в організмі господаря різних форм персистування, мають виражену імунодепресивну дію. До таких належать віруси вищезгаданого лімфоцитарного хоріоменінгіту, цитомегалії, мишачого лейкозу тощо. Імунодепресивна дія може мати різну тривалість у часі й нерідко найбільш виражена у критичний період індукції імунної реакції. У разі імунодепресивної дії того чи іншого вірусу часто виявляється заниженою реакція антитілоутворення на введення гетерологічних антигенів.

**Утворення ненейтралізуючих антитіл.** В останні роки були описані приклади персистування деяких вірусів протягом усього життя заражених тварин, коли в їхньому організмі відмічали накопичення антитіл, не здатних нейтралізувати інфекційну активність вірусів. Подібні спостереження стосуються вірусів лімфоцитарного хоріоменінгіту, алеутської хвороби норок, лейкозу мишей, африканської чуми свиней тощо. Такі антитіла специфічно можуть з'єднуватися з гомологічним вірусом, проте реакція не призводить до нейтралізації вірусної активності, хоча комплекси, що утворюються, продовжують циркулювати в крові. Очевидно, своєрідність дії ненейтралізуючих антитіл зумовлена їхньою активністю щодо некритичних ділянок поверхні віріону. Заразом такі ненейтралізуючі антитіла здатні блокувати активність нейтралізуючих антитіл й у такий спосіб забезпечувати механізм підтримання вірусного персистування.

**Недостатність вірусного антигену на поверхні зараженої клітини.** Ефективна дія антитіл у зараженому організмі припускає реакцію

з вірусним антигеном на поверхні зараженої клітини з фіксацією комплекменту й наступним лізисом клітини. Водночас кількість антигену на клітинній поверхні мусить бути достатньою для формування критичної кількості Ig G-дублетів. Природно, що незначна щільність вірусного антигену на поверхні зараженої клітини може не призводити до її лізису, що, безсумнівно, сприятиме вірусному персистуванню.

*Передача вірусу від клітини до клітини.* Механізм передачі вірусу від клітини до клітини (у повному розумінні слова) не пов'язаний з імунологічними чинниками організму, а ймовірніше є особливістю репродукції вірусів, проте подібний спосіб його розповсюдження в тканинах зумовлює неефективність нейтралізуючої дії антитіл, тому що вірус не потрапляє в міжклітинну рідину. Зазначений механізм переконливо демонструється в модельних системах *in vitro* з вірусом звичайного герпесу, коли за допомогою вірусоспецифічних антитіл, доданих до живильного середовища, не вдається «вилікувати» заражені клітини.

*Недостатність клітинно-імунних реакцій. Толерантність.* Специфічна імунологічна гіпорективність може спостерігатись і в клітинноімунній реакції так само, як і в реакції антитіл. На думку Мімса (1974), обидва ці імунологічні механізми можуть проявляти толерантність незалежно один від одного. Найбільш демонстративним прикладом цього можуть бути характер і особливості імунологічних реакцій за підгострого склерозивного паненцефаломієліту. Незвично високі титри протикорових антитіл (Бернет, 1968) свідчать про втягування в патогенез цього захворювання якихось імунопатологічних механізмів. Така імунопатологія пов'язана із дефективністю T-лімфоцитів, що виражається у відсутності реакції клітинного імунітету на фоні патологічно посиленої здатності органів імуногенезу виробляти антитіла до збудника кору (до 1 : 16000), що зумовлюється безперервним розмноженням вірусу (або субвірусних структур) і його розповсюдженням у мозковій тканині шляхом передачі від клітини до клітини.

*Блокувальні антитіла.* Взаємодія вірусу з антитілами або антитіл з антигеном на поверхні зараженої клітини може призводити до блокувальної дії противірусної активності сенсibiliзованих лімфоїдних клітин. Припускають, що блокувальна дія може з найбільшою частотою мати місце в організмі молодих (імунологічно незрілих) тварин, коли реакція клітинного імунітету формується пізніше реакції антитіл.

*Зниження кількості вірусного антигену на поверхні заражених клітин.* Як показав Портер (1971), одним із найважливіших імунологічних механізмів противірусного захисту організму є знешкодження заражених клітин, що несуть на своїй поверхні вірусні антигени за допомогою сенсibiliзованих імунних клітин. Звідси зрозуміло, що присутність на поверхні заражених клітин меншої кількості антигену може «не звернути уваги» імунних клітин, що буде сприяти персистуванню вірусу в заражених клітинах.

*Дефектна продукція інтерферону.* В організмі мишей під час персистування збудників лімфоцитарного хориоменінгіту та лейкозу в жодному разі не виявляють інтерферон. Подібна особливість персистування цих вірусів підтверджена й у клітинах організму мишей, культивованих у пробірці. Відсутність певної кількості інтерферону виявлена й під час латентної грипозної інфекції, яка спостерігається як у культурі клітин (із вірусами грипу птиці та грипу людини), так і в організмі мишей.

*Зараження лімфоцитів і макрофагів персистувальним вірусом.* Порівнюючи відомості спеціальної літератури з цього питання, можна зробити висновок, що особливості взаємодії вірусів, які формують персистування в організмі господаря з лімфоїдними клітинами й макрофагами, не є однобічними. Значна кількість вірусів, включно із реовірусами, аденовірусами, герпесвірусами, поксвірусами, аренавірусами, асфавірусами, ретровірусами, параміксовірусами, заражають лімфоїдні клітини й макрофаги. З іншого боку, міксовіруси, коронавіруси, пікорнавіруси, тогавіруси, переважна частина рабдовірусів не спричинюють зараження цих клітин, або, насамкінець, для такого висновку немає підстав. Водночас, у разі персистування вірусів алеутської хвороби норок, інфекційної анемії коней, вірусу, що підвищує рівень лактатдегідрогенази в мишей, макрофаги є чи не єдиними клітинами в організмі, які й підтримують персистування (Тимаков В. Д., Зуев В. А., 1977; Шишков В. П. и др., 1984; Зуев В. А., 1985, 1988; Ярчук Б. М. та ін., 1995, 1997, 2002).

## АДЕНОМАТОЗ ОВЕЦЬ

Аденоматоз легень овець (лат.: *Adenomatosis pulmonum*; син.: легенева аденокарцинома, легеневий аденоматоз, аденоматозна бронхопневмонія, прогресуючий аденоматоз) – повільна вірусна інфекція овець і кіз, яка характеризується тривалим інкубаційним періодом і прогресуючим ураженням легень із розростанням у них залозоподібних вогнищ у вигляді метастазуючих пухлин типу аденом. Ураження виникають у термінальних бронхіолах із пневмоцитів II типу (типу В) і клітин Клара й кінцево призводять до загибелі тварин.

**Історична довідка.** У зарубіжній літературі цю хворобу часто позначають як *jaagsiekte* (мовою африканських племен «*jaak*» – гнати, «*ziekte*» – ослаблення) – терміном, який вперше застосував Hutcheon в 1891 році, коли описував симптоми й макроскопічні зміни в овець у Південній Африці. Легеневий аденоматоз відомий фермерам ПАР із середини XIX ст. серед овець, завезених ще на початку позаминулого століття з Іспанії. Хворобу описано в 1884 році в Англії як легеневий аденоматоз. У Німеччині вона згадується в 1889 році У 1974 році С. Perk et al. зробили висновок про наявність у легенях овець, хворих на легеневий аденоматоз, ретровірусу.

Нині легеневий аденоматоз діагностований у Європі, Азії, Африці, Південній та Північній Америці, переважно в країнах із розвинутим вівчарством і завдає значних економічних збитків. Наявність цього захворювання в США кінцево доведено в 1979 році. У Канаді хвороба вперше діагностована в 1979 році в нащадків овець, імпортованих із Великобританії. У Нідерландах легеневий аденоматоз вперше зареєстрований в 1978 році в овець, імпортованих за 11 міс. до цього з Шотландії. У Мексиці аденоматоз легень було діагностовано в 1 % дорослих овець. В Ірані легеневий аденоматоз було виявлено в 1975 році у 15 овець породи авасі. Це захворювання діагностовано в овець у Південній Африці, Кенії, Ізраїлі, Індії, Туреччині, Перу, Чілі, а з європейських країн – у ФРН, Великобританії, Іспанії, Греції, Португалії, Франції. Хворобу зареєстровано на теренах колишнього СРСР наприкінці 80-х рр. минулого століття. В Австралії й Новій Зеландії хвороба не реєструється. Нині хвороба розповсюджена в більшості країн, що займаються вівчарством і зумовлює серйозні економічні збитки внаслідок загибелі 1–2 % овець у неблагополучних господарствах, а за первинного занесення – до 50 % і більше (Palmarini M. et al., 1995, 1999; Sharp J. M. et al., 2003).

**Характеристика збудника.** Захворювання спричинює РНК-умісний вірус, що належить до родини *Retroviridae*, роду *Lentivirus* (вірус має специфічну назву *Jaagsiekte sheep retrovirus*). Збудник, виділений у Великобританії, складався з пустих капсомерів, які становили собою ікосаедр правильної форми, оточений оболонкою, з розмірами нуклеокапсиду 99–115 нм.

Вірус виділяють переважно з аденокарциноми легень хворих тварин, а, отже, локалізація вірусу часто обмежується ураженими легенями.

Польові ізоляти вдавалося розмножувати лише в клітинах нирок ембріона вівці і клітинній лінії, отриманій із легень хворої на легеневий аденоматоз вівці. В обох культурах спостерігали цитопатичну дію (ЦПД) (Sanna M.P. et al., 2001).

Експериментальне відтворення легеневого аденоматозу за допомогою суспензії пухлинної тканини природно захворілих на легеневий аденоматоз овець не завжди дає позитивні результати. За серійного пасажування збудника легеневого аденоматозу на новонароджених ягнятах інкубаційний період скорочується до 3–5 тижнів. Під час експериментального зараження з'ясувалось, що клінічний перебіг захворювання швидше виникає в більш молодих тварин.

Вірус чутливий до впливу ефірів і детергентів, формальдегіду, порівняно резистентний до УФ-променів.

**Епізоотологічні відомості.** Хворобу реєструють у багатьох країнах світу. За природних умов до неї сприйнятливі вівці із 3-місячного віку.

Втрати від легеневого аденоматозу здебільшого становлять 1–2 % поголів'я, однак недавні дослідження показали, що в уражених стадах кількість овець у субклінічній стадії хвороби може коливатися від

6 до 13 %. Ураження легенеvim аденоматозом здебільшого спостерігають в овець 3–5-річного віку. Під час первинного занесення хвороби в отару й розвитку епізоотії, захворюваність, навіть, може становити 50–80 %. Специфічної породної чутливості до легеневого аденоматозу не спостерігається. Уражуються однаковою мірою, як барани, так і вівці, хоча у вівцематок діагностують аденоматоз частіше. Сезонності не спостерігають, проте в холодну пору року легше відбувається перезараження (холод сприяє більш тривалому збереженню збудника в до-вкіллі) (Palmarini M. et al., 1995, 1999).

Хвороба передається повітряно-крапельним шляхом. Скупчене утримання овець у закритому приміщенні, відсутність моціону, достатньої вентиляції сприяє масовому перезараженню тварин. Джерело збудника інфекції – хворі тварини, які виділяють його в разі кашлю і слизово-гнійних витікань із носа. Провідний шлях зараження – повітряно-крапельний. Нині доведено, що вірус також може передаватись ягнятам і козенятам через молозиво й молоко. Захворюваність в середньому досягає 30 %. Часто спостерігають змішаний перебіг аденоматозу та інших повільних інфекцій овець. Тривале персистування вірусу забезпечується механізмом інтеграції геномів вірусу й ураженої клітини.

Дослідники передбачають імунодепресивний вплив збудника з утворенням імунних комплексів, циркуляція яких призводить до виникнення аутоімунних реакцій, інтенсивної проліферації й гіперплазії епітеліальної й лімфоїдної тканин. Метастатичні розростання порушують живлення паренхіми легень, унаслідок чого розвиваються застійні явища, вогнища некрозу, катарально-десквамативна і гнійна пневмонія. Проліферація в альвеолах епітеліальної тканини призводить до утворення залозистоподібних вогнищ, які заповнюють просвіт альвеол (Sharp J.M. et al., 1983).

**Патогенез.** Окремі дослідники розглядають інтерстиціальне запалення як провідний патологічний фактор, який вторинно супроводжується метаплазією й регенерацією. Інші дослідники вказують, що трансформуючим фактором є безпосередній вплив вірусу на епітеліальні клітини після вбудовування в них вірусного геному. Унаслідок розростання епітеліальних клітин відбувається ущільнення альвеолярних перетинок із заміною клітин гладкого епітелію кубічним і циліндричним, які, крім того, збільшуються в розмірі (Palmarini M. et al., 1995, 1999; Sharp J.M. et al., 1983).

**Клінічні ознаки й перебіг.** Аденоматоз, як й інші повільні вірусні інфекції має тривалий інкубаційний період (від 4–9 міс. до 3 років), характеризується хронічним, повільно прогресуючим перебігом і 100 % загибеллю всіх хворих тварин.

У такий спосіб клінічні ознаки виявляються лише в дорослих тварин 2–4-річного віку. У разі зараження через молозиво хвороба може проявитися в овець віком 8–12 місяців. Хвороба починає проявлятися

в овець за досягнення відповідних розмірів пухлин, коли вони призводять до порушень нормальної фізіологічної діяльності легень. Іноді пухлина може становити 60 % від усієї паренхіми легень. Спостерігають різні розлади дихання, тварина поступово втрачає масу тіла за збереженого апетиту й доброї годівлі. Під час аускультації виявляють яскраво виражені респіраторні шуми за вдихання й видихання, а в більш застарілих випадках – свистячі звуки і вологі хрипи, які чутно іноді без стетоскопу. Спостерігається прогресуюча задишка, особливо помітна в разі руху тварини. Часто спостерігають спазматичний кашель, проте він не є характерною ознакою. Більш характерною ознакою є тривалий вологий кашель. Із носових отворів хворої вівці виходять пінисті слизово-гнійні маси (від 25 до 500 см<sup>3</sup> на добу). Існує, навіть, так званий тест – «тачка», коли підозрілу тварину беруть за задні кінцівки (що у хворих овець спричинює нестерпний біль), піднімають їх максимально й рухаються, у хворих тварин із ніздрів починає виділятися слизова рідина. Температура тіла, як правило, буває в межах норми. З розвитком захворювання виснаження тварини прогресує, за тривалих перегонів хворі тварини відстають від отари (Palmarini M. et al., 1995, 1999).

Ознаки хвороби варіюють залежно від тривалості процесу й супутніх ускладнень. Після багатьох місяців клінічного перебігу захворювання закінчується смертю тварини (часто через вторинний пастерельоз) (Sanna M.P. et al., 2001).

**Патолого-анатомічні зміни.** Патогномонічною ознакою легеневого аденоматозу є витікання пінистої мукоїдної (слизової) рідини із носових отворів тварини в разі піднімання задньої частини тулуба й одночасного опускання голови нижче грудної клітки. Невідворотним наслідком хвороби є загибель тварини, яка часто прискорюється в результаті швидкого розвитку пневмонії, спричиненої секундарною мікрофлорою (здебільшого *Pasteurella haemolytica*).

На розтині в легенях виявляють різних розмірів пухлинні вузлики. Залежно від ступеня розвитку хвороби виявляють дрібні світлі вузлики до 1 см у діаметрі, або великі сіро-білі, що виступають над поверхнею оточуючої тканини.

Легені збільшені, особливо на периферії часток. Уражені ділянки мають щільну пухлиноподібну консистенцію, світло-сірий або сіро-білий колір. Пухлинна тканина здається ледь прозорою, поверхня розрізу волога. Найбільш часто в процес утягуються центральні частки діафрагмальних і кардіальних часток, хоча на пізніх стадіях хвороби ураження можуть утягувати й інші частки легень. Трахея і бронхи заповнені світлою пінистою рідиною, однак, із паренхіми легень рідина виділяється не часто. Часто виявляють потовщення плеври і фіброзні спайки з грудною клітиною. Дрібні сіруваті вузлики, виявляють на початкових стадіях хвороби, останні можуть бути розкидані по всіх част-



ках легень, дещо підвищуючись над нормальною легеневою тканиною. Вони оточені емфізематозними зонами з невеликими прозорими вогнищами сіруватого кольору діаметром до декількох міліметрів. Пухлина характеризується, здебільшого, експансивним ростом, але трапляються й метастази, як всередині грудної клітини, так і поза нею.

Медіастенальні трахеобронхіальні лімфовузли збільшені, мають щільну консистенцію й сірувато-білий колір. Хвороба часто ускладнюється бактеріальними інфекціями, і в уражених легенях спостерігаються ознаки легеневого пастерельозу й різних пневмоній інфекційного походження (Palmarini M. et al., 1995, 1999).

Структурно первинні ураження тканини легень аденоматозом характеризуються наявністю поодиноких кубічних або циліндричних неопластичних клітин або невеликих їхніх рядів, розміщених між нормальними клітинами альвеолярного епітелію. Потім такі кубічні клітини проліферують, вистеляючи собою стінки альвеол і бронхіол. Процес проліферації відбувається постійно протягом усього захворювання і призводить до багаторядного, папіломатозного виду вистеляння альвеол, що часто спричинює їхню повну облітерацію. Проліферуючі клітини належать до неопластичних на підґрунті їхньої морфології, зовнішнього оточення, наявності глікогенових гранул, а також утворення метастазів в інших органах. Перибронхіальна сполучна тканина інфільтрована клітинами, серед яких переважають лімфоцити. М'язова стінка бронхіол гіпертрофована, слизова потовщена, у бронхіолах спостерігається посилене виділення секрету і проліферація кубічного епітелію.

Середостінні і трахеобронхіальні лімфовузли, як правило, збільшені в розмірі. У них відмічають явища продуктивного лімфоденіту з проліферацією елементів PEC і утворенням лімфоїдних, плазматичних клітин, а іноді клітин мієлоїдного ряду. Плевра, що вкриває аденоматозні вогнища, потовщена, її колагенові волокна стають грубими, сполучнотканинні пучки місцями набряклі і драглисті. За гістологічною будовою метастатичні вогнища в середостінних лімфовузлах і вісцеральних органах подібні аденоматозним вогнищам у легенях. Пухлинна тканина за легеневого аденоматозу нагадує за своєю субмікроструктурою ембріональну легеневу тканину. За легеневого аденоматозу домінуючі епітеліальні клітини мають характеристики, що вказують на найбільш імовірне походження пухлини з клітин типу В (типу II) альвеолярного епітелію або клітин бронхіол Клара.

**Діагностика.** Діагноз ґрунтується на аналізі епізоотологічних, клінічних даних, патолого-анатомічних і патоморфологічних змін і остаточно встановлюється за результатами лабораторних досліджень.

У лабораторію ветеринарної медицини для підтвердження діагнозу направляють кусочки уражених легень і регіонарні лімфатичні вузли, у яких під час розтину знаходять специфічні для аденоматозу зміни.



Індикацію вірусу проводять у РІФ, ІФА та ПЛР. ПЛР доволі чутлива, й підтверджує в 100 % випадків діагноз у клінічно хворих тварин. На початкових етапах розвитку хвороби, коли уражена незначна частина клітин ПЛР може бути негативною. Підтвердити діагноз можна серологічно в ІФА. У країнах із розвиненим вівчарством існує проблема з цією хворобою, ефективним методом діагностики за клінічної підозри є ультразвукове дослідження грудної клітки (González L. et al, 2004; Voigt K. et al., 2007).

Гістологічно виявляють колонії кубічних і циліндричних пухлинних клітин на місці плоских епітеліальних клітин альвеол. У плазмі цих клітин виявляють базофільні включення. На підставі гістологічної будови пухлини й ультраструктури пухлинних клітин аденоматоз легень класифікують як бронхо-, альвеолярно-клітинні карциноми (ОІЕ; 2008).

**Диференційна діагностика.** Аденоматозну бронхопневмонію необхідно диференціювати від *вісна-маєді* (остання характеризується дифузним ущільненням легень і лімфоцитарною інфільтрацією в міжальвеолярній тканині). Виключають також пневмонії вірусного, бактеріального й паразитарного походження (González L. et al, 2004).

**Лікування.** Засобів спеціального лікування аденоматозу в овець не існує. Антибіотикотерапія може лише тимчасово поліпшити загальний клінічний стан тих овець, які мають ускладнену вторинну бактеріальну інфекцію.

**Специфічна профілактика.** Засобів специфічної профілактики цього захворювання (вакцин) не розроблено (Palmarini M. et al., 1995, 1999).

**Профілактика й заходи боротьби.** Профілактичні заходи ґрунтуються на попередженні занесення вірусу з хворими вівцями і тваринами-вірусоносіями. З урахуванням відсутності точних методів захиттєвої діагностики, значної тривалості інкубаційного періоду до прояву клінічних симптомів хвороби, профілактика легеневого аденоматозу в стаді ґрунтується на дотриманні санітарно-гігієнічних вимог, недопущенні скупченості тварин і ранньому виявленні і бракуванні тварин, уражених хронічними дихальними розладами і прогресуючим виснаженням овець старших 2-річного віку. Взимку в овець має бути щоденний моціон, влітку вони мають бути на пасовищі.

У разі підозри в захворюванні овець на аденоматоз господарство переводять на посилений режим ветеринарного контролю. Для своєчасного виявлення хворих потрібно щомісяця проводити ветеринарний огляд тварин (який включає 30-хвилинний прогін овець із функціональним навантаженням; тест «тачка»; тимчасове закриття обох носових отворів для виявлення задишки). Овець із легeneвими синдромами бракують, забивають на санітарній бійні і проводять патолого-анатомічне й гістологічне дослідження.

Важливим чинником є також уникнення використання в стадах застарілих технологій утримання овець, які сприяють прискоренню розповсюдження хвороби респіраторним шляхом. Добрий біозахист господарств

має важливе значення для мінімізації ризиків впровадження збудника аденоматозу овець у благополучне господарство. Латентно інфіковані вівці є джерелами й резервуарами збудника інфекції. З профілактичною метою овець потрібно утримувати в одновікових групах, що є найважливішим чинником управління ризиками за цього захворювання. Бракування є найбільш ефективним, якщо будь-яку підозрілу в захворюванні тварину одразу після виявлення виводять зі стада, коли вона ще не є активним джерелом збудника інфекції (Sanna M.P. et al., 2001; Voigt K. et al., 2007).

У разі підтвердження діагнозу на аденоматоз господарство оголошують неблагополучним і на нього накладаються ветеринарно-санітарні й господарські обмеження. За умовами обмежень забороняється: 1) вивезення овець із метою використання для племінних і господарських цілей, а також вивезення незнезаражених продуктів, кормів і реманенту з господарства; 2) переміщення всередині господарства і введення нових овець; 3) проїзд усіх видів транспорту через неблагополучну територію.

Для успішного контролю за хворобою всіх хворих та інфікованих овець в уражених стадах направляють на забій. Місця, де вони перебували, дезінфікують 3 % розчином формальдегіду або гідроксиду натрію. Труп загиблих тварин знищують, або утилізують. Посилюють ветеринарний контроль за рештою поголів'я. Ягнят утримують ізольовано й випоюють молоком від здорових овець. Усе вівцепоголів'я, починаючи з 4-місячного віку клінічно оглядають.

У разі захворювання 10–20 % поголів'я стада забивають усіх овець.

Забороняється вивезення незнезаражених продуктів вівчарства, кормів, реманенту, переміщення тварин всередині господарства (з отарі в отару). Покращують годівлю тварин, посилюють санітарно-зоогігієнічні заходи.

Обмеження з господарства знімають через 6 міс. після вибракування й забою хворих і підозрілих у захворюванні тварин і проведення заключних ветеринарно-санітарних заходів.

## АЛЕУТСЬКА ХВОРОБА НОРОК

Алеутська хвороба (англ.: *Aleutian disease*; син.: вірусний плазмцитоз норок) – контагіозна, повільна вірусна хвороба, яка характеризується значною плазмоклітинною проліферацією (плазмцитозом), гіпергаммаглобулінемією, явищами геморагічного діатезу, артеріїтом, гепатитом, анемією і прогресуючим виснаженням звірів.

**Історична довідка та економічні збитки.** Уперше алеутську хворобу норок описали G.R. Hartsough і J.R. Gorham (1956) у Північній Америці. Автори спостерігали її з 1946 року в норок алеутської мутації (синьо-блакитне забарвлення) відразу після її виведення. У наступні роки хворобу діагностува-

ли в Англії, Німеччині, Данії, Голландії, СРСР, Скандинавських та інших країнах, куди її завозили з норками, що імпортувались. Висока сприйнятливість норок до захворювання і стійкість збудника в зовнішньому середовищі, а також завезення звірів для розведення зумовили швидке його розповсюдження фактично в усіх країнах, які займалися розведенням норок.

Хвороба завдає значних економічних збитків звірівницьким господарствам у зв'язку з високою смертністю (70–80 %), погіршенням якості хутра, зниженням плодючості самиць, підвищеною стерильністю самців і падежем молодняку. Превалентність (процент серопозитивних тварин) алеутської хвороби норок на окремих фермах Голландії в минулому столітті перевищувала 75 %, Канади – 90, Данії – 40 %. За йодно-аглютинаційним тестом (ЙАТ) у Норвегії виявляли 17 % позитивно реагуючих норок, у США – 75 %. У РФ алеутська хвороба норок реєструвалась фактично на кожній фермі, уражуючи в окремих господарствах до 34–52 % поголів'я (Корнієнко Л. С. зі співавт., 2001).

У 1962 році L. Karstad і T.J. Pridham, J.D. Russel, G. Trautwein і C.F. Helmboldt з успіхом відтворили алеутську хворобу норок як тканинною суспензією, так і ультрафільтратом з органів хворих звірів. Цими дослідженнями було доведено, що етіологічним чинником алеутської хвороби норок є вірус. Нині вірус алеутської хвороби норок потрапив у дику природу. Дика норка стала заручницею ситуації, яку створила людина. Дослідники говорять про втечу тварин-носіїв із неблагополучних ферм (іноді навмисне випускання на волю) і відповідні наслідки (Persson S. et al., 2015; Nituch L.A. et al., 2011). Цей вірус, на жаль, може особливо знизити придатність дикої норки до виживання в природних умовах, порушуючи як продуктивність у дорослих самиць, так і загальний показник виживаності цуценят і дорослих тварин.

**Характеристика збудника.** Вірус належить до родини *Parvoviridae*, роду *Amdoparvovirus*, підродини *Parvovirinae*. Розмір віріонів – 10–23 Нм, капсид має форму ікосаедра. Вірус проходить через мембранні фільтри з порами в 50 Нм й осаджується центрифугуванням за 95000 g. Капсид безоболонковий, містить ДНК. Плавуча щільність у  $CsCl$  –  $1,36 \pm 0,02$  г/см<sup>3</sup>, у градієнті густини сахарози – 1,21. Вірус знаходиться в ядрах клітин і в різних органелах цитоплазми (Grawford T.B., 1973; Henson J.B. et al., 1963, 1966; Ingram D.J., Cho H.J., 1974).

Існують щонайменше 4 штами вірусу, які є патогенними для норок – Юта 1, Онтаріо, Монтана та Пулман; також дослідники говорять про те, що штами виділені від тхорів мають певні антигенні відмінності. Були проведені дослідження послідовності ДНК вірусу, виділеного із селезінки зараженого тхора. Результати дослідів показали, що послідовність цього так званого *ADV-F* (вірусу від тхорів) була на 88–89 % подібною до послідовності, яку отримують із деякими патогенними штамми норок. Ці відмінності є достатніми для підтвердження того, що *ADV-F* відрізняється від норкових ізолятів.

В організмі хворих норок вірус міститься в сироватці крові, головному мозку, мезентеріальних лімфатичних вузлах, нирках, селезінці, печінці, слинних залозах, кишкового тракту. Він пов'язаний із клітинними ядрами й різними органелами, зокрема, із рибосомами. У важкій мікротомній фракції виявляють невеликі щільні тільця, які подібні до вірусних часток. Сироватка крові, внутрішні органи, сеча містять інфекційний вірус протягом усього життя хворих норок, незважаючи на те, що збудник увесь час перебуває в складі імунного комплексу. Значну кількість вірусу виявляють у фекальних масах і слині хворих тварин. У ниркових клубочках аморфні еозинофільні відкладання містять глобулін і комплекс та, ймовірно, комплекс антиген-антитіло. Про розмноження вірусу в організмі уражених звірів із наростанням інфекційного титру свідчить тривалий інкубаційний період та прогресування хвороби.

У лабораторних умовах вірус підтримують на норках. У фіолетових норок його виявляли в селезінці через 6 днів після експериментального зараження в титрі  $2 \times 10^5$  ІД<sub>50</sub>/г тканини; у пастельних норок виявляли через 9 днів у титрі  $3 \times 10^6$  ІД<sub>50</sub>/г. Перші симптоми хвороби (летаргія, анорексія) проявлялися через 40 днів після зараження. Уперше про реплікацію вірусу в культурі клітин курячої нирки повідомив у 1974 році G. Trautwein. На 6-му пасажі вірус спричиняв цитопатичний ефект і накопичувався в цій системі культивування. Культуральний матеріал першого пасажу виявився інфекційним для норок, водночас, матеріалом першого пасажу вдавалося заразити небагатьох звірків. Після тривалої адаптації до курячих ембріонів він утрачав патогенність для норок. У 1966 р. P.K. Basur, L. Karstad використали екстрагований із селезінки хворої норки препарат ДНК для зараження культури клітин сім'яників норки і виявляли своєрідні морфологічні зміни клітин. Аналогічні зміни спостерігали й у первинній культурі клітин нирки зеленої мавпи, інфікованої вірусомісною суспензією нирки, підшлункової залози і стінки кишечника хворих норок. В останні роки виявляли здатність вірусу алеутської хвороби норок репродукуватись у перещеплюваній культурі клітин нирки кішки (лінія ССС, клон 81). Оптимальною температурою для культивування вірусу була температура 32 °С, а за 37 °С у клітинах накопичувалася мономерна ковалентно-замкнена реплікативна форма ДНК вірусу алеутської хвороби норок. Подібна реплікативна форма виявлена і в клітинах кісткового мозку природно заражених норок. Окрім того, вірус алеутської хвороби норок реплікується в макрофагах і фолікулярних клітинах, починаючи з 10 дня після зараження. Через 60 днів після зараження культури він присутній лише в макрофагах.

Вірус може зберігатись у приміщенні у висушеній сечі, взутті, на одязі до двох років. Він стійкий до дії формаліну і високих температур, ефіру, дезоксихолату, протеази, нуклеази. Його інфекційність не знижується після обробки фреоном або ефіром. Рівень рН у межах 2–9 на вірус негативно не

впливає. Температуру 80 °C збудник може витримувати протягом 30 хвилин. У необроблених тканинах від хворих тварин вірус більш стійкий до дії неблагоприємних чинників унаслідок стабілізуючої дії тканинних білків.

**Епізоотологічні відомості.** Джерелом збудника інфекції є хворі звірі. У благополучні господарства хвороба заноситься із закупленими латентно-хворими норками, які активно розповсюджують вірус зі слиною, сечею, фекаліями. Вертикальну передачу збудника вперше довели J.V. Henson et al. в 1963 році. Досить часто спостерігається горизонтальний шлях передачі інфекції (шляхом прямого або непрямого контакту). Зараження можливе аліментарним шляхом через травний канал, шкіру (під час гону звірів, у разі проведення масових щеплень тощо), а також через дихальні шляхи у вигляді аерозолі (Gorham J.R. et al., 1964; Padgett G.A. et al., 1967). Вірус може бути перенесений із предметами догляду, одягом, мухами, кровосисними комахами тощо. Велике значення надається контактному шляху передачі збудника, особливо під час парування. Зареєстровані ензоотичні спалахи алеутської хвороби норок після розсаджуванні молодняку й після проведення інших масових заходів. Ймовірно, що реплікація вірусу відбувається і в організмі комарів *Aedes fitchii*, де він зберігається понад 35 днів (Nituch L.A. et al., 2011).

Норки алеутського забарвлення генетично більш чутливі до вірусу алеутської хвороби, ніж норки інших генотипів (у роки проведення цих досліджень критерієм чутливості могли бути лише терміни падежу) (Eklund C.M. et al., 1968).

Нині доведено, що в природних умовах до вірусу алеутської хвороби норки сприйнятливі норки різного забарвлення, однак норки з гомозиготним рецесивним геном *aa* (алеутські, сапфірові, блакитні) хворіють частіше, швидше заражаються й тяжче переносять захворювання (генетична схильність), ніж стандартні. Однак доцільніше буде говорити, що генетичні чинники впливають на тяжкість перебігу хвороби, а не на сприйнятливість. Підтвердженням цього є той факт, що на ранній стадії експериментальної інфекції титри антитіл були однаковими як у фіолетових норок (*aa*), так і в пастельних (*aA* або *AA*) (Porter D.D. et al., 1969, 1973; Tapscott B., 2015; Williams B., 2008; Jepsen J.R. et al., 2009; Canuti M. et al., 2016).

У всіх без винятку норок із геном *aa* проявляється спадковий синдром Чедіак-Хігаші, який характеризується частими проявами альбінізму, фотофобії, гарячкою, підвищеною сприйнятливістю до бактеріальних інфекцій і наявністю велетенських гранул (патологічно збільшені лізосоми) у цитоплазмі зернистих лейкоцитів периферійної крові й кісткового мозку. Норки із синдромом Чедіак-Хігаші високочутливі до бактеріальних інфекцій унаслідок того, що патологічно збільшені лізосоми заважають проникненню гранулоцитів через судинну стінку до місця проникнення бактерій. Доведено, що летальність серед норок із таким синдромом була вищою (47 %), порівняно зі звичайними нор-

ками (Clark R.A. et al., 1972). Тривалий час передбачалося, що хвороба є наслідком генетичного розладу, пов'язаного з цією мутацією, але згодом було встановлено, що навіть гомозиготні за домінантними кольорами волосяного покриву тварини також виявилися сприйнятливими до захворювання, проте мають менші показники захворюваності та летальності порівняно з алеутськими норками (McCrackin et al., 2001).

Слугін В. С. (1975) проводив спеціальні дослідження персистування вірусу алеутської хвороби норок в організмі деяких видів тварин, використовуючи імуноелектроосмофорез (ІЕОФ) і метод сліпих та почергових (норка-тхірзофретка) пасажів із метою виділення персистувального інфекційного вірусу алеутської хвороби. Такий підхід дозволив виявити циркуляцію специфічних протівірусних антитіл в організмі лисиць, соболів, тхірзофреток і кролів. Автор вважає, що отримані ним дані свідчать про можливість участі перерахованих видів тварин у підтриманні резервуару збудника алеутської хвороби норок. Це підтверджується дослідями з використанням сліпих і почергових пасажів матеріалів від тхірзофреток, лисиць, соболів. Особливо важливими були дані, які вказували на можливість тривалого (977 днів) персистування вірусу алеутської хвороби норок в організмі тхорів, у цьому разі вірус не втрачає своєї вірулентності для норок і здатності до подальшого пасажування в організмі тварин.

Збудник уражує тварин родини *Mustelidae* – норок, тхорів, видр, кам'яних та соснових куниць, а також інших хижих тварин, таких як скунси, лисиці, єноти тощо. Здебільшого це пояснюється тим, що всі ці тварини діляться ресурсами та середовищами існування (Canuti M. et al., 2015; Farid A.H., 2013).

Серед людей, зайнятих у звірівництві, не спостерігали випадків захворювання, подібного до алеутської хвороби норок. І хоча були описані два випадки алеутської хвороби в людей, відсутність патологічних змін у кількісному і якісному складі імуноглобулінів не дає підстав для висновків про реально наявну небезпеку для людей (Зуєв В. А., 1979, 1988).

Для алеутської хвороби норок характерні: стаціонарність епізоотичних вогнищ, наявність прямої залежності між рівнем реагуючих у тому чи іншому тесті й частотою резорбції ембріонів у самиць (прохолостування), а також характеризується абортами, мертвонародженістю, раною загибеллю молодняку тощо. На перебіг і наслідки захворювання впливають пора року й умови годівлі. В осінньо-зимовий період загибель звірів збільшується, тому що дорослі норки в результаті замерзання води в напувалках не можуть достатньою мірою вгамувати спрагу, яка виникає під час алеутської хвороби. Погіршення годівлі також збільшує падіж і без того виснажених звірів.

Залежно від давності епізоотичного вогнища, форми прояву хвороби можуть бути різними. У свіжому вогнищі переважає прогресуюча форма, у стаціонарному – непрогресуюча (прояв хронічної або латентної інфекції з

персистуванням вірусу). Протягом кількох років захворювання може охопити майже все поголів'я тварин звіроферми. Максимальна ураженість, яку виявляють в окремих шедях за серологічних досліджень досягала 93,6 %.

Дьякова С. П. (1997) зазначала, що в одному зі стаціонарно-неблагополучних господарств зараженість дорослих норок становила майже 80 %, а серед молодняку – 100 %. Після завезення в таке господарство здорових норок і розміщення їхніх шедів якраз навпроти хворих тварин приблизно через 6 місяців серед них був зафіксований масовий спалах захворювання з інтенсивністю ураження від 62,3 до 84,5 %.

Ольховский С. Ю. и соавт. (2000), спостерігали таку динаміку розповсюдження захворювання в стаді. За допомогою йодно-аглюніційного тесту в 1995 році виявили 15,85 % позитивно реагуючих тварин, в 1997 – 54,14 %, в 1998 – 61,3 %. У 1997 році серед звірів основного стада загинуло 59,74 % тварин, у молодняку падіж становив 58,27 %. У 1998 році падіж серед звірів основного стада досяг 65,83 %, відхід молодняку – 49,17 %. Аналіз падежу показав, що у 1998 році падіж норок збільшився в 8,3 рази порівняно з відходом у 1996 році. Падіж серед молодняку відповідно зріс у 13,9 рази. Автори встановили, що простежується зв'язок між збільшенням процента позитивно реагуючих у ЙАТ норок і збільшенням падежу як серед дорослих тварин, так і молодняку. Отже, у динаміці показано ускладнення епізоотичної ситуації з алеутської хвороби норок у разі незадовільного проведення оздоровчих заходів.

Хоча в тхорів не було виявлено клінічних ознак, на впровадження вірусу вони відповідають напрацюванням антитіл, а згодом і патологічних змін, притаманних алеутській хворобі (Kenyon et al, 1978). Загальні висновки досліджень, проведених до 1985 року, полягали в тому, що в тхорів хвороба прогресувала повільніше, ніж у норок, і що захворювання та мікроскопічні зміни були в них менш вираженими, ніж у норок. Алеутська хвороба була вперше зареєстрована в домашніх тхорів у Великобританії в 1990 році (Welchman and Oxenham, 1993). Висловлювалося припущення, що захворювання тхорів у Великобританії може мати своє походження від диких норок, і що воно, можливо, була ввезене приблизно 50 років тому під час імпорту норок. Існує підозра, що норки, які або втекли, або були випущені в дику природу, можуть бути причиною зараження домашнього тхора (Deeney A., 2008). Дослідники припускають, що передача вірусу в тхорів відбувається трансплацентарним шляхом. Повномасштабних досліджень щодо інших шляхів поширення вірусу в цього виду тварин не проводилось.

У Франції антитіла до цього вірусу були виявлені в норки європейської (*Mustela lutreola*), полекатів (*Mustela putorius*), кам'яної куниці (*Martes foina*), соснових куниць (*Martes martes*) та звичайних генет (*Genetta genetta*) (Fournier-Chambillon C. et al., 2004). Вірусна ДНК була виявлена у видри (*Lutra lutra*) в Іспанії (Manas S. et al., 2001). Велике скринінгове дослідження дозволило виявити носійство вірусу в шести з дванадцяти видів диких хутрових звірів у Канаді (Farid A.H., 2013).



**Патогенез.** У патогенезі повільної форми алеутської хвороби норок розрізняють дві фази: інфекційну та аутоімунну. У першій фазі відбувається розмноження вірусу, утворення й накопичення противірусних антитіл і формування комплексу антиген (вірус)-антитіло. Друга фаза патогенезу характеризується пошкоджуваною дією інфекційного комплексу на клітини, накопиченням аутоантигенів, а потім і аутоантитіл, які призводять до прогресуючого розвитку патологічних процесів і призводять до загибелі тварини.

У патогенезі алеутської хвороби норок поєднуються елементи онкології, вірусології, генетики, імунології й ревматології. Виявляють велику подібність у патології цього захворювання з ревматопоподібними хворобами людини.

Після зараження норок відбувається репродукція вірусу, яка найбільш інтенсивно проходить у селезінці, печінці та лімфатичних вузлах. На 10 день титр вірусу досягає  $10^8$ – $10^{10}$  ІД<sub>50</sub>/г, що й виявляли під час дослідження гомогенатів тканин із цих органів, після чого вірусоспецифічність синтезів дещо знижується й через 2 місяці титр вірусу, наприклад, у гомогенатах клітин селезінки, дорівнює  $10^5$  ІД<sub>50</sub>/г. Проте вірус, який мститься в організмі у високих концентраціях, не спричиняє ні уражень, ні клінічних ознак захворювання.

На цьому етапі первинний інфекційний цикл здебільшого відповідає загальноприйнятому розумінню більшості вірусних інфекцій: вірус стимулює проліферацію плазматичних клітин, які виробляють антитіла і вступають із ним у реакцію; так, в організмі утворюється імунний комплекс антиген-антитіло. Але відмінність патогенезу цього захворювання полягає в тому, що первинний цикл, одного разу почавшись, триватиме до кінця життя хворої норки через нездатність сформованих антитіл нейтралізувати вірус. Отже, перепони для реплікації вірусу відсутні, відбувається персистування вірусу й постійне формування імунних комплексів. Вірус алеутської хвороби норок циркулює в організмі хворих норок у вигляді імунного комплексу із сироватковими імуноглобулінами. До складу комплексу входить і комплемент (С-3). Інфекційність вірусу, який входить до складу імунного комплексу, не нейтралізується, ось чому останній іноді називають інфекційним. Крім комплексів антиген-антитіло, в організмі норок, ймовірно, формуються комплекси іншого типу, до складу яких входять ДНК і антитіла до цих ДНК, денатуровані білки й антитіла до них. У всіх хворих норок виявляють антитіла до ядерних антигенів. У патогенезі хвороби певну роль відіграють ДНК і антитіла до неї. Питання про походження ДНК (вірусу або господаря) остаточно не з'ясоване. Аналогічне одночасне існування вірусу й антитіл виявлене в разі віснї-маєд в овець, лейкозу птиці, африканської чуми свиней, інфекційної анемії коней та інших повільних інфекцій тварин і людей (Зув В. А., 1979, 1988).

Вторинний аутоімунний цикл розпочинається з моменту ушкодження лізосом унаслідок захоплення клітинами РЕС значної кількості



імуних комплексів. Лізосомні ензими, вивільнюючись, денатурують білки цитоплазми клітин РЕС і роблять їх аутоантигенами. Останні стимулюють подальшу проліферацію плазматичних клітин. На аутоантигени напрацьовуються аутоантитіла. Відповідно, вторинний інфекційний цикл характеризується утворенням антигенів із денатурованих клітин господаря, додатковою стимуляцією плазматичної проліферації (плазмоцитоз), формуванням антитіл до аутоантигенів, утворенням нових імуних комплексів (аутоантиген-аутоантитіло). Як первинний, так і вторинний цикли патогенезу невід'ємні один від одного й зумовлюють прогресуючий розвиток хвороби з невідворотною загибеллю.

Патогенез патологічних процесів за алеутської хвороби норок характеризують розвиток плазмоцитозу, гіпергаммаглобулінемії (гаммапатії), утворення імуного комплексу, гломерулонефриту й периаартеріїту.

*Плазмоцитоз* – це системна (розповсюджена) проліферація плазматичних клітин. Причому, плазматична проліферація за алеутської хвороби норок відбувається, як правило, у звичайних ділянках – лімфовузлах, кістковому мозку, у печінці (портальній її зоні) і нирках; у тяжко хворих норок периваскулярні плазматичні інфільтрати можна виявити в будь-якому органі або тканині. Імовірно, що вірус або безпосередньо стимулює певні попередники плазматичних клітин, або блокує локуси, які регулюють швидкість проліферації.

*Гіпергаммаглобулінемія* (гаммапатія) з наростанням інтенсивності плазмоцитозу й підвищення рівнів гаммаглобуліну (*Ig*) у сироватці крові хворих норок відбувається досить швидко – протягом 8-тижневого періоду. У здорових норок рівень гаммаглобуліну сягає 0,74 г на 100 мл сироватки, а в заражених вірусом алеутської хвороби – до 11 г на 100 мл сироватки. Максимальне підвищення рівнів гаммаглобуліну спостерігають через 3–24 міс після інфікування, хоча подвоєння концентрації, порівняно з контролем, спостерігають уже наприкінці 1 місяця після зараження тварин.

Гіпергаммаглобулінемія за алеутської хвороби норок відображає глибокі порушення білкового синтезу. Так, збільшення концентрації глобулінової фракції сироваткових білків супроводжується зменшенням умісту альбумінів і фібриногену, а також кількості тромбоцитів. У сироватці крові накопичуються противірусні антитіла в концентраціях, які перевищують рівні титрів антитіл за всіх інших вірусних інфекцій. Їхній високий рівень визначається за допомогою серологічних реакцій. Наприклад, середня геометрична титру, який визначається імунофлуоресцентним методом (МФА), через 2 міс після зараження норок становила 1 : 100000, а титри в реакції зв'язування комплементу (РЗК) через 1,5 міс. після зараження тварин були в межах 1 : 8000–1 : 260000.

Імуноглобуліни, які трапляються в норок, представлені трьома основними класами – *Ig G*, *Ig A* та *Ig M*. Причому, *Ig G* представлений двома різновидами. Гельфільтрацією через сефадекс G-200 виявлені *Ig*  $\gamma$ 2a,  $\gamma$ 2b,  $\gamma$ 2c,

γ і γА. Знання класів і підкласів Ig за алеутської хвороби норок дозволяє по-іншому розглядати деякі патогенетичні моменти хвороби й характер плазмоклітинної проліферації. Гіпергаммаглобулінемія відбувається внаслідок надпродукції Ig G, специфічного для антигену алеутської хвороби норок. Рівень гаммаглобуліну становить 34–48 % від загального сироваткового білка (у нормі до зараження він коливається від 5 до 20 %).

Згідно з нинішньою гіпотезою, персистенція вірусу у хворих норок пояснюється тим, що макрофаги в процесі фагоцитозу імунних комплексів реактивують вірус і тим самим сприяють його розмноженню у фагоцитуючих клітинах. Звідси вірус і виходить для подальшої циркуляції, з'єднуючись із гуморальними антитілами, знову утворюючи імунні комплекси, які також будуть захоплені макрофагами. Цю гіпотезу підтверджує відсутність нейтралізуючої активності в антитіл. Гістологічні зміни характеризуються системною проліферацією плазматичних клітин. Плазмоклітинна проліферація відбувається в лімфатичних вузлах, кістковому мозку, печінці (у портальній зоні), нирках. У тяжко хворих норок периваскулярні плазмоклітинні інфільтрати можна виявити в будь-якому органі або тканині. Через 7 днів після зараження основна кількість антитіл представлена Ig M, через 15 днів Ig M та Ig G, а через 30 – лише Ig G. Гіпергаммаглобулінемія в норок негомогенна (не моноклональна), навіть у тварин одного генотипу.

*Імунний комплекс.* Вірус алеутської хвороби норок циркулює в організмі хворих тварин у зв'язаному стані (комплексі) із сироватковими імуноглобулінами. Незважаючи на те, що вірус перебуває в складі імунного комплексу, інфекційність його не нейтралізується. Існування імунного комплексу за алеутської хвороби норок нині є загальновизнаним. Величина імунних комплексів коливається від 19S до розмірів, достатніх для спонтанної проліферації. Аналітичним ультрацентрифугуванням доведено, що комплекси мають розміри від 22 до 25S.

*Гломерулонефрит і периартеріїт.* У перебігу й наслідках алеутської хвороби норок важливе значення має ураження нирок, яке проявляється, в основному, прогресуючим склерозуючим гломерулонефритом і зумовлене певною мірою, на думку низки авторів, імунологічними чинниками. Гломерулонефрит характеризується зернистими відкладаннями Ig і комплекменту на базальній мембрані клубочкових капілярів та в мезенхімі й зумовлений формуванням інфекційних комплексів вірус-антитіло-комплемент (Сюрин В. Н. и соавт., 1998).

У 10 % випадків ураження артерій характеризувались як гострі, у 90 % випадків – як підгострі (Porter D.D. et al., 1973). У разі гострого ураження ендотелій піддавався вакуолізації, але проліферації ендотеліальних клітин не спостерігали. Під час підгострого перебігу в печінці чітко видно проліферацію судинного ендотелію (блокується просвіт). Внутрішня еластична мембрана витончена й часто розірвана, а в сильно уражених

судинах повністю відсутня. Фібринозний некроз медіа проявляється в різному ступені. Артерії з наявністю чіткої проліферації інтими, містять у ній і в медіа лімфоцити й іноді поліморфнонуклеарні лімфоцити. Адвенциція таких судин щільно інфільтрована лімфоцитами і плазматичними клітинами. Незважаючи на широку розповсюджений артеріїт і значне запалення судинного просвіту, надзвичайно рідко виявляли інфаркт тканин, які живляться через ушкоджені артерії. Невеликі інфаркти міокарда й нирок виявили відповідно у двох і однієї норки із дванадцяти досліджених. У разі поздовжніх розрізів артерій часто виявляли сегменти запалення в місцях біфуркації артерій. Ураження внутрішньої еластичної мембрани в жодному випадку не призводили до аневризмів.

Імуногістохімічними дослідженнями виявлено значну кількість норкового Ig G і C-3 у вогнищах фібриноідного некрозу в медіа всіх уражених артерій, незначну кількість – у міжклітинних просторах серед проліферуючих клітин за підгострого процесу. Цитоплазма плазматичних клітин в адвенциції ушкоджених судин містила норковий Ig G. Фібрин і чисельні поліморфнонуклеарні лімфоцити були виявлені лише у вогнищах фібриноідного некрозу за гострого артеріїту. Вірусний антиген локалізувався ідентично імуноглобуліну й комплементу. У клітинах інтими й медіа вірусний антиген був відсутній, що може свідчити про нездатність вірусу розмножуватись у названих тканинах. У поодиноких випадках цитоплазма макрофагів, які були присутні в запальному клітинному інфільтраті адвенциції артерій, містила вірусний антиген.

З'ясувалось, що спектр судинних уражень аналогічний нодозному периартеріїту й нагадує периартеріїт сироваткової хвороби. Отже, артеріїт у норки за алеутської хвороби є прикладом уражень, індукованих імунним комплексом під час хронічної або латентної вірусної інфекції з явищами персистенції вірусу.

Закінчуючи розгляд питань гломерулонефриту й артеріїту, які є ключовими в розумінні патогенезу алеутської хвороби, виділимо найбільш характерні патоморфологічні зміни: інфільтрацію печінкових триад плазмоцитами й окремими лімфоцитами, проліферацію жовчних протоків, інтерстиціальну плазматичну інфільтрацію нирок, хронічний склерозуючий гломерулонефрит, інфільтрацію червоної пульпи селезінки плазмоцитами й мієломними клітинами, плазматоз м'яких шнурів лімфовузлів і агрофію їхнього коркового шару, нодозний периартеріїт (Trautwein G. et al., 1972; Ingram D.G., Cho H.J., 1974).

Персистенція вірусу в організмі норки може тривати роками. Вірус володіє тропізмом до лімфоцитів, чим і пояснюється тривале персистення в них (це один механізм персистенції).

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання.** Інкубаційний період (термін появи специфічних антитіл у крові) триває 6–150 днів, як правило 10–15 днів. Клінічні ознаки хвороби виявляють незадовго до смерті – через

1–24 міс після зараження. Найбільш характерними з них є прогресуюче схуднення, періодичні кровотечі з носа й рота, анемічність слизових оболонок, дьогтеподібні фекалії, сильна спрага й кахексія. Іноді порушується координація рухів, спостерігаються парези й паралічі кінцівок. Смерть настає від ниркової недостатності або вторинних інфекцій (сальмонельоз, псевдомоноз тощо). У самиць, які заразилися до гону, нерідко виникають аборти, вони не запліднюються або втрачають материнські рефлекси (одна з типових ознак алеутської хвороби норок).

Слід мати на увазі, що не в усіх хворих норок клінічні ознаки хвороби розвиваються в повному об'ємі. Берестов В. А. (1969) та Самсонов В. А. зі співавт. (1969) виявляли кровотечі з ротової порожнини у 20 % хворих, тоді коли полідепсію й дьогтеподібні фекалії – постійно. В окремих заражених норок клінічні ознаки захворювання не виявляються протягом декількох місяців або років (аж до 8), але показники щеніння самиць у цих випадках бувають у середньому на 0,5–2,5 цуценяти нижчими, ніж у здорових.

Слугін В. С. (1999) зазначав, що за даними Звіропрому Російської Федерації, в 12 господарствах, які припинили боротьбу з алеутською хворобою норок, у 1997 році отримали в середньому по 1,7 цуценяти на 1 самицю, тоді як 12 оздоровлених господарств – по 4,42, тобто у 2,6 рази більше.

Алеутська хвороба норок перебігає гостро, підгостро, хронічно (переважно) і латентно. Захворювання звірів реєструють, в основному, у серпні. Другу хвилю захворювання спостерігають у травні й червні. Інфекція, як правило, затягується на багато років, має тенденцію до ензоотичного перебігу. Спочатку реєструють спорадичні випадки серед алеутських і сапфірових норок. У хворих тварин пригнічуються відтворювальні функції. У більшості звірів першою ознакою захворювання є зниження приросту маси, апатія, схуднення, хоча апетит може зберігатися; у фекаліях з'являються неперетравлені частки корму. Далі розвиваються в'ялість, пригнічення, підвищення температури тіла. У прогресуючій стадії хвороби можуть виникати кровотечі з ротової й носової порожнин, ознаки вторинних або змішаних інфекцій. У калі з'являється кров або він стає дьогтеподібним (пронос); можуть розвиватися явища анемії, менінгіту (порушення рівноваги й координації, крутіття тулубом, викривлення ший тощо), парези й паралічі. У вагітних самиць можуть спостерігатися аборти або народження нежиттєздатних і мертвих цуценят. Біохімічні й морфологічні дослідження крові свідчать про диспротеїнемію, гіпергаммаглобулінемію і відповідно – гіпоальбумінемію, а також тромбоцитопенію, а в сильно уражених норок зменшується клітинний об'єм крові. Поряд із протеїнурією (білок Бенс-Джонса тощо) у сечі з'являються кров і білірубін. Для алеутської хвороби норок характерна зажиття в'єремія, системна проліферація лімфоїдних клітин і генералізований плазмозитоз, сильно виражена гаммаглобулінемія, гломерулонефрит, артеріїт і гепатит.

Тютюнник Н. Н. зі співавт. (1998) зазначали, що плазмоклітинна інфільтрація особливо інтенсивно охоплює нирки, печінку, лімфатичні вузли й селезінку. Під час вивчення патолого-анатомічних змін у цих органах автори виявили в них білкову та жирову дистрофію, некроз печінки, нефроз, ушкодження базальної мембрани ниркових клубочків, мієломноклітинну інфільтрацію нирок, що супроводжується порушенням білкового, вуглеводного й жирового обміну. Показником білкової патології за алеутської хвороби є диспротеїнемія. У хворих норок збільшується відносний вміст гамма-глобулінів у сироватці крові завдяки утворенню парапротеїнів, які виявлені за мієломної хвороби й лімфоретикульозу людини. Збільшення рівнів гамма-глобуліну до 20–40 % сумарного вмісту білкових фракцій відповідає тяжкості патологічного процесу. Рівень загального білка сироватки крові збільшується до 10–14 г/% – внаслідок насичення крові парапротеїнами. Зміна функціонального стану печінки за алеутської хвороби призводить до збільшення вмісту глікопротеїнів крові, зниження глікоальбумінів, зменшення або підвищення концентрації цукру в крові. Автори зазначали зміни жирового обміну, у сироватці крові підвищувався рівень загального холестерину, бета-ліпопротеїдів, зменшується вміст загальних ліпідів і альфа-ліпопротеїдів. У сироватці крові хворих норок змінювалась активність лактатдегідрогенази, трансамінази, що говорило про порушення вуглеводного й білкового обміну.

Існує три форми перебігу інфекції в дорослих норок: прогресуюча; стійка непрогресуюча (хронічна); латентна (Henson J.B. et al., 1976; Bloom M. et al., 1994).

Прогноз, як правило, неблагоприятний. Летальність залежить від форми хвороби. У разі прогресуючої форми алеутської хвороби понад 50 % норок гине вже протягом першого року після зараження, за хронічної та латентної у 2–3 рази менше. На другому році летальність досягає 80 %. Загибель більшості звірів відбувається на 17–345-й день (іноді на 675-й), у середньому на 60–215-й. Як уже зазначалось, патогенетичні механізми за цієї хвороби призводять до імунодефіцитного стану, що проявляється в надзвичайній чутливості таких тварин до секундарних інфекцій (псевдомоноз, сальмонельоз тощо).

Раніше вважалося, що в тхорів хвороба перебігає лише в латентній формі з персистуванням вірусу. Перші згадки про клінічний перебіг захворювання з'явилися у 1978 році. Багато авторів описували клінічний прояв цього захворювання в тхорів (Welchman and Oxenham, 1993; Rozengurt, 1995; Palley et al., 1992). Клінічні синдроми включали ознаки хронічної втоми, респіраторні й серцеві розлади, неврологічні розлади у вигляді слабкості задньої частини тіла, парезів та паралічів.

**Патолого-анатомічні зміни.** Під час розтину виявляють генералізований набряк лімфовузлів тіла й органів, збільшення селезінки, печінки й нирок. Лімфовузли збільшені, поверхня розрізу сіро-білого або сіро-

брунатного кольору, волога. Нирки збільшені, набряклі, блідо-брунатного кольору. Зовнішній вигляд їхній строкагий, кірковий шар усяяний численними сіро-білими міліарними вогнищами й петехіальними крововиливами. У хронічних випадках нирки можуть бути зморщені. Печінка збільшена, повнокровна. Іноді за дифузного ожиріння вона набуває мускатного рисунка. Селезінка збільшена, з ознаками гіперплазії. У шлунку, як і на слизовій ротової порожнини, видно дрібні ерозії, які кровоточать, у вмісті кишечника – кров. Слизові оболонки бліді. У результаті хронічного перебігу хвороби трупи виснажені, з ознаками кахексії.

Важливе значення в перебігу й наслідках хвороби мають ураження нирок, які характеризуються переважно прогресуючим склерозуючим гломерулонефритом. Гістологічні зміни є характерними, і представлені системною генералізованою плазмоцитарною гіперплазією з доброякісною тенденцією до переважного утворення зрілих плазматичних клітин в органах, які багаті на ретикулоендотеліальні тканини. На ранній стадії хвороби в кістковому мозку, у нирках, печінці, селезінці й лімфатичних вузлах помітні окремі плазмоцитарні інфільтрати, потім вони стають генералізованими, уражуються всі кровотворні органи. Розвивається прогресуючий проліферативний і склерозуючий гломерулонефрит, який характеризується клітинною проліферацією й потовщенням мезенхіми внаслідок відкладань, таких як і в стінках судин інших органів. У печінці також виявляють проліферацію й розширення жовчних ходів. Крім неспецифічних змін, у головному мозку, клітинах Пуркін'є і клітинах апарату Гольджі, а також в епітелії ниркових каналців трапляються цитоплазматичні включення, а в головному мозку – базофільні внутрішньоядерні включення.

**Діагностика.** Діагноз на алеутську хворобу норок ставлять комплексно з урахуванням епізоотологічних, клінічних, патолого-анатомічних і, кінцево – лабораторних методів досліджень. Відсутність методів дезагрегації імунних комплексів, як і невдалі намагання культивувати вірус у пробірковій системі, тривалий час стримували розробку специфічних методів діагностики хвороби.

**Виділення вірусу.** *Відбір і підготовка матеріалу.* Для серологічного дослідження в лабораторію державної ветеринарної медицини направляють сироватки крові від норок, для патоморфологічних досліджень – кусочки органів (селезінки, печінки, нирок, лімфатичних вузлів тощо). Патматеріал направляють у термосі з льодом.

**Індикація та ідентифікація вірусу.** *Вірусоскопія* не застосовується.

**Електронна та імуоелектронна мікроскопія.** Під час електронної мікроскопії виявляють відкладання щільного зернистого матеріалу під ендотелієм, епітелієм, у базальній мембрані й на її поверхні, у мезангіальному матриксі й у цитоплазмі мезангіальних клітин. Проліферація клітин клубочків і запальною інфільтрату відбувалась одночасно зі збільшенням мезангіального матриксу і відкладанням у ньому щільного матеріалу.

З розвитком хвороби маса електронно-щільного матеріалу збільшувалась і формувала щільні субендотеліальні смуги. Названий матеріал, як правило, присутній у мезангіальній зоні, мезангіальному матриксі й у цитоплазмі мезангіуму більшості заражених норок. Патологічні зміни іншого походження трапляються досить рідко.

*Патоморфологічні дослідження.* Патогномонічними ознаками є системна, генералізована гіперплазія з тенденцією до утворення зрілих плазматичних клітин, розширення і проліферація жовчних протоків і нодозний периартеріїт. У цьому разі поряд із секцією можна досліджувати мазки-відбитки з лімфатичних вузлів для виявлення в них плазмоцитарної реакції.

*Гістологічні зміни.* Характерна морфологічна ознака хвороби – дифузний плазмоцитоз. Значні клітинні проліферати, що складаються переважно із плазматичних клітин, локалізуються, як правило, за ходом кровоносних судин, навколо каналців і клубочків нирок, у ділянці триад, і за ходом внутрішньочасточкових капілярів печінки, червоної пульпи селезінки, мозкових шнурках і синусах лімфатичних вузлів. У кістковому мозку плазматичні клітини різного ступеня зрілості, розміщуються хаотично, заміщають клітини, які виробляють еритроцити. Крім того, у нирках виявляють дистрофію базальних мембран судинних клубочків, гіаліноз і склероз їх, а також зернисту й жирову дистрофію епітелію звивистих каналців. Комплекс названих змін класифікують як типовий гломерулонефрит. У печінці спостерігають хронічне запалення жовчних ходів, утворення кіст і в низці випадків жирову дистрофію гепатоцитів. Приблизно у 25 % випадків виявляють периартеріїти і фібринозну дистрофію дрібних і середніх артерій. Здебільшого уражують судини нирок, лімфатичних вузлів, печінки, серця й мозку.

*РІФ.* Виявлення вірусного антигену в тканинах інфікованих норок проводяться із застосуванням прямої імунофлуоресценції. Вірус виявляють одночасно в клітинах печінки, селезінки й лімфатичних вузлах через 8–16 і 60 діб після зараження.

*Радіоімунний метод.* Антиген алеутської хвороби норок вдається виявити цим методом у багатьох органах і тканинах експериментально інфікованих тварин.

*Індикація методом гібридизаційного зонду.* Запропоновано досліджувати на наявність ДНК у реакції гібридизації нуклеїнових кислот. Селезінку й кістковий мозок можна вважати місцями реплікації й персистування цього вірусу.

*ПЛР.* Надійні результати з виділення вірусу із застосуванням ПЛР у реальному часі підтверджують її високу ефективність. Нині це один із високоспецифічних і високочутливих тестів за цього захворювання.

*Серодіагностика. Неспецифічні тести.* Для лабораторної діагностики алеутської хвороби норок Маллен запропонував неспецифічний метод – йодно-аглотинаційний тест (реакція йодної аглотинації, йод-



на проба). Метод простий у постановці, але недостатньо чутливий – виявляє лише 40–60 % інфікованих норок (H. Bieniek et al., 1963).

*Проста радіальна імунодифузія гаммаглобуліну в агаровому гелі.* Суть реакції полягає в дифузії досліджуваного матеріалу в агаровій пластинці, що містить антитіла до того або іншого білкового компоненту. Надійність тесту можна підвищити проведенням повторного дослідження через певний час (Reunek J. et al., 1972).

*Тимолова проба.* Ґрунтується на тому, що в разі ураження печінки змінюється співвідношення білків і їхній склад, унаслідок чого порушується фізико-хімічний стан колоїдних розчинів. У тимоловому буфері білки випадають в осад і спричиняють помутніння розчинів. Результати тесту виражаються в одиницях екстинції, помножених на 100. У здорових норок показники тимолової проби коливаються від 0 до 4 одиниць; показники в межах 4,1–7 вважаються сумнівними, звірі підлягають повторній перевірці; величини понад 7 одиниць свідчать про захворювання тварин (Слугин В.С., 1973).

*Електрофорез сироваткових білків.* За його допомогою можна визначити зміни білкового складу крові за цієї хвороби: втрату рівнів гамма-глобулінів і загального білка, зменшення концентрації альбуміну. Виявлено, що під час алеутської хвороби в норок рівень гамма-глобуліну перевищує 14,9 %.

*Глутаральдегідний тест.* Суть його полягає в тому, що глутаральдегід взаємодіє з аміногрупами імуноглобуліну і внаслідок полімеризації утворює видимий неозброєним оком гель. Глутаральдегідний тест існує у двох варіантах: пробірковому – для кількісного визначення гамма-глобуліну й капілярному – для виявлення гіпергаммаглобулінемії (напівкількісний метод) (Sandholm M., Kangas J., 1973).

*Специфічні тести.* За допомогою методу імунофлуоресценції (реакція непрямої імунофлуоресценції, РНІФ) D.D. Porter et al. в 1969 р. довели, що вірус алеутської хвороби норок присутній у цитоплазмі макрофагів печінки, селезінки й лімфатичних вузлів у високих концентраціях протягом перших 10 днів після зараження й що в норок виробляються антитіла, які реагують із цим антигеном.

McGuire в 1971 р. вивчав придатність *реакції зв'язування комплексу* (РЗК) для лабораторної діагностики алеутської хвороби норок. Титри комплементозв'язувальних антитіл коливались у межах від 1 : 8192 до 1 : 262144, тоді коли до зараження вони становили – від 1 : 32 до 1 : 128. Між рівнями титрів антитіл і рівнем гіпергаммаглобулінемії виявлена чітка пряма залежність.

У 1972 – 1973 рр. H.J. Cho і D.J. Ingram повідомили про застосування *реакції імуноелектроосмосфорезу* (РІЕОФ) для захиттєвої діагностики алеутської хвороби в норок. Як антиген використовують очищені фреоном екстракти печінки, селезінки й лімфатичних вузлів експериментально заражених норок. РІЕОФ найбільш широко застосовується для захиттєвої діагностики



алеутської хвороби норок. Реакція відзначається високою специфічністю й дозволяє виявляти хворих норок через 6–15 діб, іноді й через 150 діб після зараження. У підсисних цуценят вона позитивна протягом першої години після ссання ними молока у хворих самиць. У середньому за всіх форм захворювання за допомогою РІЕОФ виявляють 98–100 % хворих тварин. До 1998 року за допомогою РІЕОФ Данія оздоровила понад 90 % ферм.

*ELISA-метод* є специфічним і чутливим. Використовується для виявлення антитіл і дозволяє виявляти їх на 7 добу після зараження тварин.

*Радіоімунний метод.* Специфічні антитіла в сироватці крові норок виявляють через 3 доби після зараження, із розвитком інфекційного процесу їхній титр значно підвищується.

**Диференційна діагностика.** Алеутську хворобу норок необхідно диференціювати від токсичної (аліментарної) дистрофії і псевдомонозу.

*Дистрофія печінки аліментарного походження*, як правило, охоплює значну частину поголів'я норок у господарстві, незалежно від їхнього забарвлення, і супроводжується значною загибеллю, тоді коли алеутська хвороба норок помітніше відрізняється загибеллю серед кольорових ліній тварин. У разі токсичної дистрофії селезінка й лімфатичні вузли не збільшені, нирки однорідного сіро-жовтого кольору, а печінка яскраво-жовтого, світло-жовтого або глинистого забарвлення (дифузні форми) і мозаїчного вигляду (вогнищеві форми). За гістологічного дослідження спостерігають лише жирову дистрофію паренхіматозних клітин печінки й нирок, а плазмочитарна реакція відсутня.

*Псевдомоноз* характеризується раптовою появою, високою контагіозністю, значними кровотечами з носа та рота і швидкою загибеллю норок. За патолого-анатомічного дослідження спостерігають геморагічну пневмонію й набряк легень, а бактеріологічним дослідженням виділяють збудника – *Pseudomonas aeruginosa*.

**Імунітет.** Усі захворілі норки гинуть, тому питання про природний імунітет не виникає (Слугин В. С., 1975). Латентна форма перебігу із перситуванням вірусу може тривати протягом усього життя норки й не переходить в активну фазу захворювання.

У США випробовували інактивовану вакцину (10 % гомогенат селезінки й печінки експериментально заражених норок, який піддавали інактивації і змішували з ад'ювантом Фрейнда в рівних об'ємах). Вакцина виявилася не імуногенною, й, навпаки, підвищувала сприйнятливості норок до наступного зараження й посилювала ступінь ураження органів. У 1964 році J.D. Russell запатентував інактивовану формолвакцину. Її вводили підшкірно, внутрішньоочеревно, внутрішньом'язово або внутрішньошкірно по 1–2 мл. Вакцина створювала нетривкий імунітет, але дозволяла підвищувати резистентність тварин і переривати розповсюдження інфекції. Китайські вчені вперше довели існування довготривалої негативної реакції на антиген алеутської хвороби в більшості норок, що, ймовірно, може бути підставою для імунізації й попередження захворювання. Більшість

дослідників, які займаються вивченням цього захворювання скептично ставляться до його специфічної (вакцини) профілактики.

**Профілактика й заходи боротьби.** З метою попередження розповсюдження хвороби ввезення норок у благополучні господарства дозволяється лише з благополучних господарств після дослідження крові в РІЕОФ (ІФА, ПЛР) й отримання негативного результату.

Завезених норок утримують у карантинному приміщенні 30 днів і досліджують у РІЕОФ (ІФА, ПЛР). Стара інструкція щодо боротьби і профілактики з цим захворюванням передбачала саме дослідження в РІЕОФ, проте нині розроблені й з успіхом використовуються за алеутської хвороби більш чутливі ІФА та ПЛР.

У разі підтвердження діагнозу на алеутську хворобу в господарстві (на фермі) у визначеному порядку запроваджують *карантинні обмеження* й одночасно затверджують план організаційно-господарських і ветеринарно-санітарних заходів.

У неблагополучному господарстві заходи з ліквідації захворювання ґрунтуються на планових і необхідних дослідженнях проб сироватки крові в РІЕОФ (ІФА, ПЛР), ізоляції та вибракуванні тварин, які дали позитивну реакцію, відповідній регламентації в перегрупованні звірів, проведенні дезінфекцій тощо. У період комплектування основного стада (вересень, жовтень) досліджують племінних дорослих норок, а потім ремонтний молодняк, одержаний від матерів, що негативно реагують. Звірів, що позитивно реагують, утримують в ізоляторі до дозрівання шкірки, після чого їх забивають. Цуценят від таких матерів та із тих гнізд, де зареєстровано позитивний результат РІЕОФ (ІФА, ПЛР), вибраковують зі стада без дослідження, а потім забивають. У скандинавських та інших зарубіжних країнах загальне визнання отримав метод дослідження самиць у період лактації. Такий захід дозволяє виявити й ізолювати всіх реагуючих разом із приплодом до початку відбивання молодняку, тобто до моменту масових контактів цуценят (Слугин В. С., 1986).

У січні-лютому, не пізніше як за 10–15 днів до початку гону, досліджують усіх норок. Тих, що позитивно реагують, забивають і замінюють ремонтним молодняком, що реагує негативно.

Норок, завезених із неблагополучних господарств, розміщують у профілактичному карантині на 30 днів і досліджують у РІЕОФ (ІФА, ПЛР). Тварин, що позитивно реагують забивають, а тих, що реагують негативно утримують окремо від прифермського поголів'я. З урахуванням результатів подальших планових досліджень норок розсаджують на бригаді або фермі, керуючись правилами перегруповання звірів.

Поточну й вимушену дезінфекцію кліток проводять 4 % розчином формаліну або 2 % розчином глутаральдегіду, а дерев'яні частини шедів – 2 % гарячим (70–80° С) розчином лугу. Предмети догляду, рукавички та інші речі дезінфікують у параформаліновій камері.

Господарство вважається благополучним з алеутської хвороби норок після отримання триразового негативного результату планових досліджень сироватки крові основного стада й ремонтного поголів'я норок у РІЕОФ (ІФА, ПЛР). У таких господарствах із метою контролю епізоотичного стану проводять дослідження сироватки крові підозрюваних у захворюванні й загиблих норок, а також тих, яких використовують для відтворення стада (Третьяков А. Д., 1988).

## АРТРИТ-ЕНЦЕФАЛІТ КІЗ

Артрит-енцеліт кіз (англ.: *Caprine arthritisencephalitis*; син.: лейкоенцефаломієліт-артрит кіз) – це повільна вірусна й водночас поліорганна хвороба, яка характеризується тривалим інкубаційним періодом, поліартритом, пневмоніями й маститом у дорослих кіз, енцефалітами й парезами в козенят (Clements, Zink, 1996; Smith, Sherman, 2009).

**Історична довідка та економічні збитки.** Неврологічна форма хвороби вперше була описана в США Cork et al. у 1974 році. Вірус-збудник був уперше виділений під час дослідження тварин з артритом у 1980 році (Crawford et al., 1980). Хвороба, спричинена цим вірусом, спочатку називалася лейкоенцефаломієлітом кіз, але згодом із появою більш ґрунтовних досліджень отримала назву артрит-енцефаліт кіз (Smith and Sherman, 2009).

Молоко від козематок носіїв вірусу змінюється в гірший бік за фізико-хімічними й біохімічними показниками, у них зменшуються надой а також тривалість лактаційного періоду, знижується кількість молочного жиру, лактози, вони мають надлишок соматичних клітин у молоці. Регресійні моделі підтвердили асоціацію між серопозитивністю кіз і зменшенням виробництва молока. Відзначалося, що серопозитивні кози мають на 10 % меншу продуктивність молока порівняно із серонегативними козами (Martinez-Navlon et al., 2007).

**Характеристика збудника.** Вірус належить до роду *Lentivirus*, підроду *Orthoretrovirinae*, родини *Retroviridae* (Minguijon et al., 2015). Найближчим генетичним родичем збудника артрит-енцефаліту є вірус вісні-маєді (Gjerset et al., 2006; Santry et al., 2013). Як і інші віруси цієї родини, збудник має здатність до зворотного транскрибування вірусної РНК до дволанцюгової ДНК (*dsDNA*) через дію зворотної транскриптази (*RT*) (Minguijon et al., 2015).

Віріон має діаметр 80–100 нм (Minguijon et al., 2015) і складається з нуклеокапсида (*NC*), капсида (*CA*), матриксу (*MA*) й оболонки (*ENV*). Нуклеїнова кислота містить геном вірусу (дві позитивні однониткові ланцюги РНК). Капсид оточує нуклеїнову кислоту, яка має ікосаедричну структуру, приблизно 60 нм у діаметрі й оточений матриксом. Віріон має зовнішню оболонку яка утворена ліпідним бішаром клітинного походження і глі-

копротеїнами ENV: трансмембранні (TM) і поверхневі (SU) (Petursson et al., 1992; Murphy et al., 1999; Munguijon et al., 2015). За даними Petursson et al., (1992), лентівіруси складаються з приблизно 60 % білка, 35 % ліпідів, 3 % вуглеводів, й 1 % РНК. Вірус артриту-енцефаліту кодує три структурних гени, *gag* (групоспецифічний антиген), *pol* (полімераза), і *env* (конверт), і додаткові гени, *tat*, *rev*, і *vif* (Abelson, Schoborg, 2003; Gjerset et al., 2006; Reina et al., 2009; Santry et al., 2013; Munguijon et al., 2015).

Збудника вирощують у деяких лініях культур клітин (наприклад, сивовіального походження) кіз і овець. Розмноження вірусу відбувається паралельно з утворенням синцитіїв, однак ЦПД із повним рйнуванням клітин не спостерігають.

Провірусна ДНК вірусу транскрибується і продукується в клітинному ядрі інфікованої клітини. За попередніми повідомленнями, інфікована клітина містить мало провірусів, які інтегруються в ДНК клітини-господаря. Зворотна транскрипція часто сприяє спонтанній і помилковій добудові (Munguijon et al., 2015), що сприяє мутаціям і делеціям та пояснює, чому існує значна дивергенція, яка формує різні штами і квазивидами збудника (Santry et al., 2013). Незважаючи на високу швидкість мутацій, структурні гени *gag* і *pol* зберігаються серед штамів цього вірусу (L'Homme et al., 2011; Munguijon et al., 2015). Ось чому ці гени часто використовуються для дослідження філогенії та еволюції вірусу (Reina et al., 2009) і в розвитку молекулярних і серологічних методів діагностики (L'homme et al., 2011).

Вірус артриту енцефаліту генетично надзвичайно близький до збудника віснї-маєді. Аналіз послідовності *gag-pol* областей вірусу виявив п'ять основних груп послідовностей А–Е, які відрізняється генетичною послідовністю в межах 25–37 % (Shah et al., 2004; Grego et al., 2007). Група А пов'язана з прототипом віснї-маєді (Shah et al., 2004; Grego et al., 2007). Він складається зі значної гетерогенної групи, представники якої розділені на десять підтипів –  $A_1 - A_{10}$  (Shah et al., 2004; Grego et al., 2007; Pisoni et al., 2010). Група В пов'язана з прототипом артриту-енцефаліту й поділена на 3 підтипи, –  $B_1 - B_3$  (Shah et al., 2004; Bertolotti et al., 2011). Група С складається з варіантів вірусу виділених у Норвегії (Gjerset et al. 2006). Віруси з генетичними послідовностями виділені у Швейцарії та Іспанії належать до групи D (Shah et al., 2004; Reina et al., 2006), з північної частини Італії згруповані в групі E (Reina et al., 2006; Grego et al., 2007). За повідомленнями Muz et al. (2012), предки вірусу артриту-енцефаліту кіз походять із Туреччини, і поява різних штамів відбулася завдяки міграції овець із Близького Сходу до Європи (Munguijon et al., 2015).

Збудник чутливий до таких дезінфектантів: ліпідні розчинники, перйодат, фенол, формальдегід та хімічних речовин із низьким рН (< 4.2).

**Епізоотологічні відомості.** Хвороба є повільною інфекційною вірусною хворобою, тому за її перебігу відсутні такі епізоотологічні характеристики як сезонність, періодичність епізоотій, географічна прина-

лежність. Більшість дослідників вказують на те, що хвороба має значно більш широке поширення у світі, ніж це показують повідомлення МЕБ.

Хворобу здебільшого реєструють у районах інтенсивного козівництва – Європі, Австралії, США. Приблизно в 1–2 % захворілих тварин проявляються нервові форми перебігу захворювання, у 30–40 % захворілих тварин виявляють ураження суглобів. Найбільш сприйнятливими вважають козенят у віці 1–5 місяців. Дослідники також вказують на той факт, що клінічний прояв захворювання нагадує прояв вісни-маєді в овець.

Про виявлення цього вірусу повідомлялося в різних регіонах світу. Рух інфікованих тварин, з однієї країни в іншу сприяв розповсюдженню його в усьому світі. Подібність між південноафриканським лентивірусом овець і європейськими штамми, такими як *EV<sub>1</sub>*, надають філогенетичні докази розповсюдження збудника через торгівлю тваринами.

Із живими тваринами вірус було завезено до Ісландії. Повідомлялося про завезення збудника з Данії до Норвегії, Шотландії, Канади, з Англії до Угорщини, з Голландії до Франції, зі Швеції до Фінляндії (Peterhans et al., 2004). Повідомлялося, що під час імпортування кіз із Європи вірус занесли в Кенію (Wander, 1970), Марокко (Mahin et al., 1984), Нігерію (Belino, Ezeifeke, 1984), Мозамбик (Pereira et al., 1989), Алжир (De Boer et al., 1979).

Повідомлялося про імпорт французьких альпійських кіз із Франції в Іспанію протягом 1984 р., що і стало згодом причиною спалахів цього захворювання (APHIS, 2007). Японія (Konishi et al., 2004) і Мексика (Torres-Acosta et al., 2003) імпортували кіз до перших повідомлень про хворобу в цих країнах.

Торгівля живими тваринами є основним чинником ризику в розповсюдженні цього вірусу з одного стада до іншого. Останнє підтверджує тезу про те, що передача вірусу була зумовлена імпортом порід з одного місця в інше без попередніх досліджень на можливе носійство вірусу (De Boer et al., 1979; Adams et al., 1980).

Інтенсивність прояву епізоотій цього захворювання є найвищою за інтенсифікації молочного козівництва в країні (Grewal, 1986; Cutlip et al., 1992). Вірус нечасто виявляють у аборигенних порід, навіть якщо вони мали прямий контакт з імпортованими козами (Waseem et al., 2015).

Поширеність вірусу становила в Австралії – 82 % (Grewal, 1986), США – 31–81 % (Crawford, Adams, 1981; Cutlip et al., 1992; Sanchez et al., 2001), Норвегії – 49,5 % (Nord et al., 1998), Бразилії – 14,1–36,5 % (Lilenbaum et al., 2007; Bandeira et al., 2009; Martins et al., 2012), Іспанії – 20,6 % (Sanches et al., 2001), Японії – 63,3 % (Konoshi et al., 2004), Польщі – 12,1 % (Kuzmak et al., 2007), Італії – 6,58 % (Gufler et al., 2007), Великобританії – 4,3 % (Dowson, Wilsmith, 1985), Швейцарії – 2 % (Krieg, Peterhans, 1990), Туреччині – 1,9 % (Burgu et al., 1994), Мексиці – 0,4 % (Torres-Akosta et al., 2003), Китаї – 0,2–30 % (Qu et al., 2005), Судані – 5,8 % (Elfahal et al., 2013), Сомалі та Йорданії відповідно – 6 % і 23,2 % (Ghanem et al., 2009; Al-Qudah et al.,

2006), Філіппінах – 3,03 % (Lluz et al., 2011), Таїланді – 31 % (Thant et al., 2011), Кореї – 2,73 % (Oem et al., 2012).

Peterhans et al. (2004) вказують, що, враховуючи відомості про серопозитивність, жодна європейська країна не може вважатися вільною від цієї інфекції. Артрит-енцефаліт кіз є інфекційною, мультисистемною хворобою, яка уражує кіз різних вікових груп, незалежно від статі, породи або виробничого спрямування (Brajon et al., 2012; Lara et al., 2005). Переважно вірус передається в постнатальному періоді, коли козенята отримують молозиво й молоко контаміноване цим збудником (Brajon et al., 2012; Elfahal et al., 2013). Науковці не виключають можливість трансплацентарної передачі вірусу (Martinez-Navlon et al., 2007). Збудник передається також за статевого контакту під час парування (Ali Al Ahmad et al., 2008). Підтверджено що сперма містить вірус, тому зараження тварини може відбуватися, навіть, за штучного осіменіння.

Горизонтальна передача вірусу відбувається в результаті тісного контакту з інфікованими тваринами (Adams et al., 1983; Brajon et al., 2012). Повідомлялося про те, що витоки з дихальних шляхів містять вірус і сприяють зараженню сприйнятливих тварин (Blacklaws et al., 2004; Martinez-Navlon et al., 2007). Аерогенна передача вірусу може відбуватися на відстань у кілька метрів (Rowe et al., 1997; Peterhans et al., 2004). Не так давно було показано, що цей вірус може бути виділений і, можливо, переданий через інші рідини організму (Ali Al Ahmad et al., 2008, 2012). Підтверджене зараження через забруднені доїльні апарати, механічними переносниками вірусу може бути обслуговуючий персонал. Може бути реалізований ятрогенний шлях передачі: через забруднені голки, під час татуювань, або використання забруднених хірургічних інструментів (CFSPH, 2007). Усі секрети й екскременти хворих тварин, є потенційними чинниками передачі інфекції (Ali Al Ahmad et al., 2012).

Хворобу рееструють здебільшого серед молочних порід кіз. Останнє пояснюється генетикою тварин та їхньою конституцією, менеджментом та веденням тваринництва. Годівля молодняку молоком сприяє розповсюдженню вірусу. Здебільшого хворобу рееструють серед тварин старшого віку.

Отже, зараження молодняку відбувається під час споживання молока й молозива від матерів-носіїв вірусу. Горизонтальна передача вірусу легко реалізується через прямий контакт із зараженими тваринами. Вірус здебільшого передається через інфіковане молозиво (De Boer et al., 1979; Greenwood et al., 1995; Abelson, Schoborg, 2003; Blacklaws et al., 2004; Peterhans et al., 2004; Shah et al., 2004; Martines-Navlon et al., 2007; Brajon et al., 2012; Elfahal et al., 2013) і горизонтально через дихальні екскудати (Blacklaws et al., 2004).

Розповсюдження захворювання здебільшого контролюється шляхом знищення тварин, заражених вірусом. Про виникнення цієї інфекції повідомляється в усьому світі. Ввезення кіз-носіїв вірусу є основною

причиною розповсюдження інфекції. МЕБ рекомендує під час міжнародної торгівлі проводити дослідження на носійство вірусу із застосуванням реакції імунодифузії (AGID) та імуноферментного аналізу (ELISA) (OIE, 2008, 2012; Hermann, Hoelsing, 2010). Також із метою виявлення кіз-носіїв стають популярними молекулярні тести, такі як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

**Патогенез.** Тропізм збудника проявляється в інфікуванні моноцитів і дендритних клітин у кіз (Gendelman et al., 1985). Elfahal et al. (2013) повідомили, що після зараження вірус активно реплікується в лімфатичних вузлах. Проте молочна залоза й молочні клітини є кращими клітинами-мішенями для його реплікації (Brajon et al., 2012; Munguijon et al., 2015), вірус також може реплікуватись у клітинах кісткового мозку й макрофагах (Munguijon et al., 2015). Цей збудник розмножуються надзвичайно повільно (латентна інфекція із персистуванням вірусу) (Martinez-Navlon et al., 2007; Munguijon et al., 2015).

Збудник інфікує лейкоцити (Kaba et al., 2011). Інфіковані моноцити й макрофаги з молозива й молока також несуть збудник. Останній проникає через слизові оболонки в організм молоді тварини (Smith, Sherman, 1994). Згодом він поширюється по всьому тілу з кров'ю через інфіковані мононуклеарні клітини (de Andre's et al., 2005). Диференціація моноцитів у макрофаги ініціює вірусну транскрипцію (Minguijon et al., 2015). Періодична реплікація вірусу й дозрівання макрофагів спричинюють характерні лімфопрولیферативні ураження в тканинах-мішенях, таких як легені, синовіальна оболонка, хоріоїдальне сплетіння і вим'я (Ravazollo et al., 2006; Minguijon et al., 2015). Реплікативна здатність і цитопатичні ефекти збудника дуже різноманітні (Minguijon et al., 2015). Розмноження цього вірусу відбувається дуже повільно й титри його є доволі низькими (Peterhans et al., 2004). Високих титрів вірусу можна досягти *in vitro* в макрофагах і клітинах хоріоїдального сплетіння (Glaria et al., 2009). В інфікованих клітинах господаря він перебуває переважно у вигляді провірусу. Лише в незначній частині інфікованих кіз розвиваються або проявляються клінічні ознаки інфекції. Клінічні ознаки інфекції включають прогресуючий артрит, що призводить до кульгавості, маститу з гіпогалактією, хронічної інтерстиціальної пневмонії, енцефаломієліту й синдрому виснаження (Kaba et al., 2011).

Прояв інфекції має певні особливості: 1) клінічний прояв захворювання розвивається доволі повільно; 2) лише в приблизно 20–30 % інфікованих тварин розвиваються клінічні ознаки захворювання; 3) навіть незначна серопревалентність призводить до економічних збитків; 4) генетичний чинник впливає на ступінь захворюваності; 5) умови утримання тварин можуть впливати на швидкість передачі вірусу.

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання.** Клінічні ознаки проявляються приблизно у 20–30 % кіз, інфікованих вірусом. Артрит зде-



більшого проявляється в дорослих кіз (старших 6-місячного віку), але рееструють його і в молодняку. Останній має тенденцію бути хронічним і прогресуючим. Уражуються переважно суглоби задніх кінцівок, виникає кульгавість, неприродна хода, знижується маса тіла. До більш серйозних ознак артриту належать гострі набряки без болю під час пальпації, але згодом артрит стає болючим (Knight і Joniken, 1982; Mathews, 1999; Pugh, 2002; Smith, Sherman, 1994).

У хворих тварин шерсть тмяніє і стає рідкою, на більш пізніх стадіях захворювання спостерігають втрату маси тіла і хронічне виснаження.

Енцефаломієліт рееструють у козенят 2–6-місячного віку, проте його спостерігають і в козенят старших вікових груп і дорослих кіз. У хворих козенят проявляється загальна слабкість, атаксія і слабкість задніх кінцівок. Гіперрефлексія є наслідком ураження центральних (верхніх) мотонейронів на будь-якому рівні: від кори до бокових стовпів спинного мозку (включно). Згодом ознаки уражень прогресують і виникають порушення координації рухів, парези й паралічі. Тварини пригнічені, голова опущена, вони рухаються по колу, проявляються депресія, ністагм, аномальна реакція зіниць, сліпота, закидання голови на один із боків, тремор голови, дисфагія (Knight, Joniken, 1982; Mathews, 1999; Pugh, 2002; Smith, Sherman, 1994).

Інтерстиціальна пневмонія в молодняку може перебігати приховано, проте в дорослих кіз хронічна інтерстиціальна пневмонія призводить до прогресивної задишки.

Вим'я припухає, стає твердим (синдром «твердого вимені») (Clements, Zink, 1996; Smith, Sherman, 2009). У дослідженні, проведеному Birgel Jr. et al. (2005), було відзначено, що здорові кози виробляють на 25–31 % більше молока, а лактація на 17% триваліша, ніж у інфікованих кіз. Затвердіння молочної залози також було зареєстровано в 19,68 % кіз інфікованих вірусом. Заміна паренхіми залози сполучною тканиною і фіброз пояснюють зниження молочної продуктивності і якості молока.

Гістопатологічні зміни показали периваскулярну й паренхімну інфільтрацію залози мононуклеарними клітинами, з проліферацією лімфи й гіперплазією лімфоїдних фолікулів, що може зрештою призводити до кальцифікації та некрозу альвеол (Zwahlen et al., 1983; Gonzales et al., 1987; Cheevers, McGuire, 1988; Perk, 1988; Gregory et al., 2006). Загалом, молочні залози маститних кіз, уражених вірусом артриту-енцефаліту, характеризуються фіброзом молочних проток, наявністю запальних клітин і осередків кальцифікації (Gregory et al., 2009).

**Патолого-анатомічні зміни** виявляють у центральній нервовій системі, суглобах і легенях. Найбільш значні ураження здебільшого виявляють у шийних і грудних ділянках спинного мозку. У суглобах спостерігаються гіперплазовані синовіальні клітини. У разі прогресування хвороби дегенеративні процеси стають усе більше помітними (фіброз,

некроз, мінералізація синовіальних оболонки), з'являються периартикулярні колагенозні структури. У легенях виявляють інтерстиціальну пневмонію, лімфоїдні тканини гіперплазовані.

**Діагностика.** Діагноз встановлюють на підставі епізоотологічних відомостей, клінічних ознак, патолого-анатомічних змін і, кінцево – лабораторних методів досліджень.

Лабораторна діагностика включає вірусологічні (культивування збудника на культурах клітин із наступною типізацією в РДП, ІФА) і серологічні (РІД, ІФА, РН) методи досліджень, молекулярні методи досліджень (ПЛР) (Herrman-Hoesing, 2010).

У рекомендаціях МЕБ щодо міжнародної торгівлі тваринами говориться про клінічні обстеження з обов'язковим застосуванням серологічних досліджень *ELISA* (ІФА) і *AGID* (РІД) (Reddy et al., 1993; Peterhans et al., 2004; *OIE*, 2008, 2012).

Для дослідження в ПЛР використовують зразки периферійної крові від підозрюваних тварин. Можуть також бути використані молоко, сперма й синовіальна рідина, але чутливість тесту часто знижується (Minguignon et al., 2015). Був розроблений також дещо інший метод ампліфікації (*LAMP*) (Notomi et al., 2000; Parida et al., 2006; Huang et al., 2012; Balbin et al., 2014). Збережені ділянки в гені *gag* були використані під час проектування специфічних праймерів *LAMP* для цього вірусу (Balbin et al., 2014).

Підвищення чутливості і специфічності ПЛР-тесту включає вибір або проектування праймерів із консервативної ділянки вірусу. Маючи знання про циркулюючий локальний штамп легше визначитись із молекулярними методами (Peterhans et al., 2004; Minguignon et al., 2015; Padiernos et al., 2015).

**Диференційна діагностика.** Слід виключити такі інфекційні та інвазійні хвороби: вісна-маєді, скрепі, лістеріоз, поліоенцефаломаліцію, токсоплазмоз, хворобу Борна; незаразні хвороби м'язової і скелетної систем (дефіцит вітаміну *E* й міді, септичні артрити і травми).

**Лікування.** Спеціально розроблене лікування тварин за цього захворювання відсутнє. Проте для покращення загального стану хворих тварин використовують нестероїдні протизапальні препарати (особливо за полісиновіту-артрити). Вторинні бактеріальні інфекції можна лікувати антибіотиками. Покращують годівлю й догляд за такими тваринами.

**Імунітет.** Інфекція індукує сильну гуморальну і клітинно-опосередковану імунну відповідь, проте звільнитися від вірусу тварина не в змозі (Narayan і Cork, 1985). Антитіла до збудника утворюються після інфікування, проте виявити їх у сироватці крові можна лише через декілька тижнів або місяців (Elfahal et al., 2013). Останнє пояснює чому тварини, уражені вірусом, можуть не проявляти клінічних ознак інфекції. Більшість кіз інфікуються в молодому віці, а розвиток захворювання може займати місяці або, навіть, роки (*CSFPH*, 2007).

Вакцини для профілактики цього захворювання відсутні (Reina et al., 2013; Minguijon et al., 2015).

**Профілактика й заходи боротьби.** Рекомендуються такі заходи для контролю артрити-енцефаліту кіз у неблагополучних господарствах: (1) ізолювання козенят від кіз-матерів одразу після народження; (2) годівля пастеризованим молоком і термічно обробленим молозивом (45 °С упродовж 60 хв.); (3) тестування стада не рідше ніж 1 раз на 6 місяців із метою виявлення серопозитивних тварин і їхнє відокремлення від загального стада; (4) вибракування серопозитивних кіз.

Подібні заходи спочатку впроваджувалися в європейських країнах. Нідерланди одними з перших впровадили ці заходи й вони виявились успішними під час викорінення хвороби. Швейцарія почала викорінювати інфекцію з 1984 року, і серопозитивність зменшилася із 60–80 % до 1 %. У кожному козівничому господарстві має ставитися питання про те, щоби будь-яка нова тварина (коза) обстежувалася серологічно на наявність цього вірусу ще до розміщення в стаді (результат, звичайно, має бути негативним). Тварина також підлягає карантинуванню перед введенням у загальне стадо. Забороняється змішування овець і кіз у стаді, оскільки повідомляється про інфекцію між видами.

## АФРИКАНСЬКА ЧУМА СВИНЕЙ

Африканська чума свиней (лат.: *Pestis africana suum*; син.: східно-африканська чума, хвороба Монтгомері, аббревіатурна назва – АЧС) – повільна інфекційна хвороба диких африканських свиней із персистуванням вірусу та високо контагіозне захворювання європейських свиней, що характеризується гарячкою, геморагічним діатезом, запальними, дистрофічними й некротичними змінами в різних органах та значною летальністю.

АЧС віднесена МЕБ до списку транскордонних хвороб. Виникнення АЧС вимагає негайного повідомлення МЕБ.

**Історична довідка.** Вірус АЧС існував багато років в Африці, спричинюючи захворювання в місцевих свиней. В 1903 р. було описано значну епізоотію в країнах Південної Африки. Хвороба виникала серед європейських порід свиней, яких завозили на континент. За клінічними й патолого-анатомічними ознаками вона була подібна до європейської чуми свиней, але перебігала більш гостро й зумовлювала загибель усіх захворілих тварин. Montgomery R.E. в 1921 році детально описав спалах захворювання в Кенії (1909 – 1915 рр.) (Montgomery, 1921). У цьому разі він спостерігав високу летальність серед хворих свиней (98,9 %), тоді ж було встановлено збудника хвороби, діапазон господарів, спосіб передачі, стійкість вірусу за певних умов. Автор у своїх перших дослідженнях стикнувся з деякими особливостями цього захворювання:

заразивши вірусом лісових свиней і бородавочників, йому не вдалося індукувати захворювання.

На конференції МЕБ і ФАО в Римі (1965 р.) визнано доцільним називати чуму свиней, яку реєстрували в Європі й Америці, класичною, а хворобу, описану в 1921 році Монтгомері – африканською.

Ретроспективно можна визначити декілька періодів поширення АЧС. Насамперед, це 1903 – 1956 рр., коли захворювання реєструвалось у 12 країнах Східної, Західної та Південної Африки.

Особливістю другого періоду (1957 – 1970 рр.) було не тільки подальше поширення захворювання в Африці (14 країн), а й винесення його в країни Західної Європи (14 країн). У Європу АЧС уперше занесена в 1957 році в Португалію (Manso-Ribeiro et al., 1958). Спалах виник у районі Лісабонського аеропорту. Епізоотія розповсюдилася серед свиней, яких годували харчовими відходами з літаків, які прибули з Анголи. Уже через 3 роки захворювання реєстрували в Іспанії. Після застосування атенуйованої вакцини з залишковою вірулентністю вірус АЧС ензоотично закріпився в Португалії та Іспанії. У 1964 році хворобу зареєстрували у Франції, де завдяки енергійним протиензоотичним заходам її було викоренено. З європейських країн в епізоотію також були утягнуті Італія (1967, 1969), острів Сардинія (1978), Мальта (1978), Бельгія (1985), Нідерланди (1986). Згодом захворювання було ліквідовано в усіх країнах Європи, крім Португалії та Іспанії, де вона залишалася ендемічною до 1995 р., а також Сардинії, яка до цього часу є ендемічною. У 1977 році хворобу виявили на території колишнього СРСР (Одеська обл. Української РСР, Молдавська РСР, Челябінська і Свердловська обл. РРФСР, підсобні господарства під Києвом і Москвою). Хоча діагноз було підтверджено у ВНДІВ-ВіМ (м. Покров), СРСР заявив, що на його території реєструвалася КЧС.

У подальшому (1971 – 2007 рр.) АЧС реєстрували в 19 країнах Африки (Ангола, Бенін, Замбія, Конго, Заїр, Кенія, Гана, Малаві, Мозамбік, Намібія, Зімбабве, Сенегал, Судан, Того, ПАР, Лесото, Ефіопія, Гвінея-Бісау, Кабо-Верде), 5 країнах Європи (Португалія, Іспанія, Франція, Італія, Мальта) та у країнах Америки: Куба (1971, 1980), Бразилія (1978), Домініканська Республіка (1978), Гаїті (1979).

Новий етап у поширенні цієї хвороби у світі почався з 2007 року, коли стався спалах захворювання в Грузії. Вірус уразив країни Кавказького регіону (Вірменію, Азербайджан) і потрапив на територію РФ (2007). У 2012 році неблагополучною стала Україна, у 2013 році Білорусія, у 2014 році країни Балтійського регіону (Латвія, Литва, Естонія), Польща (2014), Молдова (2016), Чехія (2017), Румунія (2017), Угорщина (2017), Болгарія (2018), Бельгія (2018), Сербія (2019), Словаччина (2019). У серпні 2018 року стався перший спалах цього захворювання в Китаї. Нині неблагополучними, крім цієї країни є Камбоджа, КНДР, Лаос, Монголія, В'єтнам, Філіппіни, Південна Корея, Східний Тимор, Гонконг, М'янма.

Неблагополучними залишаються також африканські країни: Зімбабве, Кенія, Кот-д'Івуар, Нігерія, ПАР.

В Україні з 2012 по 2020 рік зареєстровано 509 випадків захворювання, з яких – 370 серед домашніх свиней, 112 – серед диких та 27 інфікованих об'єктів. У 2012 році зареєстровано – 1 випадок (серед домашніх свиней); у 2014 – 16 (4 – домашні, 12 – дикі); у 2015 – 40 випадків (34 – домашні, 5 – дикі, 1 – інфікований об'єкт); у 2016 – 91 випадок (84 – домашні, 7 – дикі); у 2017 – 163 випадки (119 – домашні, 38 – дикі та 6 інфіковані об'єкти); у 2018 – 145 випадків (93 – домашні, 39 – дикі, 13 – інфіковані об'єкти); на 01.01.20 року – 53 випадки (35 – домашні, 11 – дикі, 7 – інфіковані об'єкти).

**Характеристика збудника.** Під час класифікації вірусу АЧС були певні труднощі: за наявністю ферментів він подібний до вірусу віспо-вакцини, а за структурою віріону, ДНК та особливостями репродукції – до представників родини *Iridoviridae*. Зважаючи на такі дані, міжнародний комітет із таксономії вірусів у 1984 р. виділив вірус АЧС у самостійну родину *Asfaviridae* роду *Asfavirus – African Swine Fever and Related viridae* (Dixon et al., 2005). Як видно, в назву родини й роду покладено три перші літери англійської назви африканської чуми свиней.

Віріон складається із чотирьох концентричних шарів і зовнішньої гексагональної мембрани. Розмір віріонів АЧС становить 175–215 нм, вони складаються зі щільного нуклеотиду, двошарового ікосаедричного капсиду й зовнішньої оболонки. Двошаровий капсид із 1892–2172 капсомерів, тип укладання – кубічний. Поверхнева оболонка й капсид містять значну кількість ліпідів.

Вірус має комплементозв'язувальний, преципітувальний і гемадсорбуючий антигени.

Збудник АЧС розмножується в цитоплазмі клітин, однак функція ядра також необхідна для його репродукції. В інфікованих клітинах виявлено 106 вірусоспецифічних білків, з яких 35 синтезуються до початку реплікації вірусної ДНК (ранні білки) і 71 після реплікації ДНК (пізні білки). Віріони дозрівають у цитоплазмі й набувають зовнішньої оболонки під час пупкування через цитоплазматичну мембрану. Вірус розмножується в організмі свиней і кліщах роду *Ornithodoros*. В організмі свиней вірус реплікується в моноцитах, макрофагах і ретикулоендотеліальних клітинах. У кліщів вірус передається трансваріально і трансфазно.

Так, згідно із сучасною класифікацією (Achenbach et al., 2017; Quembo et al., 2017) ізоляти розподілені на 24 серологічних генотипи. Вірус АЧС неоднорідний, він становить собою гетерогенну популяцію, яка складається з клонів, що відрізняються за показниками гемадсорбції, вірулентності, інфекційності, бляшкоутворення й антигенними властивостями.

Культивування вірусу можливе в культурі клітин перещеплюваної лінії нирки свині (PK-15), а також на фібробластах курячого ембріону, в цьому разі період адаптації штаму є необхідним. Вірус цитопатогенний.

Збудника виявляють в усіх органах і тканинах хворих тварин. У крові він з'являється під час первинного підвищення температури й виявляється там аж до гибелі тварини в титрі  $10^3$ – $10^8$  ГАД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>. За хронічного перебігу хвороби титр вірусу в крові швидко знижується, віремія має переривчастий характер. За відсутності віремії він може довготривало (до 480 діб) зберігатися в селезінці й лімфатичних вузлах. Точна локалізація вірусу за латентної інфекції не встановлена. У первинно інфікованих органах (лімфоїдна тканина в ділянці глотки) вірус зберігався в титрі  $10^7$  ГАД<sub>50</sub>/г до гибелі тварини. Найбільші титри його ( $10^8$ ) спостерігали в тканинах, які містять значну кількість ретикулоендотеліальних елементів: селезінці, кістковому мозку, печінці, що погоджується з виявленням у цих тканинах найбільших уражень. Первинним місцем локалізації вірусу є мигдалики. Присутність його в лейкоцитах з 1 дня інфекції свідчить про те, що збудник заноситься в інші тканини лейкоцитами. Поява вірусу в селезінці й кістковому мозку через 2 дні і швидке підвищення титру вірусу в цих тканинах дає підстави стверджувати, що вони є місцем вторинного розмноження вірусу.

**Стійкість.** В інфікованих свинарських приміщеннях збудник зберігається до 3 міс., у ґрунті – 4, у трупах не менше 2,5 міс; у фекаліях за температури 4–8°C – до 160 днів, сечі – до 60, у воді – до 175 днів. У м'ясі інфікованих свиней і копчених продуктах він зберігається протягом 3–9 міс (McKercher et al., 1987; Mebus та ін., 1993), у холодильнику за температури мінус 30–60 °C – від 6 до 10 років. Температура 60 °C інактивує вірус за 30 хв. (Plowright and Parker, 1967), 56 °C протягом 70 хв. (Mebus, 1988). Збудник інактивується за декілька хвилин за рН нижче 4 або вище 11,5. Хлоровмісні препарати (5 % розчин хлораміну, гіпохлориту натрію й кальцію, хлорне вапно з активністю 1–2 % активного хлору) інактивують його за 4 год., 4 % розчин формальдегіду за 20–30 хв. Наприклад, вірус АЧС інактивується за 30 хв. під впливом 2,3 % хлору, 3 % ортофенілолу, або йодовмісних сполук. Інші ефективні віруліцидні засоби включають натрій гідроксид, бета-пропіолактон, гліцеральдегіди або ацетил-етиленімін (EFSA, 2010, 2015).

**Епізоотологічні відомості.** Аналіз епізоотичної ситуації й заходів боротьби з АЧС у минулому столітті показав, що найбільш результативними і швидкими виявилися заходи з ліквідації хвороби проведені в країнах Південної Америки. Період тривалості боротьби з інфекцією внаслідок проведення радикальних заходів боротьби (знищення всього сприйнятливого поголів'я у вогнищі інфекції) становив від 1 року на Кубі до 2–4 років на Гаїті, Домініканській республіці. Успіхом також закінчилася боротьба з АЧС у більшості країн Європи, хоча епізоотична ситуація там була доволі напруженою. Інтенсивність епізоотичного процесу була досить значною. З держав, неблагополучних з АЧС, найбільшу кількість щорічних спалахів виявляли в Італії, Португалії та Іспанії. У роки максимального неблагополуччя кількість нових спалахів

(епізоотичних вогнищ) коливалася від 96 до 784 на рік. У комплексі заходів боротьби була також радикальна система. Завдяки такому підходу у Франції, Бельгії, Нідерландах, Мальті АЧС було ліквідовано протягом року. До 34–35 років затягнулась боротьба з інфекцією в Іспанії й Португалії. На острівних територіях Італії перший тип цього збудника закріпився ензоотично (підтримання інфекції забезпечується завдяки популяції диких кабанів і свійських свиней-носіїв). Менш ефективними були намагання ліквідації АЧС у країнах Африки. Щорічно чума реєструється в різних державах цього континенту. Нинішня епізоотична ситуація з АЧС викликає тривогу фахівців-епізоотологів, адже хворобу реєструють у значній кількості європейських і азійських країн.

До АЧС сприйнятливі лише домашні й дикі свині, незалежно від віку. Особливо тяжко хворіють домашні свині й дикі кабани країн Європи (інтактні тварини).

Природним вогнищем африканської чуми свиней є Африка, де резервуар вірусу дикі свині – бородавочники (*Phacochoerus aethiopicus*), гігантські лісові (*Hylochoerus meinertzhageni*) та кущові свині (*Potamochoerus porcus*) (De Tray, 1957), а також кліщі підродино *Ornithodorinae*. АЧС підтримується в Африці за допомогою складної передачі вірусу з участю африканських видів диких свиней, м'яких кліщів і домашніх свиней. У східних та південних регіонах вірус часто рухається давнім сільватичним шляхом (циклом) за участю м'яких кліщів і латентно інфікованих бородавочників та кущових свиней. Описані додаткові цикли в ендемічних зонах: домашні свині / кліщі без участі бородавочника та домашні свині / інші свині. В Європі здебільшого передача відбувається через контакти між хворими та здоровими тваринами, у тому числі домашніми свинями та дикими кабанями. Під час нинішніх спалахів захворювання в Європі дикий кабан відіграє значну роль у поширенні вірусу (EFSA, 2015). Водночас під час спалахів захворювання в Європі в минулому столітті дикий кабан не мав такої ролі. Дослідники вказують, що, можливо, нинішня значна щільність кабана може сприяти такій ситуації (Arias, Sanchez-Vizcaino, 2002). Адже на прикладі Сардинії було показано, що збудник АЧС зникав із популяції диких кабанів, після ліквідації захворювання серед домашніх свиней у таких районах (Laddomada et al., 1994). Європейські експерти та експерти ФАО зазначають, що щільність дикого кабана до 0,4 голови на 1 км<sup>2</sup> не впливає на поширення АЧС серед свійських свиней.

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини, перехворілі вірусносії (часто демонструють високі титри антитіл і довготривалу віремію), свині з латентною формою інфекції. Вірусносіємство у свиней може тривати роками. З організму тварин вірус виділяється з усіма секретами та екскрементами, а також із повітрям, що видихається. У природних умовах зараження легко відбувається за сумісного утримання хворих свиней зі здоровими, переважно аліментарним шляхом. Виділення вірусу хво-



рими свинями відбувається вже в інкубаційному періоді захворювання. Зараження можливе також аерогенним шляхом, через ушкоджену шкіру й через укуси заражених кліщів, через ін'єкції (внутрішньом'язові, підшкірні, інтрацеребральні, внутрішньовенні), шкірні скарифікації (Colgrove et al., 1969; Plowright et al., 1969; Mc Vicar, 1984).

Чинниками передачі збудника є інфіковані об'єкти довкілля – корми, пасовища, транспортні засоби, забруднені виділеннями хворих тварин. Використання в корм незаражених відходів їдалень сприяє поширенню збудника АЧС. Вірус механічно можуть переносити люди, гризуни, комахи, домашні тварини, хижі птахи та звірі.

Основним резервуаром і джерелом збудника хвороби в Африці є дикі свині. У неблагополучних країнах Європи й Америки джерелами збудника виступали домашні свині й дикі європейські кабани, в популяції яких відбувається циркуляція вірусу. Резервуаром і переносником вірусу в країнах, стаціонарно-неблагополучних з АЧС, є аргасові кліщі роду *Ornithodoros* (*O. mubata* – в Африці, *O. erraticus* – в Європі) (Plowright et al., 1969; Sánchez-Botija, 1963), які заражаються від інфікованих тварин. Встановлена стійкість вірусу в мертвих кліщах, а також розмноження й персистування його у 70–75 % кліщів упродовж 13–15 міс. Членистоногі отримують вірус під час кровососання хворих тварин у період віремії. Вірус розмножується у членистоногих, й може упродовж тривалого періоду персистувати в них, надалі кліщі передають вірус здоровим тваринам у процесі живлення. Вірус АЧС було виділено з коксальної рідини, слини, екскретів, мальпігієвих судин й ексудату статевих органів від природно інфікованих кліщів, а також з яєць і німф першої стадії від інфікованих самиць. Отже, у цього виду кліщів було підтверджено трансваріальну і трансстадійну передача вірусу (*O. mubata*), або лише трансстадійну (*O. erraticus*). Останнє сприяє підтриманню й циркуляції вірусу в популяції навіть за відсутності регулярних контактів переносників з інфікованими тваринами. Достатньо вірус одного разу занести в популяцію кліщів і виникає його циркуляція незалежно від контакту цієї популяції з чутливими тваринами в майбутньому. У зв'язку зі значною тривалістю життя африканських кліщів (10–12 років) вогнище хвороби у випадку його виникнення може існувати невизначено довгий час. Із цих причин використання інфекції є досить тяжким (природна вогнищевість).

АЧС перебігає у вигляді епізоотій. Швидке розповсюдження хвороби пояснюється високою вірулентністю вірусу, його значною стійкістю й кількістю шляхів розповсюдження. Хвороба виникає в господарствах у будь-яку пору року, але інтенсивніше проявляється в холодний період (більша стійкість вірусу в зовнішньому середовищі). Важливою епізотологічною особливістю АЧС є висока захворюваність і летальність у раніше благополучних зонах, яка досягає іноді 80–100 %.

Захворюваність може становити 40–85 %. Вона залежить від вірулентності ізоляту, шляху потрапляння вірусу, наявності або відсутності

кровотеч (епістаз або геморагічна діарея). Виявляють вірулентні ізоляти, які спричинюють летальність 90–100 %, помірно вірулентні ізоляти з летальністю 20–40 % у дорослих тварин і 70–80 % серед молодняку, і низько вірулентні ізоляти з летальністю 10–30 %.

Як уже зазначалось африканська чума у РФ зареєстрована у 2007 році. За три роки територія цієї держави стала ензоотичною щодо АЧС. Проте російські дослідники зазначали, що практичні фахівці у вогнищах інфекції не виявляли масової загибелі тварин (в 45 % неблагополучних пунктів, виявлених у 2010 році, показники падіжу не перевищили 3 % від загальної кількості тварин у вогнищі інфекції) (Караулов А. К. и др., 2011). Автори також вказували на те, що після проникнення збудника до низки великих свинарських господарств, епізоотичний процес набував порівняно повільного розвитку. Перевищення «звичайної» смертності було на рівні 5–15 %. Відмінність у рівнях захворюваності й летальності пояснюються різницею в термінах здійснення заходів із депопуляції тварин у вогнищі цього захворювання. Якщо в умовах великої свинарської ферми достовірне перевищення епідемічного порогу смертності можливе до 16–49 дня після інфікування хоча б однієї свині, то в умовах особистих господарств громадян розвиток епізоотичного процесу здатний розтягнутися в часі до 240 днів і більше, що кінцево формує стан ензоотичності популяції (ареалу). Європейські дослідники (Gallardo et al., 2018), пов'язують невисокі показники захворюваності й летальності, наявність антитіл в окремих тварин за відсутності хвороби із наявністю помірних за вірулентними властивостями вірусів, які виділяти й ідентифікували в певних регіонах цього континенту.

**Патогенез.** Вірус потрапляє в організм свиней через дихальні шляхи, легені, кон'юнктиву, ушкоджену шкіру і слизові оболонки органів травлення. Свині легко заражаються аерогенним шляхом. Спочатку вірус активно розмножується в лімфоїдних тканинах у ділянці глотки, звідки він розповсюджується по регіонарних лімфатичних вузлах, а потім у лімфоїдних органах усього організму. Мононуклеарні макрофаги, моноцити й ретикулярні клітини є первинними клітинами-мішенями й піддаються некрозу й лізису на початку інфекції. Згодом вірус поширюється через кров та / або лімфатичну систему на ділянки вторинної реплікації: лімфатичні вузли, кістковий мозок, селезінку, легені, печінку та нирки. Віремія зазвичай починається через 4–8 днів після зараження, а через повну відсутність нейтралізуючих антитіл, зберігається тижнями або місяцями (один із механізмів вірусного персистування внаслідок ненейтралізуючих антитіл) (Mínguez et al., 1988). Вірус розмножується також в ендотеліальних клітинах, гепатоцитах, епітеліальних клітинах ниркових каналців, нейтрофілах (Wilkinson, Wardley, 1978; Gomez-Villamandos et al., 1995; Carrasco et al., 1996). Інфікування *T*- і *B*-лімфоцитів не спостерігається (Mínguez et al., 1988).

Отже, вірус АЧС пантропний, проявляє вибірккову дію на лімфоїдні та мієлоїдні клітини, ендотелій судин. У чутливих клітинах вірус репродукується в макрофагоцитах, ендотеліоцитах та ретикулярних волокнах. Подальший розвиток захворювання супроводжується апоптозом лейкоцитів (Carrasco et al., 1996) і тимчасовою тромбоцитопенією (Gómez-Villamandos et al., 1996).

Після віремії, вірус виявляють у сечі й фекаліях. У судинах розвивається мукоїдне і фібриноїдне набухання і фібриноїдний некроз. У цьому разі різко підвищується проникність стінок судин, виникають венозна й запальна гіперемія, тромбози, крововиливи. Унаслідок цитопатичної дії вірусу в органах імунної системи утворюються великі некрози лімфоїдної та мієлоїдної тканини, макрофагоцитів. Виникає лейкопенія й імунodefіцит.

Під час АЧС розвиваються реакції гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ). Доцільність і користь ГСТ, як і інших алергічних реакцій ґрунтується на обмеженні зони дії вірусного антигену, тобто в локалізації інфекції під час запалення. Однак значний розвиток ГСТ може призводити до тяжких патологічних проявів – гранульом, геморагій, некрозів. Про кореляцію ступеня розвитку ГСТ і тяжкості патологічної картини за АЧС свідчать дані про сенсibiлізацію лейкоцитів *in vivo*. Надгостра, гостра форми й загострення латентних і хронічних форм перебігу АЧС супроводжується сильним гальмуванням міграції лейкоцитів (ГМЛ), яке може досягати 98 %. У випадку латентної інфекції гальмування не перевищує 30 %.

За латентної форми АЧС тривале й інтенсивне персистування вірусу стимулює утворення гемадсорбівних, преципітувальних і комплектозв'язувальних антитіл, які, однак, не можуть нейтралізувати інфекційний вірус. Звідси є зрозумілою така особливість цієї інфекції як гіпергаммаглобулінемія. Високі концентрації противірусних антитіл не надають сироватці протективних властивостей.

Не менш суттєвим механізмом патогенезу за латентних і хронічних форм перебігу захворювання є ушкоджувальна дія імунних комплексів антиген-антитіло. Вірус, який персистує в комплексах антиген-антитіло не нейтралізується. Комплекси формуються в різних місцях і є причиною хронічних ушкоджень підшкірної клітковини над суглобами кінцівок, фібринозних перикардитів, виразок на шкірі і пневмоній. Вказана уява підтверджується регулярним виділенням вірусу з місць ушкоджень, навіть у тих випадках, коли його не вдається виділити з крові або інших органів заражених свиней.

Певну роль у патогенезі хвороби відіграють взаємодія вірусу з еритроцитами й порушення механізму згортання крові. Вплив вірусу на клітини лімфоїдної системи й еритроцити характеризується їхнім руйнуванням і зміною функції, а також розвитком алергічного й аутоалергічного стану.

**Клінічні ознаки й перебіг.** У природних умовах інкубаційний період триває 4–20 діб, в експериментальних – залежно від ізоляту й дози

вірусу. Розрізняють надгострий, гострий, підгострий, хронічний і латентний перебіг хвороби.

*Надгострий* перебіг реєструють нечасто. Хвороба проявляється раптовим підвищенням температури тіла до 40,5–42,2 °С. Пульс і дихання прискорюються. Через 1–2 доби температура знижується, пульс стає слабким, дихання поверхневим, розвивається сонливість, порушується рух. Смерть настає через 2–3 дні з моменту підвищення температури. Іноді тварина гине раптово, без будь-яких ознак захворювання, за виключенням гарячки.

*Гострий* перебіг для АЧС найбільш характерний. Захворювання починається з підвищення температури тіла до 40,5–42,5°С, яка утримується з незначними коливаннями на цьому рівні аж до останніх годин життя тварини. За кілька годин до смерті температура тіла знижується до 37–35°С. Протягом перших 2–3 діб хвороби незважаючи на високу температуру тіла, клінічні ознаки проявляються слабо. У цей час у захворює свиней спостерігають неспокій, підвищену збудливість, припухання повік, серозний кон'юнктивіт, гіперемію шкіри, особливо навколо очей. Апетит збережений. Під час дослідження крові спостерігається незначне регенеративне зрушення ядра нейтрофілів, еозинофілію, тенденцію до лімфоцитопенії. У мазках крові виявляють значну кількість лімфоцитів у стані каріорексису. На 3–4 добу після підвищення температури ознаки захворювання стають добре помітними. Тварини пригнічені, пульс і дихання прискорені; апетит знижений або взагалі відсутній, розвивається спрага. Захворілі свині більше лежать, рухаються тяжко, їхня хода стає хиткою, помітно дрижання м'язів. У більшості тварин виражений серозний або серозно-геморагічний кон'юнктивіт, з очей витікає ексудат, який, засихаючи, утворює кірочки біля внутрішніх кутів очей. З носа виділяється серозно-слизова рідина з домішкою пластівців фібрину. В окремих тварин спостерігають носові кровотечі. З'являються ознаки запалення легень: дихання часте, переривчасте, іноді супроводжується кашлем, у легенях прослуховуються вологі хрипи, під час пальпації грудної стінки проявляється больова реакція. Порісні матки часто абортують. Видимі слизові оболонки синюшні, в окремих тварин виявляють крововиливи в кон'юнктиву й на слизовій оболонці ротової порожнини. Шкіра набуває ціанотичного пофарбування, особливо в ділянці вух, п'ятачка, міжщелепного простору, підгруддя, кінцівок, вентральної стінки черева і хвоста. До кінця захворювання в цих місцях з'являються численні крововиливи.

Останній період захворювання характеризується розладами травлення. Спостерігається блювання, блювота з домішкою крові. Дефекація болюча, калові маси часто тверді, вкриті слизом і смугами крові. Іноді спостерігається сильна діарея, фекалії рідкі, з домішкою крові і слизу.

У період найвищого розвитку хвороби, як правило за 1–2 доби до смерті, в окремих тварин проявляються ознаки менінгоенцефаліту, що супро-

воджується клонічними судомами, конвульсіями, парезами й паралічами кінцівок. Хвороба триває 4–10 діб і здебільшого закінчується смертю.

*Підгострий* перебіг характеризується тими ж симптомами, що й гострий, але вони слабкіше виражені й розвиваються повільніше. Поряд з ознаками, характерними для АЧС, з'являються симптоми, зумовлені вторинними інфекціями (сальмонельоз, пастерельоз тощо). Висока температура тіла (до 42 °С) тримається 6–8 діб, потім знижується до 40–40,5 °С, але іноді знову підвищується до 41–42 °С. У більшості тварин спостерігають запалення легень, виснаження. Хвороба триває 15–25 діб і переважно закінчується смертю. Тварини, які одужують залишаються носіями вірусу (персистування).

*Хронічний* перебіг характеризується переміжною гарячкою, відставанням у рості, поступовим виснаженням за нормального апетиту. У хворих свиней спостерігаються бронхопневмонії, артрити, кератити, некрози шкіри в ділянці вух, голови, спини, нижніх частин кінцівок. У деяких тварин у підшкірній клітковині рила й нижньої щелепи з'являються м'які не болючі пухлини. Хвороба може тривати від 2 до 10 міс. і більше. Більшість тварин гине від виснаження і бронхопневмонії, а решта стають носіями (латентна форма з персистуванням вірусу).

*Латентна* форма спостерігається переважно в диких африканських свиней, які є природним резервуаром вірусу АЧС. Подібну ситуацію спостерігають у диких кабанів на Сардинії, яка неблагополучна з АЧС декілька десятів років. Її рееструють також у домашніх свиней у стаціонарно-неблагополучних пунктах і наприкінці епізоотій. Такий прояв хвороби в домашніх свиней пояснюється взаємоадаптацією і формуванням деяких механізмів персистування, які супроводжуються зниженням вірулентності вірусу.

**Патолого-анатомічні зміни.** Типовими патолого-анатомічними змінами за АЧС є геморагічний діатез і ураження лімфоїдних тканин. Інтенсивність їхнього прояву залежить від тривалості й гостроти перебігу хвороби. У дорослих свиней вони, як правило, виражені більш яскраво, ніж у молодих. Найбільш типові зміни спостерігають за надгострого й гострого перебігу захворювання. Трупне заляккання розвивається швидко і виражене добре. З анального отвору й носових ходів іноді виділяється кров або кров'яниста рідина. Шкіра ціанотична, з розлитими темно-червоними цятками і крововиливами. Слизові оболонки ротової порожнини, піхви, ануса й кон'юнктива синюшні. Здебільшого з крововиливами. Кровоносні судини підшкірної клітковини, тулуба, органів черевної порожнини і брижів наповнені незгорнутою кров'ю. Підшкірна і м'язова сполучна тканина, особливо навколо лімфатичних вузлів, за ходом судин і нервів набрякла. Скелетні м'язи ніздрюваті, жовтувато-сірого кольору, у їхній товщі нерідко виявляють крововиливи й гематоми.

Лімфовузли тулуба і внутрішніх органів збільшені, сіро-рожевого кольору, на розрізі вологі, з ділянками гіперемії і крововиливів, що надає їм мармурового малюнку. У перикардіальній, плевральній і перитонеальній порожнинах значна кількість ексудату жовтувато-червоного кольору з домішкою пластівців фібрину. На серозних покриттях внутрішніх органів є чисельні крововиливи. Легені повнокровні, сіро-червоного кольору. Міжчасточкові сполучнотканинні перетинки сильно інфільтровані й мають вигляд драглеподібних прозорих тяжів завтовшки 0,3–0,5 см і більше. В окремих випадках виявляють вогнища бронхопневмонії й серозно-фібринозний набряк середостіння.

Серцевий м'яз ніздрюватий, на епікарді, ендокарді й у міокарді виявляють точкові або смугасті крововиливи, які здебільшого локалізуються за ходом кровоносних судин. Печінка збільшена, набрякла, повнокровна, ніздрюватої консистенції, нерівномірно пофарбована. Жовчний міхур збільшений в об'ємі, переповнений густою жовчу з домішкою крові, його стінка набрякла й сильно потовщена. Селезінка сильно збільшена (іноді в 4–6 разів), темно-червоного кольору, капсула напружена; на краях іноді виявляють геморагічні інфаркти. Пульпа розм'якшена, переповнена кров'ю, легко зішкрібається. Навколонирикова сполучна тканина набрякла. Нирки збільшені в об'ємі, повнокровні, з численними крововиливами в корковій і мозковій речовині. Слизова оболонка сечового міхура набрякла, цятково або дифузно гіперемійована, іноді виявляють крововиливи. Брижі потовщені внаслідок інфільтрації серозним ексудатом, кровоносні судини переповнені кров'ю. Серозна оболонка шлунково-кишкового тракту гіперемійована на всій довжині, з крововиливами за ходом судин; часто виявляють некрози, ерозії або виразки.

Судини мозкових оболонок і речовини мозку переповнені кров'ю, за ходом судин виявляють крововиливи; нерідко проявляється розм'якшення речовини мозку.

Під час підгострого перебігу хвороби патолого-анатомічні зміни такі ж, як за гострого перебігу, але вони менш виражені. Часто виявляють серозно-фібринозний перикардит.

Під час хронічного перебігу хвороби патолого-анатомічні зміни зумовлені не лише вірусом АЧС, але й секундарних інфекцій (пастерели, сальмонели тощо). Здебільшого ураження органів подібні до таких за КЧС. Часто виявляють екзематозні й некротичні ураження шкіри, артрити, бронхопневмонію, дегенеративний гепатит, нефрит, серозно-фібринозний перикардит.

**Діагностика.** Попередній діагноз на АЧС може бути встановлений на підставі аналізу клініко-епізоотологічних даних і патолого-анатомічних досліджень. Підґрунтям для підозри на АЧС може бути виникнення захворювання зі швидким перебігом і високою смертністю серед свинопоглів'я, щепленого проти КЧС.

Для індикації й ідентифікації вірусу застосовують первинне виділення вірусу в культурі клітин (клітини кісткового мозку, лейкоцитів свині), біопробу, реакцію гемадсорбції, пряму РІФ, РДП, ПЛР, ДНК-зонди.

Ретроспективно для виявлення специфічних антитіл застосовують *ELISA*, непрямую РІФ, РІЕОФ (Gallardo et al., 2013, 2015; Pastor et al., 1987). Встановлено, що антитіла можуть циркулювати одночасно з вірусом протягом 6 місяців після зараження (Arias, Sánchez-Vizcaíno, 2002; Wilkinson, 1984).

Головною проблемою, яка утруднює ідентифікацію ізолятів і штамів вірусу АЧС загально прийнятними методами (серологічні реакції, біопроба) є існування в природі як гемадсорбівних, так і негемадсорбівних вірулентних і авірулентних ізолятів (Malmquist, Nau, 1960), а також значної кількості серологічно відмінних антигенних варіантів. Нині цю ситуацію вирішує застосування тест-систем на основі ПЛР для виявлення фрагментів ДНК вірусу АЧС різних серологічних імунологічних типів у пробах органів свиней (селезінка, печінка, лімфовузли, кров тощо) (Agüero et al., 2003; Fernández-Pinero et al., 2013; King et al., 2003).

Згідно з рекомендаціями МЕБ основними діагностичними методами за АЧС є: *серологічні тести*: – імуноферментний аналіз типу *ELISA* (рекомендований метод), – імуноблотинг із використанням «цитоплазматичних» (неструктурних) антигенів вірусу (підтверджувальний метод), – імуноелектрофорез; – реакція затримки гемадсорбції (РГАд, застосовується у РФ для вивчення джерел походження збудника); *молекулярно-біологічні тести*: – полімеразна ланцюгова реакція, ПЛР класична; – ПЛР-мультиплексна (для одночасної диференціації АЧС, КЧС тощо); – ПЛР у режимі реального часу (для експресної лабораторної діагностики). Крім того, для діагностики АЧС використовують: – метод флуоресціюючих антитіл, МФА (рекомендований метод); – дот-блот імуноферментний аналіз (експрес-тест); – методи виділення та ідентифікації збудника: – вірусовиділення в первинних культурах клітин крові в сполученні з реакцією гемадсорбції (РГАд), МФА або імунопероксидазним методом; – біологічна проба (для вивчення вірулентності ізоляту).

Під час проведення діагностичних досліджень керуються положеннями «Інструкції з профілактики та боротьби з африканською чумою свиней» (2017). Попередній діагноз на АЧС ставлять спеціалісти ветеринарної медицини на місцях на основі епізоотичних, клінічних, патолого-анатомічних даних. Для моніторингових досліджень використовують імуноферментний аналіз (*ELISA*) з визначення антигену та антитіл та інші методи досліджень відповідно до національного стандарту України.

Діагноз на АЧС вважається встановленим у разі отримання позитивних результатів під час проведення лабораторних досліджень проб біологічного та патологічного матеріалу з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в уповноважених акредитованих держав-



них лабораторіях ветеринарної медицини. Молекулярна характеристика геному вірусу АЧС проводиться в ДНДЛДВСЕ і визначених із цією метою регіональних лабораторіях ветеринарної медицини (Львівська, Полтавська, Дніпропетровська, Хмельницька, Івано-Франківська, Черкаська). Для лабораторних досліджень направляють зразки крові, селезінки, лімфатичних вузлів (підщелепних, мезентеріальних) від 1–3 вимушено забитих, хворих або загиблих свиней.

У разі коли відбувся аутоліз тканин чи повне розкладання трупа тварини, для досліджень відбирають цілісну трубочку кістки.

Відібраний патологічний матеріал поміщають виключно у міцний пластиковий посуд, який герметично закривають, обгортають марлею, зволоженою розчинами дезінфектанту. Для транспортування вказані ємкості поміщають у поліетиленовий пакет, обкладають льодом, вкладають у термос, що не б'ється, який герметично закривають, опечатають і відправляють з посланцем у ДНДЛДВСЕ або іншу уповноважену акредитовану державну лабораторію ветеринарної медицини з дотриманням вимог відбирання проб патологічного матеріалу відповідно до національного стандарту України. До відібраних зразків додається супровідний лист, де вказано: місце розташування господарства, прізвище, ім'я, по батькові власника; вид тварин, їх кількість і час знаходження в господарстві; дату виявлення перших ознак захворювання; підозрювану хворобу, клінічні ознаки та патолого-анатомічні зміни; кількість загиблих тварин та з ознаками захворювання; лікувальні заходи і вакцинацію, проведені в останні декілька днів; перелік зразків, що направляються для дослідження; дату та час відправки патматеріалу.

**Диференційний діагноз.** Необхідно виключити КЧС, бешиху, пастерельоз і сальмонельоз.

Особливо важко диференціювати АЧС від КЧС, з тих причин, що за клінічними й патолого-анатомічними ознаками вони досить подібні. Ось чому необхідно оглядати якомога більшу кількість хворих тварин і результати клінічного аналізу зіставляти з епізоотологічними відомостями й патолого-анатомічними змінами. Під час оцінки клінічних даних звертають увагу на кореляцію між гіпертермічною реакцією й розвитком усього симптомокомплексу – пригнічення, втрата апетиту, порушення травлення, запалення легень, парези, лейкопенія, кон'юнктивіт, крововиливи в шкірі. Під час АЧС вказані зміни з'являються лише в останні 1–2 доби хвороби, тоді як за КЧС вони розвиваються паралельно з підвищенням температури. Під час АЧС геморагічні зміни найбільш виражені в лімфатичних вузлах внутрішніх органів, за КЧС – щонайперше уражуються зовнішні лімфатичні вузли (підщелепні, залоткові, білявушні). На відміну від АЧС збільшення селезінки за КЧС не спостерігається, за виключенням випадків ускладнення захворювання збудником сальмонельозу. Характерні для АЧС серозно-геморагічна пневмонія з різким

набряком міжчасточкової сполучної тканини, серозний гепатит із вираженим набряком жовчного міхура не спостерігається за КЧС. Під час АЧС, на відміну від КЧС, не розвивається дифтеритне запалення кишечника. Дифузний каріорексис у клітинах лімфоїдних тканин, є постійною ознакою АЧС, нечасто трапляється або взагалі відсутній за КЧС.

Виключити АЧС можна шляхом біопроб на імунних (щеплених) до КЧС тваринах. Якщо матеріал містить збудника АЧС піддослідні тварини захворіють на 3–5 добу й через 2–4 доби загинуть. Добрі результати дає також застосування реакції гемадсорбції на клітинах культур лейкоцитів свиней. Вірус КЧС на відміну від збудника АЧС не зумовлює гемадсорбцію.

*Пастерельоз* перебігає у формі ензоотичних спалахів. За цього захворювання слабо виражений геморагічний діатез, відсутні інфаркти в селезінці та мармуровість лімфатичних вузлів.

На *сальмонельоз* хворіють переважно поросята у віці 1,5–6 міс. У них геморагічний діатез виражений слабо, не буває геморагічного лімфаденіту й інфарктів селезінки. Струпи в товстому відділі кишечника плюсклі, пухкі. У печінці виявляють сальмонельозні вузлики й некрози.

*Бешиха* супроводжується серозним дерматитом (бешихова еритема, «кропив'янка» на шкірі), загальним венозним застоєм, збільшенням селезінки, гіперемією повік і гломерулонефритом.

**Імунітет.** Пасивний і колостральний імунітет за цього захворювання виражений слабо. Антитіла не нейтралізують вірус. Причини слабкої напруженості імунітету, а також ненейтралізуючої активності пов'язані з особливостями антигенної структури вірусу (блокування антигену ліпідами, конкуренція або маскування протективних антигенів видовими антигенами вірусу або господаря, а також із змінами функції лімфоїдних клітин – порушення взаємодії вірусу й антигену з макрофагами й кооперації останніх із *T*- і *B*-лімфоцитами (механізми вірусного персистування). На користь першої гіпотези говорить слабка або змінена відповідь на інактивовані вакцинні вірусні препарати як у чутливих, так і нечутливих тварин. В умовах низької активності антитіл посилюються реакції клітинного імунітету, які мають суттєве значення в блокуванні інфекції, вони також є причиною розвитку ГСТ, алергічних і аутоімунних ускладнень.

У патогенезі й імуногенезі АЧС алергічні та аутоалергічні реакції відіграють суттєву роль. Під час дії атенуйованих штамів вірусу на лімфоїдні клітини відбувається синтез неповноцінних антитіл, нездатних нейтралізувати вірус. Утворюються комплекси антиген-антитіло, які концентруються в тканинах органів-мішенів, призводячи до порушення їхніх функцій і розвитку алергічних і аутоалергічних процесів; спостерігають стимуляцію клітинного імунітету – лізис інфікованих клітин сенсibiliзованих лімфоцитами, виділення медіаторів клітинного імунітету: лімфотоксину, чинника пригнічення міграції бласттрансформації тощо.

Отже, основні перешкоди для напрацювання захисного імунітету виявляються у відсутності нейтралізуючої дії антитіл та значній мінливості

серед ізолятів вірусу (Onisk et al., 1994; Schlafer et al., 1984; Wardley et al., 1985; Rock, 2017; Takamatsu et al., 2013). Уроджений імунітет, у вигляді таких реакцій, як підвищена активність природних клітин-кілерів і цитотоксичної активності *CD8* + Т-лімфоцитів (Leitão et al., 2001; Martins, Leitão, 1994; Oura et al., 2005), також відіграє важливу роль у несприйнятливості тварин.

Перше випробування вакцини з живого ослабленого вірусу в Португалії в 1963 році виявилось невдалим. До того ж, такий захід лише ускладнив епізоотичну ситуацію з цієї інфекції. Вакцинний вірус персистував в організмі щеплених тварин і передавався трансплацентарно, створювалися можливості реасортації вакцинного й вірулентного штамів в організмі щеплених такою вакциною свиней (Manso-Ribeiro et al., 1963). На сучасному етапі поширення АЧС у країнах Європи, Азії й Африки отримання безпечної та ефективної вакцини проти АЧС допомогло б зменшити тиск цієї хвороби в районах, де вона є ензоотією, полегшити тиск на економіку та зменшити шанси на подальший експорт вірусу до країн, вільних від АЧС, отже позитивно впливаючи на біржі с/г продукції. Складність створення вакцини проти *ASF*-вірусу в тому, що віронних білків для генної експресії – понад 150, крім того, виражений тропізм збудника до макрофагів свиней – ключових клітинних компонентів імунної системи (Malmquist WA, Hay D., 1960). Роботи, виконані 20–30 років тому, наочно продемонстрували, що експериментальні вакцини, які ґрунтуються на застосуванні інактивації вірусу фізичними або хімічними методами, не спромоглися спричинити надійного захисного імунітету (Forman A.J., Wardley R.C., Wilkinson P.J., 1982; Mebus C.A., 1988; Stone S.S., Hess W.R., 1967), останнє було підтверджено навіть після застосування більш сучасних ад'ювантів (Blome S., Gabriel C., Beer M., 2014). Навпаки, живі атенуйовані ізоляти *ASF*, природним чином виділені або отримані за допомогою адаптації до культури клітин, продемонстрували, що вони гарантують надійний захист від експериментальної інфекції під час зараження гомологічними і, частково, гетерологічними вірулентними вірусами (Leitão A. et al., 2001; Lacasta A. et al., 2015). Вчені Плам-Айленду та штату Канзас шляхом селекції атенуйованого вірусу АЧС, делеційного за геном *EP402R*, отримали клон *BA71ΔCD2*, який захищає свиней не лише від гомологічного збудника АЧС 2-го генотипу, але й від вірусу АЧС 1 генотипу. Проте успіх *BA71ΔCD2* спирається на його інфекційну природу (вірус атенуйований), і, як описано для штамів *ASF* дикого типу, процедури інактивації скасовують його захисні можливості (Paula L. et al., 2017). Незважаючи на низький ступінь побічних ефектів, що спостерігаються після інокуляції до  $10^6$  PFU *BA71ΔCD2*, довгострокові експерименти *in vivo* зі значними групами свиней є необхідними для забезпечення безпеки. Автори вважають, що отримання ефективних і безпечних *LAV* проти *ASF* ближче, ніж будь-коли. Позитив такої вакцини полягає у формуванні надійного імунітету, проте в організмі значної частини цих тварин

(понад 40 %) вакцинний вірус не елімінується. Дослідження в напрямі розроблення вакцини проти АЧС вимагають постійних державних і приватних інвестицій, щоб отримати LAV, які здатні сприяти контролю АЧС у регіонах, де вона є ензоотичною.

**Профілактика й заходи боротьби.** Заходи профілактики й боротьби з АЧС в Україні ґрунтуються на положеннях «Інструкції з профілактики та боротьби з африканською чумою свиней» (2017).

Для запобігання занесення вірусу АЧС на територію України забороняється ввезення з територій, неблагополучних щодо АЧС: домашніх свиней і диких кабанів; яйцеклітин/ембріонів домашніх свиней і диких кабанів; сирого м'яса домашніх свиней і диких кабанів; усіх видів м'ясних продуктів, отриманих від домашніх свиней і диких кабанів, які не піддавались обробленню, що гарантує знешкодження вірусу АЧС; продуктів тваринного походження (зі свиней), призначених для годівлі тварин або для використання в сільськогосподарських та промислових цілях, у фармацевтичних або хірургічних цілях, патологічного матеріалу й біологічних продуктів (зі свиней); кормів рослинного походження для годівлі свиней (без термічної обробки, що гарантує знешкодження вірусу АЧС).

Забороняється скидання стічних вод, харчових відходів та іншого сміття в акваторіях українських морських портів, у повітряному просторі України і вздовж магістральних доріг, залізничних колій та автомобільних доріг з усіх видів міжнародних транспортних засобів. Стічні води, харчові відходи, сміття з торговельних, пасажирських суден тощо, що прибули з неблагополучних щодо АЧС країн або якщо така країна була однією із транзитних, підлягають знезараженню, а їхні холодильні камери та інші приміщення, у яких містяться харчові продукти, підлягають опломбуванню на весь період стоянки в портах України. Регіональна служба державного ветеринарно-санітарного контролю та нагляду на державному кордоні та транспорті (РСДВСК) здійснює державний ветеринарно-санітарний контроль та нагляд за дотриманням юридичними і фізичними особами вимог ветеринарно-санітарних заходів під час здійснення міждержавних перевезень об'єктів державного ветеринарно-санітарного контролю та нагляду, зокрема контроль за збором і знезараженням стічних вод, сміття, харчових та інших відходів, вивантажених із морських і річкових суден, літаків, потягів, з вагонів-ресторанів, рефрижераторів та інших засобів транспорту, що прибули з інших держав (незалежно від їхнього благополуччя щодо АЧС). Ці відходи за рахунок власника підлягають знищенню у спеціально відведених обладнаних місцях (поза міськими звалищами). Під час імпорту державні установи ветеринарної медицини мають вимагати міжнародний ветеринарний сертифікат на домашніх свиней та диких кабанів, у якому зазначено, що з моменту народження або протягом щонайменше останніх 40 днів перед відправленням тварини утримувалися на території країни/регіону/ком-

партмента, які відповідно до вимог Кодексу здоров'я наземних тварин МЄБ є вільними від африканської чуми свиней. Щодо диких кабанів – утримувалися 40 днів перед відправкою на карантинній станції.

Вантажі, багаж, що належать пасажиром і членам екіпажів, які прибули в Україну з неблагополучної щодо АЧС держави або якщо така держава була однією із транзитних, а також міжнародні поштові відправлення оглядає спеціаліст РСДВСК разом з іншими службами відповідно до вимог законодавства. Виявлені під час огляду продукти забою тварин у сирому, замороженому, солоному, в'яленому, вареному, сирокоченому вигляді підлягають вилученню працівником РСДВСК і подальшій утилізації/знищенню методами, що гарантують знезараження вірусу.

У разі виникнення АЧС на території суміжної країни й безпосередній загрози занесення збудника хвороби в Україну за рішенням ДНПК при Кабінеті Міністрів України визначеними центральними органами виконавчої влади та місцевими органами влади вживаються заходи щодо недопущення занесення збудника хвороби на територію України.

Усі господарства незалежно від форми власності зобов'язані дотримуватися вимог закритого режиму роботи, а саме: 1) вхід на територію господарств стороннім особам, а також в'їзд транспортного засобу, не пов'язаного з їхнім обслуговуванням, забороняється; 2) особи, що відвідують господарства, проходять санітарну обробку й реєструються в спеціальному журналі. Крім того, особи, що відвідує вказані господарства (включно з посадовими особами органів, уповноважених на здійснення державного контролю (нагляду), не слід відвідувати інше господарство, контактувати з домашніми або дикими свинями (включно з полюванням) та брати участь у здійсненні протиєпізоотичних заходів щонайменше останні 2 тижні; 3) територію господарств поділяють на такі зони: виробничу, яка може включати репродуктивний і відгодівельний сектори, вигульні майданчики з твердим покриттям, ветеринарно-санітарні об'єкти, розташовані відповідно до технологічного процесу; територію виробничої зони огорожують суцільною огорожею по всьому периметру, що унеможливило проникнення на її територію сторонніх осіб, диких та безпритульних тварин; адміністративно-господарську, яка може включати будівлі і споруди адміністративно-господарських служб, об'єкти для інженерно-технічного обслуговування (гараж, технічні склади, механічні майстерні), споруди для зберігання і приготування кормів; 4) вхід у виробничу зону господарств дозволяється тільки через ветсанпропускник, а в'їзд/виїзд транспорту – через постійно діючий дезбар'єр (дезінфекційний блок). На ветсанпропускнику ведуться журнали: виходу на роботу спеціалістів; відвідування сторонніми особами; руху та проведення дезінфекції транспорту; приготування дезрозчинів та заправки дезбар'єрів; прання та дезінфекції спецодягу. Усі інші входи на виробничу зону господарств мають бути за-

криті; 5) виходити в спецодязі і спецвзутті, а також виносити їх за межі виробничої зони та господарства забороняється; 6) на вході в ізольоване приміщення (секцію), у склади комбікормів, кормокухню, ветеринарно-санітарні об'єкти облаштовують дезкилимки/дезванночки; 7) в адміністративно-господарській та виробничій зонах облаштовують туалети з умивальниками; 8) для обслуговування свиней закріплюють за кожною технологічною (виробничою) групою працівників, які пройшли медичне обстеження відповідно до Переліку професій, затверджених постановою Кабміну України від 23.05.01 № 559. Особи, хворі на туберкульоз, теніаринхоз, сальмонельоз та інші захворювання, спільні для людини і тварин, до роботи в господарствах не допускаються; 9) обслуговуючий персонал забезпечують спецодягом та спецвзуттям із розрахунку не менше двох комплектів на працівника. Обладнання, інвентар, спецодяг, спецвзуття та інші предмети маркують і закріплюють за дільницею (цехом). Передавати зазначені предмети з однієї дільниці на іншу без попереднього знезараження забороняється; 10) співробітникам господарств не дозволяється утримувати свиней у домогосподарствах; 11) на території господарств забороняється утримувати собак (крім сторожових), котів, а також інші види тварин, включно з птицею. Сторожові собаки мають бути зареєстровані, з відповідними відмітками в паспорті про щеплення проти сказу, обробки проти гельмінтів та постійно перебувають лише на території господарства. Для годівлі сторожових собак дозволяється використовувати лише корми, які не несуть ризик занесення збудників інфекційних хвороб; 12) ветеринарним фахівцям господарств забороняється обслуговування тварин, що перебувають в особистому користуванні громадян. Відповідальним за організацію цієї роботи є керівник господарства. Ведуться відповідні записи щодо планування та використання імунологічних препаратів фахівцями ветеринарної медицини господарств та подаються за запитом головному державному інспектору ветеринарної медицини району (міста); 13) для забезпечення технологічного процесу у виробничій зоні закріплюють внутрішньогосподарський транспорт. Крім того, на території господарств проводять розподіл «чистих» (підвезення кормів, свиней) та «брудних» (вивезення гною, загиблих свиней, відходів забою) автотранспортних шляхів із метою уникнення їхнього перетинання; 14) свиней, що підлягають вимушеному забою, перевозять на забійно-санітарний пункт (забійний майданчик) спеціальним транспортом, що виключає витoki біоматеріалу. Відвантаження свиней із господарства для будь-яких цілей здійснюється через рампу за межами господарства; 15) вивіз трупів і боєнських відходів для утилізації/видалення проводять спецавтотранспортом, який регулярно піддають дезінфекції; 16) обов'язковою умовою для використання приміщень є принцип «порожньо-зайнято» з обов'язковою санацією приміщень упродовж двох – п'яти діб; 17) на територію виробничої зони господарств

забороняється приносити продукти тваринного походження. У разі необхідності керівництво господарства організовує приймання їжі співробітниками у відведених для цього місцях, які обладнані санітарним приміщенням та умивальниками; 18) навколо приміщень, у яких утримуються свині, не створюються насадження плодово-ягідних дерев та кущів для зменшення ймовірності заселення їх синантропними та дикими тваринами; 19) забороняється використовувати для утримання свиней літні табори; 20) обслуговуючий персонал та працівники господарств зобов'язані проходити обов'язкові профілактичні медичні огляди відповідно до Переліку професій, затверджених постановою Кабміну України від 23.05.01 № 559.

Господарства з високим рівнем біобезпеки визначаються компетентним органом із питань ветеринарної медицини за результатами перевірки державними інспекторами ветеринарної медицини. Високий рівень біобезпеки господарства визначається за такими критеріями: 1) господарство дотримується вимог закритого режиму роботи; 2) у господарство протягом не менше 12 місяців не завозилися свині та генетичний матеріал із господарств, які не відповідають високому рівню біобезпеки; 3) господарство не пов'язане із господарствами, які не відповідають високому рівню біобезпеки, технологічно (транспорт, персонал, тара, ветеринарні фахівці тощо), за винятком поставок товарів та продукції із цих господарств; 4) використання в господарстві знезаражених кормів для годівлі свиней, що підтверджується фактично чи документально (наявність необхідного обладнання або документів, що підтверджують режими знезараження від виробника), та кормових добавок, які не містять потенційно контамінованих складників; 5) здійснення обліку кормів, які містять кормові добавки тваринного походження, з визначенням їхнього виробника; 6) ведення обліку всіх ветеринарно-санітарних та лікувальних заходів; 7) запровадження та виконання програми шоквартального моніторингу, що підтверджує благополуччя щодо АЧС; 8) вжиття заходів щодо унеможливлення контактування працівників господарства з домашніми та (або) дикими свинями; 9) господарство не здійснює вигул свиней; 10) відсутність об'єктів у радіусі 500 метрів, які впливають на рівень біобезпеки господарства, або їхня наявність та використання відповідних обґрунтованих додаткових заходів захисту; 11) відсутність за останні 12 місяців порушень положень Інструкції, які впливають на рівень біобезпеки господарства; 12) використання виключно внутрішньогосподарського транспорту для доставки кормів, перевантаження яких відбувається за межами виробничої зони господарства, або за умови наявності та підтвердження процедури, еквівалентної цьому заходу; 13) відсутність випадків виникнення АЧС серед поголів'я господарства упродовж трьох попередніх років.

*Заходи за підозри на захворювання АЧС свиней.* У разі підозри на захворювання АЧС власник та/або спеціалісти ветеринарної медицини,



які обслуговують це господарство, зобов'язані негайно повідомити про підозру головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста) і до прибуття спеціалістів компетентного органу з питань ветеринарної медицини району (міста) у господарстві вжити заходів щодо недопущення розповсюдження збудника хвороби (заборона переміщення тварин, сировини та продукції тваринного походження, а також обслуговуючого персоналу).

Головний державний інспектор ветеринарної медицини району (міста) після одержання повідомлення про підозру в захворюванні АЧС зобов'язаний: негайно повідомити про підозру в захворюванні АЧС і вжиті заходи головного державного інспектора ветеринарної медицини області та спеціалістів управлінь Держпродспоживслужби сусідніх районів, голову районної державної адміністрації; терміново направити спеціалістів ветеринарної медицини для з'ясування епізоотичної ситуації на місці та проведення епізоотичного розслідування для уточнення діагнозу, встановлення джерел і шляхів можливого занесення збудника хвороби, визначення меж можливого епізоотичного вогнища і вжиття заходів щодо недопущення поширення збудника хвороби за його межі; провести епізоотичне розслідування, щодо: тривалості періоду часу, упродовж якого вірус АЧС міг існувати в господарстві перш, ніж про хворобу було повідомлено або з'явилася підозра щодо неї; переміщення людей, транспортних засобів, свиней, туп, м'яса або інших матеріалів, які могли бути контаміновані; можливого джерела занесення збудника хвороби в господарство та визначення інших господарств, у яких свині могли бути інфіковані або контаміновані одним джерелом; наявності поголів'я свиней у господарстві (населеному пункті).

Якщо результати епізоотичного розслідування вказують на те, що вірус АЧС міг бути занесений на територію господарств інших регіонів, вони мають бути негайно поінформовані про це. Головний державний інспектор району (міста) вносить розпорядження до встановлення діагнозу, яке має містити: заборону безконтрольного переміщення людей та транспорту на відповідні території без належної санобробки; визначення зони навколо господарства, у межах якої повинні застосовуватися такі заходи: провести облік свиней різних категорій у господарстві (населеному пункті) та скласти список із кількістю вже хворих свиней, загиблих і ймовірно інфікованих у кожній із категорій, список має враховувати тих тварин, що народилися та загинули протягом періоду, відколи виникла підозра. Інформація щодо зазначеного списку має надаватися за першою вимогою спеціалістів державної служби ветеринарної медицини; ізолювати хворих і підозрілих у захворюванні свиней у тому самому приміщенні, у якому вони перебували; не допускати будь-які перегрупування тварин, у тому числі технологічні; припинити забій і реалізацію тварин усіх видів (у тому числі птицю) і продуктів їхнього забою (м'ясо, сало, шкіра, шерсть, пір'я

тощо); не допускати вивезення туш свиней, м'яса, продуктів та сировини з них, сперми, яйцеклітин та/або ембріонів свиней, кормів для тварин, інвентарю, матеріалів або відходів, які можуть бути чинником передачі або розповсюдження АЧС, за межі господарства; не допускати відвідування господарства сторонніми особами, а також рух транспортних засобів у господарство та з нього; забезпечити проведення дезінфекції на вході-виході зі свинарника, дотримання обслуговуючим персоналом особистої гігієни для зниження ризику розповсюдження АЧС.

Якщо є підозра на АЧС на бійні або в транспортних засобах, управління Держпродспоживслужби в районі (місті обласного значення) невідкладно проводить заходи з епізоотичного розслідування.

Після отримання інформації про підозру щодо наявності в диких кабанів інфекції управління Держпродспоживслужби в районі (місті обласного значення) вживає заходів із проведення епізоотичного розслідування, у цьому разі проводиться лабораторне дослідження всіх уполованих або виявлених мертвими на відповідній території диких кабанів.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини області після повідомлення про підозру на АЧС зобов'язаний негайно доповісти про це Головному державному інспектору ветеринарної медицини України і в разі необхідності відрядити в місце спалаху хвороби спеціалістів ветеринарної медицини, у тому числі спеціалістів уповноваженої державної лабораторії ветеринарної медицини, для уточнення діагнозу, ретельного епізоотичного обстеження, клінічного огляду тварин, відбору патологічного матеріалу для лабораторних досліджень, виявлення ймовірних джерел і шляхів занесення збудника хвороби, визначення меж передбачуваного епізоотичного вогнища, організації проведення комплексу заходів щодо попередження поширення й ліквідації захворювання. З тією самою метою за рішенням Головного державного інспектора ветеринарної медицини України в осередок хвороби можуть відряджатися спеціалісти Держпродспоживслужби, Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ) та інших наукових установ.

*Повідомлення про хворобу.* Протягом 24 годин із часу підтвердження кожного випадку хвороби серед домашніх свиней, диких кабанів або в разі виявлення хвороби на бійні або під час транспортування управління Держпродспоживслужби в районі (місті обласного значення) надає до відповідного Головного управління Держпродспоживслужби в області, місті Києві та Держпродспоживслужби таку інформацію: дата та час відправки матеріалу в акредитовану державну лабораторію ветеринарної медицини; область, район, господарство, лісомисливське господарство, населений пункт, на території яких відібрано матеріал; дата виявлення підозри на АЧС; дата встановлення діагнозу; методи проведення дослідження для підтвердження хвороби; категорія хворих тварин – наявність хвороби підтверджено в

диких кабанів або у свиней, що перебувають в господарстві, на бойні або в транспортному засобі; географічне положення місця, де було підтверджено спалах АЧС; кількість спалахів хвороби, кількість свиней із підозрою на хворобу в місці спалаху, на бойні або в транспортному засобі; кількість загиблих свиней кожної категорії в господарстві, на бойні або в транспортному засобі; для кожної групи – розповсюдженість хвороби та кількість свиней із підтвердженою АЧС; епізоотологічний зв'язок між спалахом або випадком АЧС та кожним контактним господарством або причини, які викликали підозру на АЧС у кожному господарстві з підозрою на АЧС; результати лабораторних тестів, що проводяться на зразках, взятих від свиней після їхнього забою.

*Заходи з ліквідації АЧС. Загальні заходи.*

Після одержання інформації про встановлення діагнозу на АЧС ДНПК приймає рішення про оголошення спалаху АЧС у господарстві, мисливському господарстві, населеному пункті, районі або кількох районах (залежно від епізоотичної ситуації) і встановлення в них карантину, визначає межі спалаху (неблагополучного пункту), зон захисту і спостереження (нагляду) та організовує проведення в них таких протиепізоотичних заходів: охоронно-карантинні – забезпечення локалізації вогнища інфекції, виконання карантинних заходів із недопущення розповсюдження захворювання; епізоотологічні – обстеження епізоотичних вогнищ та інфікованих об'єктів, аналіз епізоотичної ситуації, розробка й контроль здійснення заходів із ліквідації хвороби; діагностичні – відбір патологічного матеріалу та його доставка в ДНДЛДВСЕ та/або інші уповноважені акредитовані державні лабораторії ветеринарної медицини;

матеріально-технічні – забезпечення дезінфекційною технікою, засобами для ліквідації осередку інфекції (технікою, обладнанням тощо), засобами індивідуального захисту осіб, що працюють у спалаху хвороби.

На засіданні ДНПК для недопущення поширення та для ліквідації хвороби: 1) затверджується план заходів щодо профілактики, недопущення поширення та ліквідації захворювання, затверджується схема інформування для забезпечення оперативного зв'язку й координації всіх запланованих дій; 2) організовується через місцеві органи державної влади облік усього поголів'я свиней у зонах захисту та спостереження (нагляду); 3) організовується виділення необхідної техніки, дезінфекційних машин, транспортних засобів, бульдозерів, скреперів та інших технічних і дезінфекційних засобів для проведення земляних та інших робіт; 4) визначаються м'ясопереробні підприємства для забою й переробки свиней із зони захисту; 5) створюються спеціальні загони (групи), які працюють під керівництвом та виконують затверджені ДНПК заходи.

ДНПК визначає межі спалаху (неблагополучного пункту) АЧС та двох територіальних зон – *захисту та спостереження (нагляду)*. Розміри зон, які встановлюються залежно від географічного положення, мають забезпечувати нерозповсюдження хвороби.

ДНПК розміщує в засобах масової інформації повідомлення, які повинні містити відомості про межі спалаху (неблагополучного пункту) АЧС, зон захисту та спостереження (нагляду) та за необхідності – про застосовані в кожній із цих зон ветеринарно-санітарні заходи та необхідні заходи профілактики.

*Заходи в неблагополучному пункті.* В особистому селянському господарстві: 1) створюють групи для вилучення тварин, до складу яких входять представники органів, визначених ДНПК. Якщо в особистому селянському господарстві утримується значна кількість свиней, що не дає змоги оперативно провести їхнє умертвіння та спалення трупів, або спалахом (неблагополучним пунктом) визначено весь населений пункт або його частину, встановлюють карантинний пост/пости, із залученням представників територіальних органів, визначених ДНПК, на дорозі на в'їзді (виїзді) до спалаху (неблагополучного пункту), який має функціонувати до проведення заключної дезінфекції. Також встановлюють попереджувальні знаки з написом «Карантин» та знаки, які вказують на об'їзд карантинної зони; 2) вилучають, умертвляють та спалюють усіх свиней у спалаху (неблагополучному пункті). За відсутності можливості спалити трупи тварин їх закопують у визначеному рішенні ДНПК місці на глибину не менше 2 метрів. Шар землі з приміщень, де утримувалися свині, завтовшки 10–15 см знімають і разом із гноєм закопують у місці спалення трупів на глибину не менше 1,5 метра. Гній пересипають сухим хлорним вапном, яке містить не менше 25 % активного хлору, з розрахунку 0,5 кг/м<sup>2</sup>, зволожують водою або знезаражують іншим еквівалентним методом/засобом та переміщають у траншею. Протягом року на місці захоронення забороняється проведення земельних робіт; 3) спалюють у визначеному рішенні ДНПК місці туші тварин, трупи тварин, що загинули, свинину, ймовірно контаміновані матеріали, речовини та відходи, дерев'яний та малоцінний інвентар; 4) проводять дератизацію в господарстві, трупи гризунів спалюють; 5) дезінфікують транспорт, задіяний у виконанні заходів, у місцях доставки трупів тварин та інших відходів та на виїзді зі спалаху (неблагополучного пункту); 6) дезінфікують увесь спецодяг та спецвзуття персоналу, задіяного в проведенні заходів. Одноразовий спецодяг спалюють.

*У свиногосподарстві:* 1) встановлюють карантинний пост/пости із залученням представників територіальних органів, визначених ДНПК, на дорозі на в'їзді (виїзді) до спалаху (неблагополучного пункту), який має функціонувати до проведення заключної дезінфекції, із забезпеченням цілодобового чергування; 2) перекривають усі виїзди й заїзди до спалаху (неблагополучного пункту) по польових дорогах із метою недопущення руху транспорту, залишивши одну дорогу, на якій встановлено карантинний пост та дезтехніку (обладнання) для дезінфекції автотранспорту; 3) встановлюють попереджувальні знаки з напи-

сом «Карантин» та знаки, які вказують на об'їзд карантинної зони, на в'їздах та виїздах із території спалаху (неблагополучного пункту) щодо АЧС; 4) забезпечують знезараження транспорту, що виїжджає зі спалаху (неблагополучного пункту), та взуття людей; 5) створюють умови для обов'язкової щоденної санітарно-гігієнічної обробки осіб, задіяних у виконанні заходів, та тих, які відвідали спалах (неблагополучний пункт); 6) забезпечують необхідні побутові умови для осіб, задіяних у чергуванні на карантинних постах; 7) затверджують робочі інструкції для осіб, задіяних у виконанні заходів; 8) забезпечують харчування осіб, задіяних у чергуванні на карантинних постах; 9) виділяють необхідну техніку, дезінфекційні машини, засоби, автотранспорт, бульдозери, скрепери та інші технічні й дезінфекційні засоби для виконання плану заходів; 10) забороняють: увезення на територію спалаху (неблагополучного пункту) та вивезення за його межі тварин усіх видів, а також продуктів і сировини тваринного походження, інвентарю, матеріалів, які можуть містити чинники передачі АЧС (крім транспортування для спалювання); вивезення з території спалаху (неблагополучного пункту) продуктів рослинництва, кормів, інших вантажів; вхід до неблагополучного господарства сторонніх осіб, в'їзд транспорту, перегрупування поголів'я свиней господарств; 11) створюють для умертвіння тварин групи, до складу яких включають представників господарства та органів, визначених ДНПК; 12) здійснюють умертвіння свиней у найкоротший строк; 13) спалюють туші тварин, трупи тварин та отриману в господарстві продукцію свинарства, ймовірно контаміновані матеріали, речовини та відходи у визначеному рішенні ДНПК місці; 14) проводять дератизацію в господарстві, трупи гризунів спалюють; 15) дезінфікують транспорт, задіяний у виконанні заходів, у місцях доставки трупів тварин та інших відходів та на виїзді зі спалаху (неблагополучного пункту); 16) дезінфікують увесь спецодяг та спецвзуття спеціалістів, задіяних у проведенні заходів. Одноразовий спецодяг спалюють; 17) проводять знищення бродячих котів і собак гуманними методами.

*У мисливському господарстві:* 1) туші відстріляних диких кабанів та трупи тварин, що загинули, спалюють у визначеному рішенні ДНПК місці; 2) транспорт, задіяний у виконанні заходів, дезінфікують у місцях доставки трупів тварин, інших відходів та перед виїздом із мисливського господарства; 3) дезінфікують увесь спецодяг та спецвзуття спеціалістів, задіяних у проведенні заходів. Одноразовий спецодяг спалюють; 4) встановлюють чисельність диких кабанів у мисливському господарстві та знищують їх; 5) створюють групи для обходу та збору (у випадку виявлення) трупів диких кабанів на території мисливського господарства для подальшого спалення.

*На інфікованому об'єкті:* 1) за наявності сприятливих тварин, їх умертвляють, а туші спалюють. Потенційно контамінована продукція спалюється; 2) туші та субпродукти з відсутнім ризиком інфікування або

контамінації переробляються під наглядом спеціалістів управлінь Держпродспоживслужби в районі (місті обласного значення); 3) приміщення, обладнання і транспортні засоби підлягають очищенню, дезінфекції та дезінсекції (за потреби) під наглядом спеціалістів державної служби ветеринарної медицини; 4) у місцях виявлення інфікованих вірусом АЧС продуктів свинарства, трупів або решток свиней (сміттєзвалища, пасовища, лісосмуги тощо) проводять знезараження; 5) епізоотичне розслідування проводиться відповідно до вимог Інструкції; 6) заходи, встановлені Інструкцією, застосовуються в господарстві, з якого надійшли інфіковані свині та/або туші, а також в інших контактних господарствах у разі їхнього встановлення; 7) завезення свиней для забою на забійному пункті проводиться не раніше ніж через 48 годин після завершення операцій з очищення, дезінфекції та дезінсекції (за потреби) приміщень. 5. У разі виявлення спалаху АЧС у лабораторії, зоопарку, парку диких тварин та/або загоні, де свині утримуються в наукових цілях або з метою пов'язаною зі збереженням видів або рідкісних порід, рішенням ДНПК застосовуються заходи, визначені окремими пунктами цього розділу, за умови, що це забезпечить відповідний рівень захисту від розповсюдження АЧС.

*Заходи в зоні захисту.* Проводять: 1) Облік усього свиноголів'я в господарствах усіх форм власності та попередження власників про заборону продажу, переміщення, вигульного (вільного) утримання та безконтрольного забою свиней. 2) Забій усіх клінічно здорових свиней населення та господарств зони захисту у визначеному ДНПК місці та використання туш після проведення лабораторних досліджень на АЧС від не менше 10 % забитих тварин. 3) Умертвіння та спалення у визначеному ДНПК місці свиней з ознаками захворювання. 4) Забороняють ввезення чи вивезення з господарств усіх форм власності живих свиней, продукції з них та репродуктивного матеріалу протягом 40 днів із дня проведення дезінфекції в спалаху (неблагополучному пункті), крім випадків вивезення свиней на забій під контролем компетентного органу на визначеному ДНПК переробному підприємстві або забійному пункті; торгівлі на ринках живими свинями та продуктами з них, крім отриманих на забійних та переробних підприємствах, які мають експлуатаційний дозвіл, за наявності супровідних ветеринарних документів; проведення виставок, ярмарків, базарів та інших заходів, пов'язаних із пересуванням та скупченням тварин (крім транспортування свиней на відведені забійні пункти і м'ясокомбінати).

*Заходи в зоні нагляду.* Проводять: 1) Збори громадян у населених пунктах із проведенням роз'яснювальної роботи щодо життя заходів для профілактики чи в разі підозри виникнення АЧС. 2) Облік усього свиноголів'я в господарствах усіх форм власності. 3) Знищення бродячих котів і собак гуманними методами, а також проведення дератизації власниками господарств усіх форм власності. 4) Забороняють торгівлю на

ринках живими свинями та продуктами з них, крім отриманих на забійних та переробних підприємствах, які мають експлуатаційний дозвіл, за наявності супровідних ветеринарних документів. 5) Проводять дезінфекцію з обробкою приміщень, обладнання, загонів, території епізоотичного вогнища, забійних пунктів та інших місць, де перебували тварини, тощо (використовують дезінфекційні розчини, що знешкоджують вірус АЧС). Розрахунки витрат дезрозчинів на 1 м<sup>2</sup> та експозиція їхнього застосування визначаються відповідно до настанов щодо їхнього застосування. Після остаточної дезінфекції проводиться оцінка якості знезараження об'єктів.

*Зняття карантину.* Карантин знімають через 40 днів після виконання всього комплексу заключних ветеринарно-санітарних заходів за рішенням ДНПК.

Завезення свиней у неблагополучне господарство, яке працює з дотриманням чинних ветеринарно-санітарних заходів, може здійснюватися не раніше, ніж через 40 днів після завершення операцій з очищення, дезінфекції, дератизації та дезінсекції (за потреби) у відповідному господарстві. У цьому разі завезення свиней починається із завою індикаторних свиней (не менше 5 % від проектних потужностей підприємства), які були перевірені та дали негативні результати щодо наявності антитіл до вірусу АЧС або походять із господарств, на які не розповсюджуються жодні обмеження, пов'язані з АЧС. Індикаторних свиней розміщують на території всього господарства та через 45 днів після їхнього розміщення проводять у них відбір проб та досліджують на наявність антитіл відповідно до керівництва з діагностики. Свиней не дозволяють вивозити з господарств доти, доки не будуть отримані негативні результати серологічних досліджень; якщо в жодній з них не виявлені антитіла до вірусу АЧС, може бути проведено повне відновлення поголів'я.

Розведення свиней в особистих селянських господарствах, де було зареєстровано випадки АЧС, дозволяється через 6 місяців після зняття карантину з дотриманням необхідних ветеринарно-санітарних заходів.

Під час проведення карантинних заходів у неблагополучних щодо АЧС господарствах (відділеннях, фермах, дворах), інших робіт, пов'язаних із контактом із заразним матеріалом, слід дотримуватися виконання правил техніки безпеки. Обслуговуючий персонал забезпечується мийними та дезінфекційними засобами, спеціальним одягом, індивідуальними засобами захисту (респіратори, окуляри, рукавички, спецодяг, спецвзуття), додатково проводиться інструктаж щодо дотримання правил особистої гігієни. Спецодяг та спецвзуття після кожної зміни знезаражують у параформаліновій дезінфекційній камері, разовий одяг спалюють. Під час використання препаратів, що подразнюють слизові оболонки очей та органів дихання, працювати дозволяється тільки в протигазках або респіраторах та захисних окулярах, а в разі контакту з концентрованими розчинами слід користуватися гумовими рукавичками.



## БЛИЗЬКОСХІДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

Близькосхідний респіраторний синдром (англ.: *Middle East respiratory syndrome*; абр.: *MERS*) – інфекційне зоонозне вірусне захворювання, яке характеризується у верблюдів невиразними й незначними ураженнями дихальних шляхів, а в людей ураженням бронхолегеневої системи й розвитком пневмонії, дихальної недостатності, яке супроводжується тяжким перебігом і значною летальністю. Провідним резервуаром збудника в природі є дромедар (син.: дромадер, арабіан) – вид одногорбих верблюдів.

**Історична довідка.** Перші випадки ураження новим вірусом були зареєстровані в Саудовській Аравії восени 2012 року. Із більш як 50 зареєстрованих до червня 2013 року випадків захворювання *MERS* приблизно половина закінчилися летально. Станом на жовтень 2013 року з 145 зареєстрованих випадків захворювання 62 мали летальні наслідки. Рівень смертності серед інфікованих становив 27–40 %. У 2013 році збудник захворювання отримав офіційну назву «коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому» або *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV)*.

Єдиний великий спалах, який відбувся за межами Близького Сходу, був зареєстрований в Республіці Корея в травні-червні 2015 року. Перший спалах захворювання був пов'язаний із відвідуванням країн Близького Сходу (Бахрейн, Об'єднані Арабські Емірати, Саудівська Аравія й Катар), подальше розповсюдження інфекції відбулось у медичних установах. Сталось винесення збудника з Південної Кореї в Китай. Під час спалаху офіційно було зареєстровано 186 підтверджених випадків захворювання і 38 смертей, серед медичних працівників зареєстровано 26 випадків захворювання. 20 липня 2015 року представники уряду Південної Кореї заявили про закінчення епідемії *MERS*.

19 червня 2017 року національний координатор Лівану повідомив про випадок коронавірусного близькосхідного респіраторного синдрому (*MERS-CoV*). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на кінець жовтня 2018 року було зареєстровано 2266 випадків лабораторно підтвердженої інфекції *MERS-CoV*, із них 804 з летальними наслідками. У січні 2019 року в Саудовській Аравії зареєстровано 9 нових підтверджених випадків зараження *MERS-CoV*. Із них 7 випадків були зареєстровані в м. Ер-Ріяд і 2 випадки в м. Джидда у провінції Мекка.

Всі випадки *MERS-CoV* були виявлені в регіоні Близького Сходу і Північної Африки, Європи, Східної Азії й США. Від початку зареєстрованих спалахів у 2012 році випадки захворювання зафіксовані у 27 країнах: Алжирі, Австрії, Бахреїні, Китаї, Єгипті, Франції, Німеччині, Греції, Ірані, Італії, Йордані, Кувейті, Лівії, Малайзії, Нідерландах, Омані, Філіппінах, Катарі, Республіці Ко-

рея, Саудівській Аравії, Таїланді, Тунісі, Туреччині, ОАЕ, Великобританії, США і Ємені (Nour Ramadan, Houssam Shaib, 2019; Bauerfeind R. et al., 2016; McIntosh K. et al., 2017; Wise J., 2012; Al-Tawfiq A., 2013; Azhar E.I. et al., 2014).

У 2014 році кількість зареєстрованих випадків серед верблюдів у Кувейті становила – 2, в Катарі – 3, в Омані – 5. У 2018 році зареєстровано один випадок серед верблюдів у Саудовській Аравії. У 2019 році у Саудовській Аравії – 1 випадок, у Кенії – 6.

**Характеристика збудника.** Збудником захворювання є РНК-місний вірус родини *Coronaviridae* роду *Betacoronavirus* підродини *Coronavirinae*. Розмір віріону становить 26–33 нм.

*MERS-CoV* походить від лінії 2С бета-коронавірусу, який виявляють у людей і верблюдів. Хоча він не має генетичної спорідненості з іншими бета-коронавірусами людини, такими як коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), але він генетично споріднений із коронавірусами кажанів (Bauerfeind R. et al., 2016; McIntosh K. et al., 2017; Chan J.F. et al., 2015).

Вірус 2С бета-*CoV* експресує функціональний рецептор дипептидилпептидазу 4 (*DPP4*), який і є відповідальним за інфекцію. Білок *DPP4* експресує значну кількість амінокислотних послідовностей у різних видів. Для проникнення в клітину господаря вірус *MERS* прикріплюється до рецепторів *hDPP4*. Протеаза відщеплює S-білок, необхідний для злиття вірусу з клітиною й введення геномної РНК у цитоплазму (Chan J.F. et al., 2015; Raj V.S. et al., 2013).

Збудник *MERS-CoV* добре розмножується в декількох клітинних лініях культур клітин людини. В організмі людини він активно реплікується в клітинах нижніх дихальних шляхів, у макрофагах і дендритних клітинах, які індукують напрацювання протизапальних цитокинів, що спрямовані на Т-лімфоцити й призводять до їхнього апоптозу. Віруси *MERS-CoV* також можуть активно реплікуватись у клітинах нирок, кишечнику, печінки, гістіоцитів. Дослідження *in vitro* показали можливість реплікації вірусу *MERS-CoV* у лініях клітин мавп, свиней, кажанів, цивет, кролів і коней (Kindler E. et al., 2013; Chan R.W. et al., 2014; Müller M.A. et al., 2012).

Генологічний філогенетичний аналіз показав, що повний секвенований геном коронавірусу *HCoV-EMC* / 2012 тісно пов'язаний із коронавірусом *Tytonycteris* кажанів *HKU4* (*BtCoV-HKU4*) та коронавірусом *Pipistrellus* кажанів *HKU5* (*BtCoV-HKU5*) (Chan J.F. et al., 2015; Hu B. et al., 2015). Спікуловий білок (S)  $\beta$ -*CoV* є ключовим чинником у міжвидовій передачі, оскільки він опосередковує розпізнавання вірусних рецепторів та індукує вірусний патогенез. Домен, що зв'язує рецептори (*RBD*) на N-кінці S білка, життєво важливий для проникнення  $\beta$ -*CoV* в клітини-господарі. Крім того, на ефективність зараження та на видову ефективність впливають мутації в *CoV RBD* (Wang N. et al., 2013). Також було виявлено, що дев'ять сайтів S білка *MERS-CoV* мають значну позитивну селекцію. Це означає, що білок S стикався із сильним еволюційним тис-

ком під час передачі від природного господаря людині. Крім того, шість із цих позитивно вибраних сайтів містяться в *RBD* (Zhang Z. et al., 2016).

Кілька видів тварин можуть бути експериментально заражені *MERS-CoV*, у тому числі макаки, мавпи, верблюди. У макак розвивається легкий варіант хвороби з помітним на рентгенограмі інфільтратом із запалених клітин, що робить цих тварин корисною моделлю для вивчення нелетальної *MERS-CoV*. Навпаки, у заражених мавп розвивалася гостра інтерстиціальна пневмонія. В інфікованій тканині легень були виявлені інфільтрат із нейтрофілів і макрофагів й альвеолярні набряки. Отже, інфіковані мавпи можуть бути корисними моделями для вивчення гострого варіанту цієї інфекції, але через обмежену доступність тварин їхнє застосування обмежене. В експериментально інфікованих *MERS-CoV* верблюдів не розвивається системне захворювання, а лише легкий риніт.

**Епізоотологія та епідеміологія.** *MERS-CoV* зумовлює легкі респіраторні та клінічні симптоми у верблюдів, і, як наслідок, нелегко розпізнати або важко діагностувати хворобу клінічно. *MERS-CoV* здебільшого уражує дромедарів віком молодше одного року (FAO, 2018). Про клінічний випадок захворювання у верблюда на *MERS-CoV* було повідомлено у 2013 році. Прояв захворювання характеризувався гарячкою й витоками з носа. У кажанів проявляються латентні форми інфекції з персистуванням вірусу *MERS-CoV*, клінічно вони не хворіють (Chan J.F. et al., 2013).

Вірус *MERS-CoV* має зоонозний потенціал, також можлива передача вірусу від людини до людини. Передача вірусу від людини до людини відбувається за тісного контакту із зараженою особою.

Коронавіруси, як відомо, зумовлюють респіраторні й кишкові захворювання в різних видів тварин (велика рогата худоба, кури, кажани, миші, альпаки, свині, собаки, коні тощо) та людей (Fehg A.R., Perlman S., 2015; Woo P.C. et al., 2012). Чотири окремі роди коронавірусів людей (*hCoV*) циркулюють у всьому світі, з них деякі є збудниками звичайної застуди. Окремо стоїть *hCoV*, який називають – *SARS-CoV*, що спричинив спалахи захворювання у людей у 2003 році. У 2012 році повідомлялось про два випадки тяжкої інфекції *hCoV*, спричиненої новим типом вірусу. Обидва пацієнти подорожували до Саудівської Аравії або проживали там. Незабаром після цього було повідомлено про численні випадки захворювання людей (принаймні 62 % симптоматичних випадків людини не були виявлені), проте, достеменно кількість випадків, зважаючи на такі відомості, не була встановлена (Cauchemez S. et al., 2014). Ретроспективний аналіз показав, що перші спалахи рееструвались ще у квітні 2012 року в лікарні міста Аль-Зарка, Йорданія (Hijawi B. et al., 2013). Хоча про спалахи *MERS-CoV* здебільшого повідомлялося на Близькому Сході, а саме в Кувейті, Ємені, Омані, Ірані, Лівані, Об'єднаних Арабських Еміратах, лише в Саудівській Аравії було зареєстровано майже

85,8 % від усіх випадків. Окремі «імпортовані» випадки спостерігалися також у Європі, Азії та Північній Америці (Banerjee A. et al., 2015).

У корів, овець і кіз, курей, коней, а також тварин, родинних дромадерам, – двогорбих верблюдів, лам – антитіл до вірусу *MERS-CoV* не виявили. Проте вони були присутні в крові всіх п'ятдесяти оманських верблюдів і в незначній кількості проб (15 з 105) дромадерів Канарських островів. На островах люди респіраторним синдромом не хворіли. Можна вказати, що в Канарських верблюдів коронавірус рідкісний або відсутній. Можливо, серед них колись був спалах інфекції, але до моменту відбору проб будь-які прояви були відсутні. Популяція дромадерів Канарських островів не пов'язана з близькосхідною: початок їй поклали верблюди, завезені в XV ст. з Африки, і з тих пір тварини існують майже ізольовано. Зате на Близький Схід постійно завозять значну кількість верблюдів з Африки. Можливо, потрапляння тварин, чия імунна система не підготовлена до зустрічі з вірусом, і призвела до інфікування. Отже, верблюди Близького Сходу можуть бути одним із резервуарів *MERS-CoV* або надзвичайно схожого з ним вірусу. Адже місцеві жителі часто використовують одnogорбих верблюдів для поїздок, їдять їхнє м'ясо, п'ють верблюже молоко, тобто цілком мають можливість заразитися. Під час дослідження в Катарі всі альпаки виявились серопозитивними до вірусу *MERS-CoV* (Azhar E.I. et al., 2014; Chan R.W. et al., 2014; Hemida M.G. et al., 2013; Meyer B. et al., 2015; Reusken C.B. et al., 2013; Reusken C.B. et al., 2016; Sabir J.S. et al., 2016).

Епідеміологічні й філогенетичні дослідження доводять, що *MERS-CoV* тісно пов'язаний із коронавірусами кажанів, що вказує на можливе персистування зазначеного збудника в організмі цих тваринок (хоча достеменно така гіпотеза не підтверджена) (McIntosh K. et al., 2017; Nour Ramadan, Houssam Shaib, 2019). Така гіпотеза спонукала дослідників до проведення обстеження кажанів у Лівані. Проте в жодному випадку в них не було знайдено антитіл до *MERS-CoV* (Shehata M.M. et al., 2016). Більшість *MERS-CoV*-позитивних верблюдів виявлені на оптових ринках Саудівської Аравії; саме тут корінні верблюди змішувалися з імпортованими верблюдами із Судану та Сомалі. Саме місцеві верблюди демонстрували значно вищі показники зараження *MERS-CoV*, а також іншими коронавірусами, ніж ті, що імпортуються. Висока серопозитивність щодо *MERS-CoV* серед верблюдів на Аравійському півострові та Африці вказує на те, що вірус персистував у них до того, як потрапив до людської популяції. Антитіла до цього вірусу виявляли в організмі цих тварин ще у 1988 – 1992 рр. (Hemida M.G. et al., 2013; Meyer B. et al., 2015; Reusken C.B. et al., 2013; Reusken C.B. et al., 2016; Sabir J.S. et al., 2016).

Філогенетичний аналіз повного геному *MERS-CoV* показав, що еволюція цього вірусу в межах популяції верблюдів призвела до утворення різноманітних ліній збудника, і всі вони спричинили зараження

людей (низький бар'єр міжвидової передачі) (Woo P.C. et al., 2010). Використання, експлуатація та доїння верблюдів були пов'язані з *MERS-CoV*-інфекцією в людей (Sikkema R.S. et al., 2017). Споживання сирого верблюжого молока або неправильно приготовленого м'яса ілюструє високий ризик зараження *MERS-CoV*. Поява інтенсивної системи використання верблюдів та інтенсивної торгівлі ними між країнами, зокрема від Сомалі до регіонів Затоки, призводить до того, що приблизно 77 000 живих тварин цього виду експортується щорічно, останнє істотно сприяє багаторазовій передачі збудника інфекції (Zumla A. et al., 2015).

Отже, дромедари є провідним джерелом і резервуаром збудника *MERS-CoV* для тварин свого виду та людей. Ідентичні до штамів *MERS-CoV*, виділених від людей, штами були виділені з дромедарів у кількох країнах Близького Сходу, Африки та Південної Азії. Люди переважно заражаються під час контактів із зараженими верховими верблюдами чи зараженими людьми. Випадки, виявлені за межами Близького Сходу, зазвичай пов'язані з людьми, які подорожували країнами Близького Сходу, а потім виїжджали у країни за межами цих територій. Нечасто спалахи траплялися в районах за межами Близького Сходу.

Від людини до людини вірус передається лише за тісного контакту, наприклад, надання допомоги інфікованому пацієнту з порушенням вимог індивідуального захисту й біобезпеки. Значні спалахи захворювання були зареєстровані в лікувальних закладах, де також відбулася передача вірусу від людини до людини. Передача вірусу від людини до людини все-таки обмежена членами однієї родини, пацієнтами лікарень та медичними працівниками.

Походження вірусу так до кінця і не з'ясовано, але, згідно з аналізом різних вірусних геномів, більшість дослідників вважають, що він, можливо, виник у кажанів і передався верблюдам десь у далекому минулому.

**Патогенез.** Патогенетичні особливості інфекції *MERS-CoV* недостатньо вивчені. *MERS-CoV* уражує нижні дихальні шляхи людей. Вірус виділяють із носових виділень і мокротиння.

Виділення останнього може тривати до 6 тижнів, а отже є небезпека того, що безсимптомно хворі люди є джерелом збудника інфекції для здорових (Azhar E.I. et al., 2014; Chan J.F. et al., 2015). Дослідники зауважують, що *DPP4* експресується у верхніх дихальних шляхах верблюдів, у той час як у людей він експресується виключно в нижніх дихальних шляхах, цим і пояснюють обмежене виявлення передачі цього вірусу людьми (Widagdo W. et al., 2016).

Коронавіруси *MERS* здатні спричиняти епізоотичні (у тварин) й епідемічні (в людей) спалахи захворювання. Останнє пов'язане з тим, що *CoV* має здатність до рекомбінації, мутацій із можливістю міжвидової передачі (Maskay I.M., Arden K.E., 2015). Крім того, філогенетичний аналіз продемонстрував, що *MERS-CoV*, який виявляли у людей і верблю-

дів, належать до однієї групи (кластера) вірусів, у той час як *MERS-CoVs*, виділений від кажанів і їжаків належить до іншої. Вважають, що частота заміщення нуклеотидів у *MERS-CoV* (від верблюдів та людей) у загальному геномі становить  $4,81 \times 10^{-4}$  на сайт у рік (Zhang Z., 2016).

**Клінічні ознаки у тварин і людей.** Інкубаційний період у верблюдів є невизначеним, адже особливості цього вірусу дозволяють припустити тривале його персистування в організмі цих тварин. У верблюдів описані лише невиразні й незначні ураження дихальних шляхів.

Інкубаційний період *MERS-CoV* у людей здебільшого становить 2–14 днів. Клінічний спектр інфекції *MERS-CoV* у людей коливається від безсимптомного перебігу або легких респіраторних симптомів до тяжкого гострого респіраторного захворювання та смерті. Типовою ознакою *MERS-CoV* є гарячка, міалгія, кашель і задишка. Пневмонія є поширеною за цієї хвороби, проте проявляється не завжди. За легеневих уражень часто виявляють секундарну мікрофлору. У тяжкохворих пацієнтів повідомлялося також про шлунково-кишкові розлади, нудоту і блювання. Гостре ураження нирок спостерігають приблизно в 50 % пацієнтів. Тяжка хвороба може спричинити дихальну недостатність, яка потребує механічної вентиляції та підтримки хворого в реанімаційному відділенні. Легкі випадки хвороби виявлялися серед дітей та молодих людей.

Вірус зумовлює більш тяжкі ураження в людей похилого віку, людей з ослабленою імунною системою, а також у тих, хто має хронічні захворювання, такі як ниркові захворювання, рак, хронічні захворювання легень та діабет, людей після трансплантації органів тощо. Приблизно 35% пацієнтів із *MERS-CoV* помирають. Такий відсоток смертності може бути завищеним від справжнього рівня смертності, адже легкі симптоми цієї хвороби можуть бути пропущені нинішніми системами спостереження. Отже, показники летальності зараховуються лише серед лабораторно підтверджених випадків. У хворих на *MERS-CoV* людей описані випадки енцефаліту (Arabi Y.M. et al., 2014; Al-Hameed F et al., 2016).

**Діагностика.** Виявлення антитіл зо збудника у верблюдів підтверджує носійство вірусу (персистування вірусу з латентною інфекцією). Носійство може бути підтверджене в ПЛР.

Підтвердженим випадком захворювання в людини вважають, навіть, серопозитивність до *MERS-CoV*, незалежно від наявності клінічних ознак та симптомів (WHO, 2018). Доступна ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (вона ж кількісна ПЛР) включає проведення аналізу РНК вище гену «E» (*upE*) й аналізу на наявність відкритих рамок зчитування *1b* (*ORF (open reading frame) 1b*) й *1a* (*ORF 1a*). Аналіз на наявність ділянки вище гену «E» має підвищену чутливість і добре підходить для проведення скринінгу. Аналіз *ORF 1a* має аналогічну чутливість і також рекомендується для скринінгу. Аналіз *ORF 1b* має менший рівень чутливості, але більше підходить для підтвердження наявності вірусу (Lu

X. et al., 2014). Вважають, що тести є позитивними вже через 10 днів після зараження. Якщо протягом 28 днів після появи симптомів наявність вірусу й його елементів не підтверджується, *MERS-CoV* виключають.

**Лікування.** Засоби специфічного лікування в людей відсутні. У процесі лікування звертають увагу на відновлення функцій дихальних шляхів та інших органів для зменшення ризику ускладнень.

**Вакцини.** Нині відсутня вакцина для профілактики *MERS-CoV*, проте глобальне розповсюдження хвороби в більш як 27 країнах із високим рівнем смертності підкреслює роль цього зоонозу, як постійної загрози для людини. Фармацевтичні компанії мають мізерний стимул для виробництва вакцини проти *MERS-CoV*, адже клінічні випробування доволі дорогі, а терміни затвердженого використання препарату становлять 10 років або довше. Втім, користь від розробки безпечної та ефективної вакцини перевищить будь-які витрати (Rapaneri A.B. et al., 2015).

**Профілактика захворювання.** Оскільки нині джерелом передачі збудника *MERS-CoV* людям вважають дромадерів, особливо на Аравійському півострові, мандрівникам рекомендується дотримуватися основних запобіжних заходів, включно з правильним миттям рук, до і, після дотику до тварин або інших контактів, а також утримуватися від вживання сирого м'яса та молока та будь-якого прямого контакту з верблюдами.

Передача вірусу відбулась у лікувальних закладах у кількох країнах, у тому числі від пацієнтів до медичних працівників та між пацієнтами, які перебували в лікувальних установах до встановлення діагнозу *MERS-CoV*. Не завжди можливо виявити пацієнтів із *MERS-CoV* на ранніх стадіях хвороби чи без проведення тестування, оскільки симптоми та інші клінічні особливості можуть бути неспецифічними.

Заходи щодо запобігання розповсюдження *MERS-CoV* у закладах охорони здоров'я мають вирішальне значення. Медичні заклади, у яких перебувають пацієнти, що підозрюються в зараженні *MERS-CoV* або із підтвердженим зараженням, повинні вживати відповідних заходів для зменшення ризику передачі вірусу від хворих іншим пацієнтам, медичним працівникам чи відвідувачам. Медичні працівники повинні отримувати відповідні інструктажі та проходити навчання (тренінги) з профілактики та контролю інфекцій та регулярно оновлювати ці навички.

ВООЗ не рекомендує застосовувати будь-які обмеження на поїздки, подорожі чи торгівлю пов'язані з *MERS-CoV*.

Повинний бути розроблений чітко сформульований план заходів, з урахуванням принципів «Єдиного здоров'я», для прийняття відповідних заходів спрямованих проти *MERS-CoV* (Nour Ramadan, Houssam Shaib, 2019). Контроль *MERS-CoV* вимагає міждисциплінарних зусиль із концепцією «Єдиного здоров'я», зосередженого на здоров'ї людини,



тварин та навколишнього середовища, з тим, щоби зрозуміти точну динаміку цього захворювання. Мусять бути організовані насамперед мультидисциплінарні групи, які співпрацюють між працівниками охорони здоров'я та ветеринарами. Останні повинні включати академічних дослідників, медиків, екологів, мікробіологів / вірусологів та філогенетиків, які співпрацюють та досліджують цінну інформацію про *MERS-CoV*. По-друге, лабораторне обладнання та перевірені діагностичні аналізи повинні бути доступними для використання лабораторіями охорони здоров'я на початку спалаху; або, можливо, можуть бути розроблені нові методи, оскільки для ізоляції та початкової характеристики цього вірусу необхідна лабораторія рівня біобезпеки 3 рівня. Необхідно враховувати готовність інфраструктури до спалаху, підвищувати цей рівень за допомогою спеціалізованих навчань для ранньої ефективної профілактики й боротьби з хворобою. Використання поняття природної приналежності вірусу може допомогти зрозуміти динаміку й рух резервуарів *MERS-CoV*, що так само допоможе в реалізації політики ефективної профілактики захворювання та його передачі. Оскільки дромедари є первинними господарями *MERS-CoV*, їхня вакцинація може значно зменшити ризик передачі цього зоонозу. Сумнівним виглядає той факт, що лише верблюди та кажани можуть бути єдиними резервуарними господарями вірусу *MERS-CoV*, тому надзвичайно важливим є нагляд за дикою природою й будь-які випадки цього захворювання вимагають ретельного епізоотичного розслідування. З теоретичної точки зору, якщо вакцинація стане доступною, вона повинна насамперед бути розпочата з верблюдів, медичних працівників та ветеринарів. Крім того, слід звернути увагу на будь-які масові переміщення людей (наприклад, паломництво-хадж). Географічні інформаційні системи можуть слугувати для оцінки просторового ризику та визначення зон високого ризику. Нарешті, слід проводити освітні заходи із підвищення обізнаності з питань гігієни та безпеки харчових продуктів.

З огляду на глобальний характер сучасного світу всі країни повинні підтримувати високий рівень пильності, особливо це стосується тих країн, які мають значну кількість мандрівників або працівників-мігрантів, що повертаються з Близького Сходу. Спостереження в цих країнах слід проводити згідно з настановами ВООЗ, поряд із процедурами профілактики та контролю інфекцій у закладах охорони здоров'я. ВООЗ продовжує просити держави-члени повідомляти ВООЗ про всі підтверджені та ймовірні випадки зараження *MERS-CoV* разом з інформацією про їхній вплив, тестування та клінічний курс для інформування про найбільш ефективну міжнародну готовність та реакцію на спалахи.

## ВЕНЕСУЕЛЬСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ КОНЕЙ

Венесуельський енцефаломієліт коней (англ.: *Venesuelan equine encephalomyelitis*; абр.: *VEE*) – інфекційне зоонозне захворювання однокопитих, яке є векторним (збудник переносять комарі) і характеризується ураженням центральної нервової системи, розвитком жовтяничності, різкими розладами роботи шлунково-кишкового тракту.

**Історична довідка.** Етіологічний агент виділений уперше з головного мозку коней Биром і Виковим у 1938 році у Венесуелі. Вірус *VEE* (*VEEV*) належить до комплексу *VEE* (*Togaviridae: Alphavirus*), одної з провідних серогруп альфавірусів, виявлених на американському континенті. Представники комплексу *VEE* поширені по всій Америці і спочатку класифікувалися в підтипи на основі серології; проте нині вони вважаються різними вірусами. Лише субтипи *IAB* і *IC* розглядаються як епідемічні/епізоотичні, оскільки вони є відповідальними за спалахи, пов'язані з випадками захворювань коней і людей. Ці підтипи вірусу у разі потрапляння до організму векторів (комарів) активно розмножуються в них (високий титр вірусу в тканинах). Ензоотичні штами (різновиди підтипу I *ID*, *IE*, *IF* і підтипи II-VI) не спричинюють захворювання в коней (низькі титри вірусу в організмі комарів), за винятком *VEEV IE*. Ензоотичні штами циркулюють у лісисто-му або болотному середовищах, де гризуни є резервуарними господарями (персистування вірусу), а комахи *Culex* переважно підроддини *Melanoconion* діють як вектори. Проте ці віруси виявляються і в міських районах. Інфікування людини будь-яким із цих штамів здебільшого супроводжується безсимптомним перебігом, або ознаками легкої застуди, денге або грипу. Проте про летальні випадки в людей зумовлених *VEEV* (згодом ідентифікованих), повідомлялося в Панамі в 1961 році. Ензоотичні штами *VEEV* визнаються важливими ендемічними патогенами людей, які проживають поблизу ензоотичних вогнищ або потрапляють в середовище існування ензоотичної циркуляції векторів захворювання.

**Збудник.** Вірус венесуельського енцефаломієліту коней (*VEEV*) арбовірус роду *Alphavirus* родини *Togaviridae*. Геном вірусу складається з одноланцюгової плюс-РНК. Він має спіральний тип симетрії, форму ікосаедру, оболонковий. Розмір віріону становить 70–80 нм, оболонка вкрита спікулами (шипамі).

Вірус має високу контагіозність для людини, мавп, домашніх тварин (коні, віслюки, собаки, коти) і деяких дрібних гризунів.

Він добре культивується на курячих ембріонах і в культурі клітин. Збудник легко адаптується й добре розмножується в культурі клітин нирок деяких приматів, фіброblastів курячих ембріонів, нирок морської свинки й хом'яків, качок, мавп, овець, перещеплюваних *L*-клітинах (мишача культура). В останній культурі вірус формує хронічну інфекцію, в інших

спричинює ЦПД і досить швидко в процесі пасажів піддається атенуації. За серійного пасажування на мишах вірулентність швидко відновлюється.

Високочутливими до вірусу є морські свинки. Через 12–24 год. після внутрішньочеревного зараження у тварин виникає гарячка, а через 48–96 год. вони гинуть. У бавовняних мишей після внутрішньочеревного зараження протягом 4 днів спостерігається вірусемія, а на 8-й день після зараження виявляються антигемаглютиніни.

У перехворілих тварин виявлені вірусонейтралізуючі, комплементозв'язувальні й гемаглютинабельні антитіла. Вірусонейтралізуючі антитіла виявляють на 6 добу після зараження, комплементозв'язувальні й гемаглютинабельні – пізніше.

Геном РНК кодує чотири різні неструктурні білки (*nsP1–4*). Субгеномна РНК переводиться в структурний поліпротеїн. Структурними білками є: капсидний білок (*C* або *CP*), оболонкові білки (*E1* і *E2*) і пептиди (*E3* і *6K*) (ICTV, 2011; Quinn et al., 2011; OIE, 2013).

*VEEV*, як уже зазначалося, є членом комплексу *VEE* вірусу, який включає шість різних антигенних підтипів (I – VI). Підтипи I і III також мають підваріанти (I-*AB*, I-*C*, I-*D*, I-*E*, I-*F*, IIIA, IIIB і IIIC). Субваріанти I-*AB* і *IC* лише іноді спричинюють захворювання в людей або домашніх тварин (епізоотична передача), тоді як *ID*, *IE*, *IF*, II, IIIA, IIIB, IIIC, IV, V і VI були виділені під час епізоотій або епідемій коней або людини (Weaver et al., 2004; OIE, 2013). Вірус розподіляють на підтипи за спектром патогенності: вірулентний для хом'яків шт. *VeA8* (підтип 3), не вірулентний для хом'яків шт. *VeA35645* (підтип 4), вірулентний шт. 63I2 (підтип 1), атенуйований *TC83* вакцинний штаб (підтип 1, варіант *A*) нестабільний за показниками патогенності для хом'яків.

Збудник є найбільш спорідненим зі збудником східного американського енцефаломієліту коней.

Вірус венесуельського енцефаліту більш патогенний для лабораторних тварин ніж збудник західного і східного американських енцефаломієлітів. Інфекція у тварин розвивається навіть за периферійного зараження. Титр вірусу в мозку лабораторних тварин досягає  $10^{10}$  ЛД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>. Інкубаційний період триває 1–3 дні. Інфекцію можна відтворити навіть у разі зараження аерогенним шляхом. Збудник є високовірулентним для 9–11-денних курячих ембріонів. За експериментального зараження коней епізоотичними штабами спостерігається різко виражена лейкопенія й симптоми енцефаліту. До експериментального зараження сприйнятливі білі миші, білі щури, собаки, коти, вівці, кози. Титри вірусу в тканинах інфікованих білих мишей можуть становити  $10^{10}$  ЛД<sub>50</sub>/г. Кози вважаються найбільш чутливою для вірусу моделлю. У разі потрапляння в їх організм навіть поодинокі віріони вірусонейтралізуючі антитіла виявляють на 9–10 добу після зараження. Птахи хворіють у разі зараження значними дозами вірусу. Заражені голуби у 60–80 % випадків мають

вірусонеїтралізуючі антитіла у високих титрах. Присутність вірусу в ротовій порожнині голубів заражених підшкірно підтверджує можливість аерогенної передачі цього вірусу. Стосовно ВРХ дані є суперечливими.

В інфікованих клітинах утворюються псевдовіруси (один із механізмів персистування), які становлять собою комплекс вірусної РНК із клітинним білком, що відіграє важливу роль у виникненні персистування й підтриманні вірусносійства. Такий вірус є нечутливим до вірусоспецифічних антитіл і, маючи інфекційні властивості, такі псевдовіруси легко долають імунні бар'єри організму і протягом тривалого часу персистують у клітинах.

Нині секвенування вірусів показало, що кілька збудників тепер перекласифікуються як окремі види. Наприклад, підтип *IF* є генетично відмінним від решти вірусів підтипу I і тепер класифікується як вірус *Mosso das Pedras*. За винятком підтипу II *VEEV*, віруси комплексу *VEE* географічно розподілені в Центральній і Південній Америці. *VEEV* підтип II трапляється тільки у Флориді й зазвичай передається комарами *Culex cedecei*. Виявлення видів *Culex (Melanoconion)* у південній Флориді (Blosser E.M. et al., 2017) підкреслює постійну загрозу виникнення захворювання, що, можливо, пояснюється зміною клімату, і також збільшує потенціал для інших підтипів *VEEV* поширюватися на північ і встановлювати ензоотичні цикли передачі. Багато вірусів комплексу *VEE* не були виявлені під час захворювання людей. Патогенні для людини *VEEV* можуть спричинити гостру, часто тяжку гарячкову хворобу, яка може прогресувати до енцефаліту, зі значними показниками захворюваності і смертності (Zacks M.A., Paessler S., 2010). Пацієнти, які переживають енцефаліт, часто залишаються з постійними неврологічними наслідками, а вартість лікування (часто тривалого), пов'язана з одним випадком, може становити кілька мільйонів доларів (Armstrong P.M. et al., 2013). Крім того, *VEEV* (підтип I), спричинює більшість випадків енцефаліту в межах підтипів *VEE*. Віруси підгрупи II *Everglades (EVEV)*, що трапляється тільки у Флориді, можуть зумовлювати неврологічні захворювання в людей (Calisher C.H. et al., 1980) і коней (Bigler W.J. et al., 1974). Підтип IIIA, вірус *Mucambo*, також спричинює гарячкові захворювання в людей (Aguilar P.V. et al., 2004; Demucha Macias J, S'Anchez Spindola I., 1965).

Віруси *VEEV* пов'язані із захворюваннями людини, розділяється на підтипи з *IAB*, *IC*. Такі штами постійно виявляються під час епізоотичних і епідемічних спалахів, і постійно циркулюють у лісах і болотах Північної частини Південної Америки, Центральної Америки й Мексики (Aguilar P.V. et al., 2011). Інші *VEEV* підтипи, *OBC* та *CK*, представлені епізоотичними/епідемічними штамами, які пов'язані із періодичними спалахами серед коней, які також спричинюють захворювання серед непарнокопитих і людей (Aguilar P.V. et al., 2011). Спалахи, спричинені цими підтипами поширювалися в Південній Америці, на Півночі й пів-

дні США (Lord R.D., 1974; Sudia W.D. et al., 1975), коли реєстрували до сотень тисяч випадків протягом декількох місяців багатьох років поспіль.

У 1980-х рр. минулого століття, епізоотії з високою летальністю серед коней реєструвалися часто. Адже коні є важливим складником місцевої сільськогосподарської економіки в багатьох латиноамериканських регіонах (Walton T.E., Grayson M.A., 1988). Спалахи в 1990-х рр. у Венесуелі, Колумбії та Мексиці продемонстрували, що епізоотичний потенціал *VEEV* не зменшується (Brault A.C. et al., 1999; Oberste M.S. et al., 1998; Rivas F. et al., 1997; Weaver S.C. et al., 1996). Поява епізоотично / епідемічно значущих *VEEV* була пов'язана з певними мутаціями, які виникають у збудника в глікопротеїні 2 (*E2*). Ці мутації виникли внаслідок амінокислотних змін на поверхні віріона (власне в спікулах) (Brault A.C. et al., 2002), саме вони призвели до підвищення вірулентності і віремії в непарнокопитих (Greene I.P. et al., 2005; Anishchenko M. et al., 2006), крім того, активізація епідемії була пов'язана з комарами-переносниками, такими як *Aedes (Ochlerotatus) taeniorhynchus* (Brault A.C. et al., 2002). Чим вище рівень віремії в непарнокопитих, тим активніше в передачу збудника захворювання утягуються комарі, які зазвичай не задіяні під час ензоотичних спалахів (Weaver S.C. et al., 2004), і згодом ми маємо вторинні інфекції людини та інших домашніх тварин.

Філогенетичні характеристики вірусного комплексу вивчалися упродовж декількох десятиліть, останнім часом концентруючись на структурних генах білкових послідовностей (Aguilar P.V. et al., 2009; Kinney R.M. et al., 1998; Quiroz E. et al., 2009; Weaver S.C. et al., 1999). Ці дослідження підтверджують гіпотезу, що виникнення підтипів *OBC* та *CK* це наслідки мутаційних змін в *ID*-ензоотичних штаммах, і виникають ці мутації переважно під час епізоотичних / епідемічних спалахів (Greene I.P. et al., 2005; Anishchenko M. et al., 2006).

Збудник роками зберігається за температури мінус 70°C у 50% гліцерині в ліофілізованому вигляді; чутливий до тепла (точка теплової інактивації 58°C), зміни *pH*, органічних розчинників, детергентів, хлороформу, спиртів, ультрафіолетового опромінювання (8x10<sup>6</sup>–16x10<sup>6</sup> Рад.). Нагрівання вірусомісної суспензії до 60°C інактивує вірус через 10 хв, а до 80°C – через 3 хв. Збудник також чутливий до дезінфікуючих засобів (фенол, формальдегід, гідроксиламін тощо), не стабільний у середовищі (хоча прохолодні, вологі умови сприяють його виживанню).

**Епізоотологічні відомості.** Спалахи цього зоонозного захворювання виникають у місцевостях із високим стоянням води або з відкритими вологими зонами, якими протікають струмки. Віруси персистують серед гризунів і птахів (здебільшого тих, що їдять комарів). Проте більшість дослідників вважають резервуаром збудника саме тварин.

За природних умов хворіють коні, осли, мули й люди. Симптоми енцефаліту спостерігають не в усіх інфікованих коней і ослів. В окремих

рееструють гарячку, пригнічення, діарею. Повідомлялося, що на південному сході Мексики сироватки крові великої рогатої худоби і свиней містили антитіла до вірусу венесуельського енцефаломієліту. Ймовірно, ці тварини також приймають участь у циркуляції вірусу.

У хворих коней вірус виділяється з носовим слизом, витоками з очей, слиною, сечею, молоком, тобто можливий контактний шлях передачі збудника хвороби. В експериментально заражених коней вірус виявляють у носових, ротових і кон'юнктивальних змивах, в крові, нирках, мозку. На відміну від збудників східного й західного американських енцефаломієлітів коней, за венесуельського вірусу виявляють у крові тварин у високому титрі, що сприяє інфікуванню значно більшої кількості москітів, які живляться кров'ю тварин. Окремі штами збудника можуть спричинювати віремію в поросят і ВРХ тривалістю 12–72 год. У крові птахів титр вірусу невисокий. Саме з цих причин вчені дотримуються думки, що основним резервуаром вірусу є ссавці, а не птахи.

*VEEV* передається векторами за допомогою двох різних типів циклу: ензоотичного й епізоотичного. Ензоотичний цикл підтримують гризуни, опосуми та інші сумчасті як підсилюючі господарі. Кажани та птахи також вважаються можливими хребетними, залученими до розсіювання вірусу цього захворювання (Weaver, 2001). Епізоотичний цикл відбувається в коней, ослів і мулів як господарів, які підсилюють вірус. У їхньому організмі розвивається віремія, концентрація вірусу є достатньою для зараження комарів і забезпечення подальшого поширення вірусу. До останнього часу вважалося, що люди – це тупиковий господар цього вірусу; однак нещодавно було висловлено припущення, що в людей може розвиватися віремія з достатнім титром вірусу і формуванням гострих інфекцій, щоби підтримувати цикл епідемічності в міських умовах (Morrison et al., 2008; Taylor and Paessler, 2013). Про трансплацентарну й контактну передачу вірусу в хребетних господарів у спеціальній літературі не повідомлялося.

Переносниками вірусу можуть бути *Aedes taeniorhynchus* та *Mansonia titillans*. У США вірус ізолювали від *Aedes sollicitans*, *Psorophora confinnis*, *Psorophora discolor*. Можливий контактний шлях зараження коней. У Мексиці вірус виділяли від хом'яків і комарів роду *Culex*, у південній частині Флориди – від комарів *Culex*, польових мишей і бавовняних щурів. Питання про те, чи може велика рогата худоба бути резервуаром цього вірусу залишається відкритим. У неблагополучних із цього захворювання місцевостях антитіла до вірусу виявляють у великої рогатої худоби, свиней і собак.

В усьому світі було виявлено 17 різних видів членистоногих, в організмі яких виявлено *VEEV*. На думку експертів, два види комарів, у яких виявлено *VEEV*, трапляються в ЄС: *Aedes albopictus* та *Aedes aegypti* (Braks et al., 2017). Тривалість життя дорослих членистоногих значною мірою залежить від виду, умов навколишнього середовища, хижацтва та наявності господарів. Так,

дорослі *Ae. aegypti* і *Ae. albopictus* виживають до декількох тижнів. Ці види комарів зберігається протягом несприятливих періодів (сухі сезони або зими) їхні яйця мають високу стійкість до висихання (обидва види) і низьких температур (*Aedes albopictus*). За найбільш сприятливих умов продовольчої доступності та температури води (20–25°C), водна фаза завершується менш ніж за тиждень. Частота живлення кров'ю пов'язана зі швидкістю розвитку яєць, і пов'язана з видами й температурою. Загалом вважається, що самиці комарів вживають кров з інтервалом 2–6 днів (ECDC, 2012). Збудник може бути переданий комарами після укусу інфікованих господарів упродовж 14 днів. Це так званий період зовнішньої інкубації (Braks et al., 2017).

Птахи можуть захворіти в разі зараження значними дозами. Останні повідомлення свідчать про присутність вірусу в ротовій порожнині голубів, заражених підшкірно, й про можливість передачі вірусу венесуельського енцефаломієліту коней респіраторним шляхом. У спеціальній літературі є повідомлення про експериментальне зараження мишей аерозольним методом.

Отже, випадки захворювання людей були виявлені Венесуелі, Колумбії, Еквадорі, Панамі, Суринамі, Гвіані, Гватемалі, Гондурасі, Мексиці, Бразилії, Аргентині, Перу, Флориді, Техасі, на Кюрасао і в Тринідаді. Кожний підтип вірусу ВЕК має власного ензоотичного переносника. Найбільш розповсюджений ензоотичний цикл між комарами *Culex* і лісовими гризунами. Ензоотичні переносники вірусу інфікують людей, які відвідують вологі тропічні ліси або болота, збирачів каучука, військовослужбовців, дислокованих в ендемічних районах. Під час епізоотій переносниками вірусу є багато видів комарів, зокрема, *Aedes*, *Mansonia*, *Psorophora*. Вірус має широкий спектр господарів серед диких ссавців, включно з мавпами капуцинами, щурами, мишами, опосумами, американськими зайцями, лисицями й кажанами, які інфікуються природним шляхом. Крім коней, хворіє також велика рогата худоба і свині в Мексиці, кози і вівці у Венесуелі. Вірус добре розмножується в організмі ссавців, спричинюючи утворення антитіл у крові у високих титрах. Так, в інфікованих коней титр вірусу в 1 см<sup>3</sup> крові може досягати 10 мишачих летальних доз у разі внутрішньочеревного введення. Незважаючи на те, що за природних умов вірусом ВЕК можуть бути інфіковані 29 видів диких птахів (здебільшого це чаплі, які гніздуються колоніями, і пов'язані з ними види), до цього часу не з'ясовано, чи достатнім є рівень вірусемії в цих птахів для інфікування комарів-переносників. У перші 3 доби захворювання вірусемію виявляють у 60 % захворілих людей. Рівні вірусемії в цьому разі були доволі високі для того, щоб людина могла виступати як джерело збудника інфекції. В окремих хворих вірус вдалося виділити зі змивів глотки, що вказує на можливість передачі збудника від людини до людини. Сьогодні накопичено достатньо даних, щоби стверджувати, що природним переносником є комар, а первинним резервуаром – дикі або свійські наземні ссавці. Однак за природних умов



інфекція може перебігати й без участі членистоногих переносників. Нині в спеціальній літературі вже є повідомлення про лабораторне зараження людей унаслідок вдихання вірусомісних аерозолів.

**Патогенез.** Після аерозольного зараження вірус реплікується в слизовій оболонці носа, після чого може проникати до нюхового нерву, уражуючи нейроепітеліальні клітини. Подальший розвиток захворювання супроводжувався вірусемією, інфікуванням органів лімфомієлоїдної системи, а також нюхового тракту й головного мозку. У тварин практично відсутній апетит. Розмноження вірусу в тканинах мозку, призводить до розладів усіх функцій організму, згодом парезів або паралічів кінцівок.

Після трансмісивного зараження вірус також реплікується в лімфоїдних тканинах. Енцефаліт розвивається після вірусемії.

**Клінічні ознаки й перебіг у тварин і людини.** Інкубаційний період становить 1–3 дні. У хворих коней спостерігається гарячка, різко виражена лейкопенія та проявляються симптоми енцефаліту.

*VEEV* уражує дрібних ссавців, коней, псових, свиней, іноді птахів, можливо, також кажанів, овець, кіз (Húbalek et al., 2014). У коней *VEEV* спричинює спектр клінічних ознак – від субклінічних до смертельних (смертність може досягати 19–83 % під час епізоотій) (Weaver, 2001). Тяжкі клінічні ознаки нагадують ті, що реєструють за східного й західного енцефаломієлітів коней (висока температура, м'язові спазми, порушення руху, судоми та смерть). Вірус також є вісцеротропним, і спричинює дисфункцію багатьох органів і систем. Тварини, які відновлюються після гострої фази, можуть мати постійні неврологічні розлади (ознаки).

Крім того, *VEEV* може спричинювати легку гарячку в собак, кролів, свиней, овець і кіз. В усіх цих випадках хвороба характеризується анорексією та депресією. Частина захворілих може виживати (Húbalek et al., 2014, OIE, 2013).

Описано багато випадків інфекцій *VEEV* у людини. Інкубаційний період становить 2–5 діб. Симптоми подібні до тих, які виявляють у коней: легкі до тяжких грипоподібних симптомів (головний біль, втома, міалгія, нудота, блювання, фарингіт, остуда, пронос) (Weaver, 2001). Неврологічний прояв захворювання реєструється приблизно в 4–14 % випадків. Нервові форми захворювання реєструються переважно в дітей (Monath et al., 1979). У частини хворих розвиваються ознаки запалення мозкових оболонок (серозний менінгіт), фотофобії, судом, тремору, диплопії. Спостерігаються мозочкові й вестибулярні розлади, парези рухових нервів очей, зникнення черевних рефлексів, симптоми Бабінського, Гордона, Опенгейма. Описані й більш тяжкі форми перебігу хвороби. У цих випадках швидко розвиваються ознаки менінгоенцефаліту, кома й настає смерть.

**Патолого-анатомічні зміни.** Під час зовнішнього огляду трупів коней виявляють, їхню середню вгядованість або виснаження. Трупне задубіння слабо виражене і швидко проходить. Слизові бліді, спостеріга-

ють застійну гіперемію й жовтяничність. За ретельного огляду в районі кінцівок і голови виявляють сліди травм (крововиливи, геморагічні інфільтрати, травми шкіри). Підшкірна клітковина має жовтувате пофарбування. У серозних порожнинах може бути присутня рідина жовтуватого кольору. Лімфатичні вузли набряклі, у стані серозного або серозно-геморагічного запалення. Серце збільшене в об'ємі, на епікарді й ендокарді крововиливи. У легенях – гіперемія й набряк. У шлунку й кишечнику виявляють сухуваті кормові маси. На серозних покритвах виявляють крововиливи. Слизова сечового міхура із крововиливами, сам орган містить значну кількість сечі брунатного кольору. Селезінка дещо збільшена, під капсулою – крововиливи. Нирки мають ознаки зернистої й жирової дистрофії, світло-коричневого кольору. Межі коркового й мозкового шарів слабо помітні. Печінка зменшена в об'ємі, краї органу загострені. Спостерігають незначний набряк оболонок мозку, гіперемію судин.

*Гістологічні дослідження.* Виявляють гіперемію, серозний набряк, геморагічні інфільтрати тканин мозку зі слабкою проліферацією. Нервові клітини дистрофічно змінені. Виявляють розчинення зерен Нісля (хроматоліз). З боку ядер нервових клітин відзначається набрякання й лізис або пікноз із подальшим розпадом на дрібні грудочки хроматину. Більшість клітин перетворена на, так звані, клітинні тіні. Зміни в печінці характеризуються різкими дистрофічними процесами її паренхіми. Клітини печінки перебувають у стані білкової дистрофії, некрозу й розпаду (залежно від тяжкості перебігу).

**Діагностика.** Підтвердженням діагнозу на венесуельський енцефаломієліт є виділення та ідентифікація вірусу або виявлення сероконверсії (ретроспективна діагностика).

Слід зазначити, що нині не існує стандартних тестів для *VEE*, рекомендованих МЕБ. Вірус *VEE* може бути виділений із глоткових мазків, сироватки і тканин (головного мозку, селезінки) інфікованих людей / тварин (Weaver, 2001). Вірус може бути ідентифікований методами *RT-PCR* та непрямой імунофлуоресценції (*IFA*) або тестів нейтралізації (*PRN*), які використовують *VEE*-специфічні моноклональні антитіла (Weaver, 2001; OIE, 2013).

Антитіла можуть бути виявлені за допомогою тестів комплемент-фіксації (*PЗК*) та інгібування гемаглютинації (*PЗГА*) (OIE, 2013). Тест на імуноглобулін *IgM* здатний виявляти ранні антитіла в організмі людини/ сироватках крові; однак, у тварин, вакцинація повинна бути врахована для інтерпретації результатів (Weaver, 2001; OIE, 2013). Серологічне підтвердження вірусної інфекції *VEE* вимагає чотириразового або більшого збільшення титру антитіл у парних зразках сироватки крові, зібраних через 2 тижні (гостра та реконвалесцентна фази) (OIE, 2013). Альфавіруси можуть бути серологічно крос-реакційними (антигенна спорідненість). Методика *PRN* (реакція нейтралізації) є більш специфічною й дозволяє проводити диференціацію останніх (Weaver, 2001; OIE, 2013).

**Диференційна діагностика.** Необхідно виключати такі хвороби, як сказ, ринопневмонія, хвороба Ауескі, ботулізм, отруєння полином, піроплазмоз, лістеріоз, хвороба Борна, японський енцефаліт.

На сказ хворіють багато видів тварин, хвороба не має чіткої сезонності, для неї властиві агресивність, парез глотки, відсутність жовтячності. Враховується можливість попередніх нападів або укусів м'ясоїдними тваринами. Захворілі тварини агресивні. Кінцево проводять дослідження в РІФ і біопробу на мишах. *Ринопневмонію* (нервову форму) диференціюємо вірусологічними й серологічними методами. *Ботулізм* пов'язаний зі згодовуванням кормів, які можуть містити токсини. Із клінічних ознак звертають увагу на бульбарний параліч, порушення ковтання, сильну слинотеча, парез язика (він звисає з ротової порожнини), відвисання нижньої щелепи. Кінцевий діагноз ставлять на підставі виявлення токсинів у кормі, органах, крові. *Отруєння полином* супроводжується нервовими розладами. Отруєння таврійським полином обмежене місцем його поширення (Крим, Кавказ, Середня Азія, Прикаспійська низовина) і для отруєння необхідна значна засміченість сіна або пасовища (в сніні не менше 5 % полину). Клінічні ознаки отруєння короткотривалі, (2–24 год.) і супроводжуються нападами тоніко-клонічних судом, які утягують м'язи голови й шиї, супроводжуються значним потінням, швидким підвищенням температури до 40 °С і вище, а також відсутністю жовтяниці під час загострення. Ботанічне дослідження корму підтверджує діагноз. За хронічного перебігу отруєння полином відзначається жовтячністю підшкірної клітковини, в'ялістю скелетних м'язів і м'язів серця, крововиливами під ендокардом, ніздрюватістю печінки, вміст шлунка видає характерний запах полину. *Хвороба Ауескі* супроводжується явищами свербіжу. Хворі тварини чешуть і розгризають сверблячі ділянки тіла, здебільшого їх виявляють у ділянці голови, кінцівок, статевих органів; у кобил – вимені. Кінцева діагностика хвороби Ауескі проводиться біопробу в лабораторії, індикацією вірусу в серологічних реакціях і ПЛР. *Піроплазмоз* супроводжується гарячкою, вираженою жовтяницею й геморагічним діатезом, різко збільшеною селезінкою, гострим серозним лімфаденітом. Проводять мікроскопічне дослідження мазків крові на наявність кровопаразитів. *Лістеріоз* на відміну від усіх вірусних енцефалітів характеризується гнійним енцефалітом. Проводять біопробу й індикацію лістерій у ПЛР. *Японський і американські енцефаломієліти* виключають постановкою ПЛР. *Хвороба Борна*, крім коней, реєструється у великій рогатій худобі й овець, із лабораторних тварин – кролів, морських свинок, щурів. Кінцево проводять лабораторні тести (ІФА, ПЛР).

**Імунітет і специфічна профілактика.** У різних країнах ліцензовані атенуйовані й інактивовані вакцини проти VEEV (OIE, 2013; EFSA ANAW

Panel, 2017). Нині відсутні вакцини які дозволені Європейським агентством із медицини до використання в ЄС.

Найбільш відомою є вакцина із живого ослабленого штаму *VEEV-TK-83*. Він використовувався як вакцинний у коней і людей. *TS-83* забезпечує приблизно 80 % імунітету в щеплених людей, крім того, є доволі реактогенним (у частини щеплених розвивається грипоподібний синдром). Дослідники вказують, що цей штам має потенціал реверсувати до висхідних вірулентних форм завдяки мутаційним змінам у глікопротеїнах *E2* та *50 UTR*.

**Лікування.** Специфічне лікування не розроблене. Застосовується лише підтримувальна терапія (регідратаційна, протизапальні і протисудомні засоби) (МЕБ, 2013).

**Заходи боротьби.** Законодавство ЄС не передбачає жодних конкретних заходів щодо контролю за спалахами цього захворювання. ЄС не застосовує жодних спеціальних торгових обмежень для запобігання занесення збудника венесуельського енцефаломієліту коней. Відсутні також офіційні повідомлення в разі захворювання.

**Оцінка ризику.** Панель охорони здоров'я та благополуччя тварин *EFSA* оцінила ризик *VEEV* для чотирьох регіонів ЄС на 2017 рік, використовуючи модель оцінки ризику *VBD* від *EFSA*. Результати моделі оцінки ризику оцінювали загальний рівень від низького до дуже високого, залежно від регіону в ЄС. Після ретельного аналізу оцінки ризику, рівень було оцінено як низький і дуже низький, залежно від регіону в ЄС. Ймовірність проникнення збудника на територію цих країн була оцінена як дуже низька або низька, залежно від регіону в ЄС. Загальний показник поширення *VEEV* (поєднання потрапляння, швидкості розповсюдження, рівня передачі та ймовірності створення ензоотичних вогнищ) оцінювався як дуже низький і низький.

## ВІРУСНИЙ АРТЕРИЇТ КОНЕЙ

Вірусний артеріїт коней (лат.: *Arteritis viralis equorum*; абр.: *EAV*, *BAK*) – вірусна повільна хвороба коней, яка характеризується за гострого перебігу проявом абортів, кон'юнктивітів, некротичних уражень артерій та вен, катаральним запаленням органів дихання і травлення, порушенням відторної функції в жеребців, набряками повік, черева й кінцівок.

**Історична довідка.** У першій половині XX століття цю хворобу діагностували як інфлюенцу, «рожеве око», інфекційний кон'юнктивіт тощо. У 1953 році американські дослідники Doll E.R. et al. описали гостре захворювання в коней на одній із ферм штата Огайо (США). Ці ж автори, згодом у 1957 році виділили і збудника цього захворювання. За їхнім повідомленням, загинуло 30 % коней і абортувало 50 % жеребних кобил. Це захворювання вони назвали вірусним артеріїтом коней. Згодом вони

виділили нові штами вірусу, які мали серологічну подібність із прототипним штамом *Viscyrus*, позначеним за назвою ферми де хвороба виникла вперше. До 1965 року цю інфекцію реєстрували лише на території США. У 1965 році F. Burki повідомив про виділення вірусу від хворого коня під час спалаху захворювання в табуні на 400 голів у Швейцарії. Виділений штам вірусу *Bibuna* було ідентифіковано як вірус артеріїту коней. У 1968 – 1969 рр. F. Burki виділив інший штам вірусу артеріїту – *Vienna* від коня, доставленого для лікування у ветеринарну клініку Австрії. У 1965 році Матумото зі співавт. під час серологічного дослідження проб сироватки коней, отриманих з Індії, виявили доволі високі титри нейтралізуючих антитіл до вірусу артеріїту (Burki F., 1969). У міжепізоотичний період у США у 80–90 рр. минулого століття серологічні позитивні реакції реєстрували в приблизно 80 % коней. Вірусний артеріїт реєстрували у Швейцарії, Австрії, Німеччині, Франції, Польщі, Канаді, Швеції, Австралії, Новій Зеландії, Ірані, Нідерландах, Італії. Великобританія була вільною від ВАК, оскільки поголів'я, яке ввозилось, піддавалося дослідженням у реакції нейтралізації (завезення серопозитивних коней заборонене). Проте єдине законодавство з ринкової економіки Європейського Співтовариства, що набуло чинності в 1992 році, скасувало вимоги проведення цієї реакції в коней, які ввозяться в державу. Нині приблизно 0,6 % коней чистокровної верхової породи реагує в реакції нейтралізації на ВАК. Згідно з повідомленнями російського дослідника К. П. Юрова вірус артеріїту циркулює в популяції коней Російської Федерації й інших країнах СНД (Дорофеев К. А., 1978; Юров К. П., 2000; Галатюк О. Є., 2003).

**Характеристика збудника.** Збудник – РНК-вмісний, належить до роду *Arterivirus* (до цього роду належать також збудники репродуктивного й респіраторного синдрому свиней, геморагічної гарячки мавп і вірусу лактатдегідрогінази мишей), родини *Arteriviridae*.

Вірус має діаметр 50–70 нм, вкритий ліпопротеїновою оболонкою, на поверхні якої є виступи (спікули) заввишки 12–15 нм. У вірусній оболонці міститься кілька білків із молекулярною масою 16–42 КД, у нуклеокапсиді – один білок із масою 14 КД.

В організмі інфікованих коней вірус стимулює утворення вірусонейтралізуючих і комплементзв'язувальних антитіл. Еритроцити не аглютинують.

Відомий один серотип вірусу який має генетичну спорідненість із корона- та тоговірусами. Різні штами, виділені в США і Європі, виявились ідентичними в антигенному відношенні, хоча й відрізнялися здатністю розмножуватися в культурах клітин. Штамм *Viscyrus* порівняно зі штаммами *Bibuna* й *Vienna* краще розмножувався в культурах клітин (Burki F., 1969).

Вірус патогенний лише для коней. Дрібні лабораторні тварини й курчячі ембріони до вірусу не чутливі.

Вірус добре культивується на первинних і перещеплюваних культурах клітин кінського походження. Адаптовані штами розмножуються

в культурах клітин інших тварин: нирки кроля, *Vero*, *BHK-21* (Уилсон и др., 1962; Бюрки, 1970; Мак Коллум и др., 1970). У чутливих культурах клітин вірус розмножується, спричинюючи цитопатичну дію, і накопичується в доволі високих титрах.

Збудник інактивується жиророзчинниками, стійкий до дії трипсину. Дезинфектанти у звичайних концентраціях швидко інактивують цей вірус. В інфікованих тканинах збудник зберігається упродовж шести років за мінус 20 °С, 75 днів за 4 °С, швидко інактивується під дією більш високих температур – за 37 °С – через 2 доби, за 56 °С – через 20 хв. (Мак Коллум та ін., 1961; Sellon D.S., Long M.T., 2014).

**Епізоотологічні відомості.** Вірус поширений серед коней, але спалахи захворювання реєструють не часто. Інфекція зазвичай перебігає в латентній формі, без чітких клінічних ознак захворювання. Відомо, що штами вірусів, ізолювані в географічно віддалених регіонах, мають деякі антигенні й геномні варіації. Інфікованість коней різниться за породами. До вірусу сприйнятливі коні незалежно від статі й віку.

Основний механізм передачі збудника інфекції – аерогенний, особливо в молодих жеребців. Статевий шлях передачі цього вірусу також має неабияке значення. Можливий аліментарний шлях зараження.

Джерело збудника інфекції – інфіковані коні. Збудник виділяється з організму хворої тварини з усіма секретами та екскретами. Жеребець-носієм вірусу передає збудника під час парування чи зі спермою в разі штучного осіменіння, проте в цей час виділити збудника із крові або носових витоків і слини не вдається. Уже за гострого перебігу хвороби вірус у високому титрі можна виявити в дихальних секретах протягом 1–2 тижнів. Чинниками передачі вірусу є також абортвані плоди, плацента, плідні оболонки. Передача вірусу за непрямих контактів з обслуговуючим персоналом спостерігається не часто.

Латентний перебіг хвороби в жеребців-плідників сприяє створенню прихованого джерела збудника в стаді. Використання таких жеребців у парувальну кампанію зумовлює перезараження кобил.

У період гострого перебігу хвороби – під час виділень із носових ходів, у разі кашлю, вірус потрапляє в зовнішнє середовище й відбувається аерогенне зараження. Здебільшого це трапляється в разі утримання збірного поголів'я на іподромах, кінно-спортивних змаганнях, аукціонах, де коні інфікуються, і, коли повертаються у своє господарство, стають джерелом збудника хвороби. У передачі інфекції значну роль відіграють жеребці-пробники або конематки. Через плаценту зараження відбувається не часто. Трансплацентарна передача часто відбувається в останній термін жеребності. В інфікованих лошат після інфікування здебільшого розвивається інтерстиціальна пневмонія і фібронекротичний ентерит (Sellon D.S., Long M.T., 2014).

**Патогенез і механізми персистенції вірусу.** Первинна реплікація вірусу в організмі відбувається після аерогенного зараження в бронхіальних макрофагах. Через 72–144 год. розвивається віремія (вірус активно розмножується в бронхолегеневих лімфатичних вузлах, ендотелії судин та циркулюючих моноцитах), і збудник проникає в різні тканини й органи коня. Через місяць вірус зникає з органів і тканин і персистує в репродуктивних органах жеребчиків до становлення статевої зрілості. Характер уражень зумовлюється порушенням стінки кровоносних судин унаслідок розмноження вірусу (облітеруючий артеріїт і тромбози). У цьому разі уражуються ендотеліальні, клітини інтими, де розвивається пікноз. Потім прогресують фібринозні некрози, виникає лімфоїдна інфільтрація стінок судин, набряки й інфільтрація адвентицію. Виникає дисеміноване ураження дрібних артерій усього організму. Тромби формуються в більшості випадків у судинах легень і кишечника. Унаслідок порушення кровообігу виникають дегенеративні зміни у внутрішніх органах, тромбози, інфаркти, некрози, набряки кінцівок, черева, аборти в жеребних кобил.

У разі абортів ембріони мають ознаки часткового аутолізу, спостерігають набряк серозних оболонок і численні крововиливи. Часто уражені судини плаценти, мозку, печінки, селезінки (Sellon D.S., Long M.T., 2014).

**Перебіг та симптоми хвороби.** Хворіють коні будь-якого віку, але лоша найбільш сприйнятливі. За респіраторного синдрому хвороби інкубаційний період може становити до 2 тижнів, у разі вагінального інфікування – 6–8 днів. Аборт може виникати через 10–33 доби після зараження.

Захворювання може перебігати в гострій, хронічній і латентній формах. У разі гострого перебігу хвороби (який реєструється не часто) протягом 3–9 днів спостерігається гарячка, температура тіла становить до 39,5–41,0 °С.

У тварин спостерігаються прискорений пульс, порушення функції центральної нервової системи, парез лицьового нерва, іноді коні приймають неприродні пози: стоять зі схрещеними передніми кінцівками, підпирають головою годівницю. Хворий кінь рухається тяжко, похитується. Зазначають катаральне запалення слизових оболонок очей, носової та ротової порожнин. Повіки у хворих тварин набрякають, течуть сльози, проявляється світлобоязливість. У кон'юнктивальних мішках накопичується слизово-гнійний ексудат. Інколи запалення переходить на рогівку ока («рожеве око»). У хворих коней часто виникає кашель, із носа витікає рідкий, а згодом слизово-гнійний ексудат. Підщелепні лімфовузли набряклі та болючі. Повіки, підшкірна клітковина черева, кінцівки (особливо задні), у кобил молочна залоза, у жеребців ще й мошонка та препуцій – набрякають. Нечасто спостерігають проноси й кашель. Виявляють висипання у вигляді кропивниці на боках, шиї, голові. Жеребці приблизно на 6–7 тижнів втрачають відтворну здатність. На 3–11 місяців жеребності 10–70 % кобил абортують. Плоди мають ознаки аутолізу. Крім того, у хворих коней



уражається травний канал, спостерігають коліки. У кобил виявляють запалення слизової оболонки вагіни з виділенням ексудату. На шкірі коней інколи виявляють висипання. Персистування вірусу в жеребців може тривати до кількох років, отже, вони становлять постійне джерело збудника інфекції для кобил (Sellon D.S., Long M.T., 2014).

У лошат відмічають ураження респіраторного тракту, розвивається пневмонія, ентерит. Симптоматичне лікування сприяє одужанню. Загибелі, як правило, не спостерігають. Під час хронічного чи латентного перебігу хвороби зустрічаються спорадичні аборти, незначне підвищення температури тіла, набряки кінцівок (Старчеус А. П., Ображей А. Ф., 1999).

**Патолого-анатомічні зміни.** Під час розтину загиблих тварин виявляють крововиливи на плеврі та серозних оболонках порожнин, набряк легень, катаральний і катарально-геморагічний ентерит і коліт, крововиливи й інфаркти селезінки, дегенеративні зміни в печінці й нирках.

За гістологічного дослідження в дрібних артеріях знаходять некротичні вогнища, локалізовані в м'язовому шарі судин. Адвентиція набрякла й інфільтрована лімфоцитами. У разі тяжкого ступеня ураження зміни виявляють в ендотелії й інтимі. У підслизовій оболонці кишечника виявляють тромбози судин і інфаркти (Doll E.R. et al., 1957). В абортованих плодів помітні незначні крововиливи на кон'юнктиві, слизовій оболонці носової й ротової порожнин, гортані, трахеї і шлунково-кишковому тракті: на плеврі й очеревині – дрібні петехії. Тканини середостіння часто набряклі, у плевральній порожнині міститься від 50 до 300 мл серозної прозорої рідини. Мікроскопічні зміни виявляють у дрібних артеріях і артеріолах майже всіх органів, але, головню, у сліпій і ободовій кишках, капсулі наднирників, селезінці й лімфатичних вузлах. За даними В. Hylseth et al. (1970) змінюються не лише дрібні артерії. У тварин, убитих на 5–6 добу після зараження, бувають ураженими вени (панваскуліти). Типові зміни стінок артерій настають на 10 добу. Ураження вен в більш ранній період пов'язано з інтенсивним розмноженням вірусу в селезінці, тоді як зміни в артеріях співпадають за часом з утворенням антитіл, й відповідно пов'язані з імунною реакцією організму. Така думка підтверджується спостереженнями Т.С. Jones (1969), який не виявляв типового артеріїту у плодів на останніх стадіях розвитку.

**Діагностика.** Діагноз ставлять на основі результатів лабораторних досліджень, з урахуванням епізоотологічних, клінічних та патолого-анатомічних даних. Кінцево – лабораторних досліджень.

У випадках респіраторного захворювання відбирають проби крові, мазки з носоглотки (зберігають за +4 °С) і відправляють у лабораторію; у разі абортів – кусочки плаценти, селезінки, легень, нирок, а також плідні води. Від хворих жеребців-плідників відбирають сперму й направляють її в лабораторію забезпечивши підтримувальну температуру +4 °С.

Крім того, додатково направляють проби сироватки крові кобил, яких покривав жеребець в останні 3 місяці.

Лабораторні дослідження ґрунтуються на виділенні вірусу, детектуванні нуклеїнової кислоти або вірусного антигену, чи виявленні специфічних антитіл. Для виявлення й ідентифікації нуклеїнової кислоти *EAV* у підозрілих випадках використовують різні модифікації полімеразної ланцюгової реакції (*RT-PCR*). Ідентичність ізолятів *EAV* має бути підтверджена *RT-PCR*, у реакції нейтралізації або імуноцитохімічними методами, а саме методами непрямой імуофлуоресценції або авідін-біотин-пероксидазним. У разі загибелі коня й підозри на спалах *EVA*, можна дослідити широкий спектр тканин для гістологічного підтвердження панваскуліту, який особливо виражений у малих артеріях по всьому тілу. У разі аборту, підтвердження наявності цього вірусу ґрунтується на виділенні останнього, виявленні вірусної нуклеїнової кислоти за допомогою ПЛР або виявленні антигенів *EAV* імуногістохімічним дослідженням плацентарної та інших тканин плоду.

З метою виявлення антитіл застосовуються різні серологічні тести: реакція нейтралізації вірусу (РН); реакція зв'язування комплементу (РЗК); реакція непрямой імуофлуоресценції; імунодифузія в агаровому гелі; імуоферментний аналіз (*ELISA*). В лабораторній практиці здебільшого використовуються РН і ІФА (*ELISA*). РЗК не менш чутлива, ніж РН або ІФА, але вона може бути використана для діагностики недавньої інфекції. Також може бути додатково проведене гістологічне дослідження (Del Piero F., 2000; Sellon D.S., Long M.T., 2014).

**Диференційна діагностика.** Лабораторними методами досліджень необхідно виключити грип, ринопневмонію, інфекційну анемію, африканську чуму, хворобу Гета. Для *африканської чуми коней* характерна сезонність (висока захворюваність і летальність – у період інтенсивного нападу кровосисних комах). Клінічні ознаки – гарячка, набряки в ділянці голови й повік, серцева недостатність (гідроперикардит), ознаки набряку легень (гідроторакс). Гістологічно, набряк може бути пов'язаний із легким периваскулярним моноядерним інфільтратом, який може нагадувати ураження за артеріїту. Вірус локалізується в цитоплазмі ендотелію та макрофагів. На відміну від *ринопневмонії* вірус артеріїту є більш вірулентним, спричинює значне ураження внутрішніх органів і, можливо, загибель тварин. У разі гістологічного дослідження виявляють зміни дрібних артерій і вен. Ринопневмонія, як респіраторна інфекція, перебігає легко. Часто єдиною клінічною ознакою хвороби є масові аборти, які настають спонтанно на останній стадії жеребності. У клітинах легеневої тканини й печінки плодів виявляють внутрішньоядерні включення типу А Каудрі. Грип часто ускладнюється бактеріальними інфекціями, може виникати інтерстиціальна бронхопневмонія. Васкуліт за грипу не є характерною ознакою. Потрібно виключати гострий та підгострий перебіг *інфекційної анемії*, адже

гістологічно виявляють значні ураження, включно з гіперплазією клітин кісткового мозку, не рееструють васкуліту та враховують можливість виникнення гранулемозного менінгоенцефаломієліту. Вірус *хвороби Гета* спричинює в коней гарячку, риніти, набряки кінцівок, лімфопенію або моноцитоз, і має бути виключений вірусологічними методами.

В усіх випадках кінцеве виключення інших вірусних захворювань може бути проведене за допомогою ПЛР (Timoney P.J., McCollum W.H., 1987; Del Piero F., 2000).

**Лікування.** Інфіковані коні можуть хворіти в гострій чи хронічній формі, проте їм на зміну приходить латентна інфекція із персистуванням вірусу (зажиттєвим). Такі тварини стають небезпечними джерелами збудника інфекції. Для покращення загального стану тварин, під час гарячки, внутрішньом'язово вводять антибіотики широкого спектру дії (кефзол, левомікол, ветамокс), внутрішньовенно – хлористий кальцій, кофеїн, глюкозу, всередину – діуретичні препарати.

**Імунітет і вакцинопрофілактика.** Після перехворювання тварини набувають стійкого імунітету, що триває до 3 років. Проте такі тварини залишаються носіями вірусу (персистування).

Для імунопрофілактики нині виготовляють 2 вакцини, обидві виробляє компанія *Pfizer*. Жива модифікована *Arvac*® (*Pfizer Animal Health Inc.*, Екстон, Пенсільванія), має ліцензію на використання в США й Канаді. Є й інактивована вакцина *Artervac*® (*Pfizer Animal Health Inc.*, Кент, Великобританія) має ліцензію на використання у Великобританії, Ірландії, Франції, Угорщині та Данії. Атенуйована вакцина формує кращий імунітет. Інактивована вводиться тваринам декілька разів (Sellon D.S., Long M.T., 2014).

**Профілактика та заходи боротьби.** Забороняється ввозити в господарства підозрілих у захворюванні коней. Стежати, щоби не лише жеребці, а і всі коні, яких завозять у господарство, мали негативні результати досліджень сироваток крові на вірусний артеріїт, а господарства-постачальники (країни-постачальники) повинні мати ветеринарне свідоцтво, що підтверджує благополуччя щодо вірусного артеріїту.

Господарство оголошують неблагополучним, накладають *обмеження* за яких забороняють ввозити й перегрупувати коней, передавати одержану сперму в інші господарства.

Після встановлення діагнозу хворих коней тримають в ізоляторі. Щодобово проводять клінічний огляд та термометрію поголів'я. Підозрілих у захворюванні також ізолюють. Денники, де утримувалися хворі та підозрілі в захворюванні тварини, очищують і дезінфікують.

Трупи й абортвані плоди спалюють. Кобил, які абортували можна переводити в інші господарства не раніше, ніж через два місяці після ліквідації захворювання. Для дезінфекції застосовують хлоромісні розчини (розчин хлорного вапна, що містить не менше 2 % активного

хлору, 20 % суспензію свіжогашеного вапна), 4 % розчин натрію гідроксиду або формальдегіду).

За результатами досліджень позитивно реагуючих жеребців-плідників включають із парувальної кампанії в поточному сезоні. Для уточнення діагнозу проводять вірусологічні дослідження сперми від таких жеребців. Жеребців-плідників із діагнозом ВАК ізолюють і в порядку виключення можуть використовувати тільки для парування кобил з аналогічним діагнозом. Жеребців парувального віку, позитивно реагуючих на вірусний артеріїт, які не становлять племінної цінності, каструють.

Жеребців-плідників допускають до парування після отримання негативного вірусологічного дослідження їхньої сперми (ПЛР) і дворазового, з інтервалом 30 діб, негативного результату досліджень сироватки крові в РН або ІФА.

Обмеження з господарств знімають через 1 місяць після останнього випадку одужання чи аборту в кобил і проведення заключної дезінфекції.

## ВІСНА-МАЕДІ

Вісна-маеді (лат.: – *Ovine progressive pneumonia*; англ.: – *Visna-Maedi*; син.: прогресуюча пневмонія овець) – повільна хвороба овець і кіз, яка супроводжується наростаючим ураженням центральної нервової системи, суглобів і молочної залози (вісна) і пневмонією зі значною втраченою маси тіла, зі 100 % летальністю (маеді).

**Історична довідка.** Хвороба вперше описана в овець у 1915 році в Південній Америці і США. У період із 1935 до 1951 року в багатьох районах Ісландії спостерігалось захворювання, яке уражало ЦНС і зумовлювало паралічі й загибель овець. Хвороба отримала назву «вісна» (схуднення, виснаження). У 1939 році в Ісландії Гісласон виявив хронічну прогресуючу пневмонію в овець, подібну до раніше описаної в Америці, яку назвали «маеді» (що значить «задишка»). Згодом, у 50-х рр. XX ст. в Ісландії Сігурдсон (1954) встановив вірусну природу вісни й маеді шляхом зараження овець. Цей дослідник довів, що обидва захворювання спричинюються одним збудником, і розробив теорію повільних вірусних інфекцій овець. Збудник уперше виділений в Ісландії, згодом – у США. У XX ст. хвороба була широко розповсюджена в багатьох європейських країнах, Індії, США, Канаді. У колишньому СРСР захворювання отримало розповсюдження з 80-х рр. минулого століття, особливо серед овець романівської породи.

**Економічні збитки.** В багатьох країнах хвороба завдає вівчарству значних економічних збитків. В різних штатах Північної Америки серологічно виявляли до 70 % хворих тварин. В Ісландії в 40-х рр. XX ст. втрати

овець в неблагополучних господарствах становили 20–30 %. Хворобу було ліквідовано лише через 20 років, вимушеному забою піддали 650 тис овець.

**Характеристика збудника.** Збудник захворювання належить до РНК-вірусів родини *Retroviridae*, роду *Lentivirus*. Має розмір 90–120 нм, У своєму складі має фермент РНК-залежну ДНК-полімеразу (зворотна транскриптаза). Оболонка вірусу двошарова й містить фосфоліпіди.

Геном *MVV* має біля 8 400 нуклеотидів (*nts*) і складаються з трьох основних генів, загальних для всіх ретровірусів, відповідальних за реплікацію, таких як *gag*, *pol* та *env*, та декількох регуляторних генів.

Провірусна ДНК поєднується з повторними послідовностями, відомими, як тривалі термінальні повтори (ТТП), що містять промоторні елементи, які ініціюють транскрипцію ДНК14 та відіграють важливу роль у клітинному тропізмі та в патогенезі. Найбільшим є білок капсиду (*p25CA*), який стимулює напрацювання антитіл у господаря, для чого його використовують у методах імуоферментного аналізу (*ELISA*). Інші два білки матриці – *p16MA* та нуклеокапсида (*p14NC*). Ген *pol* кодує ферменти, які беруть участь у реплікації та інтеграції ДНК, а саме протеази (*PR*), *RT*, *dUTPase* та інтегрази (*IN*). Нарешті, *env* кодує такі два типи білків, вбудованих в оболонку: поверхневі (*gp135SU*) та трансмембранні (*gp46TM*) глікопротеїни. *SU* містить домени, які розпізнаються клітинними рецепторами для дозволу входу в клітину. Останній стимулює напрацювання антитіл і є також генетично змінним, тому модифікації *SU* визначають антигенну мінливість різних ізолятів. *TM*, що має здатність до злиття ліпідних мембран (й дозволяє злиття вірусної оболонки та мембрани клітини-господаря), є набагато більш постійним білком. З цієї причини він є гарним кандидатом для використання в методах ІФА, для визначення вірусів які циркулюють у різних географічних зонах (Gomez-Lucia E. et al., 2014; Agnarsdóttir G. et al., 2000; Franzdóttir S.R. et al., 2016).

Після потрапляння вірусу в клітину механізм реплікації є подібним до інших ретровірусів, інтегрування *dsDNA* в геном господаря спричинює довічну інфекцію. Вірусні білки та геномна РНК синтезуються з інтегрованої ДНК, з використанням ферментативних систем клітини-господаря. Нарешті, вірусна оболонка утворюється з ліпідної клітинної мембрани, у яку входять глікопротеїни *gp135SU* і *gp46TM*.

Вірус вісни-маєді вдається вирощувати в культурах клітин овець та інших тварин. ЦПД проявляється повільно й характеризується округленням клітин, утворенням гігантських синцитіїв і багатоядерних клітин. Штамам маєді властивий високий рівень тропізму до тканин легень овець, а штамам вісни – до нервової тканини.

Вірус нестійкий, інактивується за 56°C за 10 хв, чутливий до спиртів, фенолу, формаліну; стійкий до ультразвука й іонізуючого опромінення. Дезінфектанти в загальноприйнятих концентраціях легко інактивують збудник.

**Епізоотологічні відомості.** До вісни-маєді сприйнятливі вівці й у меншій мірі кози у віці старше 2 років. Хвороба перебігає у вигляді епізоотії з повільним розвитком і не має вираженої сезонності. Розповсюдженню захворювання в разі занесення інфекції в господарство сприяє тривалий інкубаційний період і концентрація овець у закритих приміщеннях.

Джерелами збудника інфекції є хворі вівці й вірусоносії. Вірус з організму хворих тварин виділяється із секретами й екскретами.

Від заражених вівцематок до ягнят вірус передається з молозивом і молоком. Вважають, що вірус може передаватися контактним і повітряно-крапельним шляхом, особливо в разі утримання тварин у закритих приміщеннях. Описаний трансплацентарний шлях передачі вірусу від матері до плоду. Симптоми хвороби з'являються після тривалого інкубаційного періоду, через 3–4 роки й більше. Провокують захворювання також стрес-фактори: окоти, переохолодження, голод.

Після експериментального назального зараження характерний більш короткий інкубаційний період – біля 2 років.

Захворюваність значно варіює. Летальність досягає 100 %. У неблагополучних господарствах загалом гине від захворювання 15–30 % овець.

**Патогенез.** У заражених овець протягом 2–3 тижнів після зараження відбувається вірусемія. У цей час вірус в організмі тварин локалізується в лейкоцитах (лімфоцитах), макрофагах. Згодом вірус із кров'ю потрапляє в лімфоїдні органи (кістковий мозок, лімфатичні вузли, селезінка), легені, судинні сплетення та інші органи, де зберігається до декількох років. Антитіла з'являються через декілька тижнів. Іноді вірус, незважаючи на високі титри антитіл, здатен перебувати в лімфоцитах крові протягом тривалого часу (протягом декількох років), останнє пояснюють антигенним дрейфом вірусу.

Незалежно від способу зараження основні місця локалізації вірусу – головний і спинний мозок, легені. Патогенетичний механізм полягає в проліферації й гіперплазії лімфоїдної й епітеліоїдної тканин за відсутності онкогенної дії, демієлінізація нейронів, імунодепресивній дії вірусу, утворенні імунних комплексів, пригніченні й ураженні ЦНС і імунної системи. Отже, унаслідок впливу вірусу на мієлінову оболонку й аутоімунних процесів взаємодії його з антитілами відбувається демієлінізація нейронів, що призводить до порушення в них провідності первинних імпульсів і виникненню нервово-паралітичного синдрому.

**Клінічні ознаки й перебіг.** Хворіють тварини старше 2–3 років (що пов'язано з тривалим інкубаційним періодом) незалежно від породи й пори року. Іноді клінічні симптоми не встигають розвинутися протягом усього життя тварини.

Інкубаційний період триває від 6 місяців до кількох років, у середньому 1,5–2 роки. За вісни він загалом коротший, ніж за маєді. Перебіг хвороби

тривалий (6–12 міс.), хронічний і має повільний розвиток. Захворювання проявляється в двох формах (симптомокомплексах) – Вісна й Маєді.

Вісна є невральною інфекцією. Клінічні ознаки прогресують вкрай повільно. Хвороба починається пригніченням, лякливістю, зміною ходи (ураження суглобів), маститами, відставанням від стада під час випасання, спостерігається нервозність, іноді обертальні рухи і сіпання губ, тремтіння голови. Тварина може гинути і до розвитку розгорнутих клінічних ознак захворювання. З розвитком клінічних ознак відзначаються схуднення і нервові явища – скрегіт зубами, тремтіння, зниження больової і тактильної чутливості; згодом ускладнюється пересування, порушується координація рухів, настають парези й паралічі, в основному, задніх кінцівок, розвивається кахексія, наприкінці хвороби можливий повний параліч (висхідний параліч). Розвиваються виснаження і іноді сліпота. Хвороба може тривати від декількох тижнів до декількох місяців. Усі хворі тварини гинуть.

Симптоми Маєді розвиваються повільно, перебіг також хронічний і тривалий. Клінічні ознаки виявляють лише в дорослих тварин у віці 3 років і старше. Відзначаються слабкість, зниження маси тіла, пригнічення. Основний симптом – повільно прогресуюча задишка. Спочатку дихання може бути нормальним у спокої і прискорюється під час навантаження. Згодом з'являється ротовий тип дихання, роздвоєна фаза видиху, сухий кашель, зазначають втрату вгодованості. Поступово виникає утруднене, поверхнєве дихання, наростає задишка, частота дихання в спокої досягає 80–120 на хвилину. Хворі тварини відстають від стада. Температура й пульс, як правило, у нормі. Іноді зазначають тремтіння губ або повік, викривлення шиї або нахил голови в один бік, кашель, витоки з носа. Поступово розвиваються парези задніх кінцівок. Вони переростають у паралічі, тварина не в змозі стояти без підтримки. Суягні вівці можуть абортувати або народжувати слабких ягнят. Клінічна стадія захворювання триває 3–8 місяців, за неблагоприємних умов утримання вона скорочується, за задовільних – збільшується. Усі захворілі тварини гинуть.

За природних умов у неблагополучних отарах виявляють змішаний перебіг вісна-маєді (Alshanbari FA. et al., 2014).

За повідомленнями Gomez-Lucia E. et al. (2018) існує чотири основні клінічні форми цього захворювання: респіраторна (прояв інтерстиціальної пневмонії); ураження молочної залози (зниження вироблення молока через субклінічний мастит); суглобова (кульгавість); нервова (хронічний негнійний менінгоенцефаломієліт).

**Патолого-анатомічні зміни.** Візуальних змін у разі загибелі від *вісни*, здебільшого, не спостерігають. Гістологічні зміни виявляють у ЦНС, вони є типовими для негнійного менінгоенцефаліту. Останні характеризуються інфільтрацією і проліферацією в головному і спинному мозку, демієлінізацією нейронів.



Найбільш характерною ознакою під час патолого-анатомічного розтину овець, загиблих від *маєді*, є рівномірне, дифузне збільшення легень в об'ємі й масі в 1,5–2 рази. Легені не спадаються, мають щільну каучукоподібну консистенцію, світлого брунатно-сірого кольору, тонуть у воді. Бронхіальні й середостенні лімфатичні вузли сильно збільшені.

Гістологічно спостерігають зміни, типові для хронічної інтерстиціальної пневмонії: потовщення міжальвеолярних перетинок унаслідок інфільтрації їх мононуклеарними клітинами, заповнення альвеол лімфоїдними клітинами, периваскулярну й перибронхіальну інфільтрацію мононуклеарними клітинами, гіперплазію гладких м'язів і збільшення кількості фіброзної тканини в міжальвеолярних перетинках.

**Діагностика** ґрунтується на аналізі епізоотологічних, клінічних даних, патолого-анатомічних змін і результатів лабораторних досліджень (із серологічним підтвердженням у РЗК, РДП, РН, ІФА, непряма імунофлуоресценція й наявність цитоморфологічних змін у легенях і центральній нервовій системі). Індикацію вірусу в матеріалі проводять із застосуванням ІФА та ПЛР.

У первинних культурах клітин овечого походження (тестикул, хоріоїдного сплетіння, нирок і легень ембріона вівці) вірус добре репродукується з утворенням ЦПД. Для персистентно-інфікованих культур клітин характерна їхня трансформація.

Діагноз вважається встановленим у разі: – виділення вірусу з патологічного матеріалу та його ідентифікації; – визначення нуклеїнової кислоти збудника в ПЛР (Alshanbari F.A. et al., 2014).

**Диференційна діагностика.** Хворобу слід диференціювати від *скрепі, ценурузу, хвороби Ауескі, лістеріозу, аденоматозу, туберкульозу, шотландського енцефаломієліту*.

У цьому зв'язку слід відмітити, що лабораторні тварини не хворіють на вісна-маєді. Практично на фоні вісни-маєді можуть перебігати вірусні, бактеріальні або інвазійні хвороби, останні й надають своїх специфічних синдромів основному захворюванню. Цей чинник слід враховувати за клінічної й лабораторної діагностики вісни-маєді.

**Імунітет, специфічна профілактика.** У разі інфікування тварини в крові з'являються антитіла, проте імунітет не формується. Специфічна профілактика не розроблена.

Не так давно дослідниками було показано певну породну стійкість у овець до вісни-маєді й інших лентівірусів. Вчені вважають що саме цей напрямок може забезпечити викорінення інфекції на рівні стад (Heaton M.P. et al., 2012, 2013; Alshanbari F.A. et al., 2014).

**Лікування.** Неєфективне.

**Профілактика й заходи боротьби.** Профілактика й боротьба з повільними інфекціями овець утруднені із-за тривалого інкубаційного

періоду, наявності прихованих джерел збудника інфекції, відсутності засобів лікування і специфічної профілактики.

Провідні заходи пов'язані з попередженням занесення збудника інфікованими вівцями з неблагополучних господарств.

Для попередження розповсюдження захворювання в неблагополучних господарствах запроваджують *обмеження*. Забороняють продаж, експорт, виставки, випасання на загальних пасовищах і виключають будь-які контакти тварин із цих господарств із вівцями з благополучних господарств. Рекомендується тимчасово відмовитися від купівлі овець і баранів-плідників.

У неблагополучному господарстві проводять серологічні дослідження з інтервалом 6 місяців, забій серопозитивних тварин і забій овець із клінічними ознаками хвороби. Ягнят ізолюють від інфікованих вівцематок одразу після окоту й переводять на годівлю молоком і молозивом від корів. Стадо може бути оздоровлене шляхом вибракування серопозитивних тварин (результати серологічних досліджень), або повною заміною поголів'я, якщо уражено понад 30 % тварин стада. Господарство, у цьому разі, оголошують благополучним після забою всіх тварин і заміни їх новим здоровим поголів'ям із проведенням заключної дезінфекції.

Кодекс наземних тварин МЄБ надає такі рекомендації з імпорту племінних овець і кіз. Ветеринарні органи імпортуючої країни повинні вимагати пред'явлення міжнародного ветеринарного сертифікату, який підтверджує, що: 1) тварини в день відправлення не мають клінічних ознак вісни-маєді; 2) тварини старші одного року піддавалися діагностичному дослідженню на вісна-маєді протягом 30 днів перед відправленням, з отриманням негативного результату; 3) вісна-маєді не діагностувалася клінічно й серологічно в овець і кіз у стадах походження протягом останніх 3 років, а вівці або кози зі стада з більш низьким статусом благополуччя в ці стада протягом вказаного періоду не вводились.

## ГАРЯЧКА ДОЛИНИ РІФТ

Гарячка долини Ріфт (син.: гарячка Ріфт-Валлі; ензоотичний гепатит ВРХ; лат.: *Febris Rift-Vallee*) – інфекційне вірусне трансмісивне, з зоонозним потенціалом захворювання овець, кіз, ВРХ, що має трансмісивний вектор і характеризується гарячкою, некротичним гепатитом, гастроентеритом, геморагічним діатезом, високою смертністю телят і ягнят, а в дорослих тварин хвороба проявляється абортами.

Належить до групи захворювань, які регулюються Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 р. на національному й регіональному рівнях.

**Історична довідка.** Уперше вірус виявлено в 1900-х роках під час дослідження епідемії серед овець на одній із ферм Кенії у Великій рифтовій долині. Вірусну природу хвороби вперше довели в 1931 році Добней і Гудзон (Daubney, Hudson). Вони виділили збудник від хворих ягнят, встановили його здатність проходити через бактеріальні фільтри Шамберлана і відтворили хворобу на вівцях і телятах. Лікар Гарнхем (Garnham, 1931), який працював із ними відтворив хворобу на добровольцях, заразив їх вірусомісним фільтратом, і довів її зоонозний характер. З часу виділення збудника епідемії та епізоотії цього захворювання реєструвалися в Африці на південь від Сахари й у Північній Африці. У 1997 – 1998 рр. був зареєстрований великий спалах у Кенії, Сомалі й Танзанії, а у 2000 році спалахи в Саудівській Аравії і Йемени. Згадані спалахи стали першими підтвердженими випадками хвороби за межами Африканського континенту. Крім того, хворобу реєстрували в Уганді, Єгипті, ПАР, Нігері, Мавританії, Судані, Сомалі, Анголі, Мозамбіку, Афганістані, Туреччині, Португалії. У спеціальній літературі були повідомлення про лабораторне зараження людей у Японії, США, країнах Європи. У 2007 році МЕБ віднесло це захворювання до особливо небезпечних та економічно значущих хвороб, які мають тенденцію до транскордонного розповсюдження (Бакулов І. А., Вологіна І. В., 2008; Pepin M. et al., 2010).

**Характеристика збудника.** Збудник РНК-вмісний, належить до родини *Bunyaviridae* роду *Phlebovirus* вид *Rift Valley fever phlebovirus*.

Віріони збудника здебільшого сферичні, розміром 90–110 нм, мають ліпідну оболонку й поверхневі глікопротеїни (морфологічно – біля 350 шипиків). Рибонуклеотид має спіральну форму; геном представлений 3 молекулами односпіральної мінус-РНК, позначеними як *L*-, *M*- і *S*-сегменти, які містять 5 генів. Віріон складається із 4 структурних білків – 2 зовнішніх глікопротеїнів (*G*-1 і *G*-2), які кодуються сегментом *M*, нуклеокапсидного протеїна (*N*), який кодується сегментом *S*, і транскриптазної полімерази, яка кодується сегментом *L*. Описано також 3 функціональних неструктурних білка віріону цього збудника – *NSs*, *NSm1* і *NSm2*, які кодуються сегментами *S* (*NSs*) і *M* геному вірусу (van Regenmortel et al., 2000; Bouloy M., Flick R., 2009; Pepin M. et al., 2010).

Підтримувати вірус вдається в організмі 1–3-денних мишенят. Термін загибелі мишей і накопичення в органах прямо залежить від дози зараження. Вірус можна культивувати на 2–3-денних курячих ембріонах (метод зараження – у жовтковий мішок). Збудник добре культивується на первинно-трипсинізованих і перещеплюваних культурах клітин: фібробластів курячих ембріонів, нирок ягнят, кіз, мавп, хом'яків, тестикулярній тканині ягнят, клітинах саркоми шурів і мишей. Вірус проявляє цитопатогенні властивості. Вірус титрують на мишенятах-сисунах 1–3-денного віку, за церебрального методу зараження, титр інфекційності становить у межах 1,5–2,0 lg ЛД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>.

Збудник має гемаглютинабельні властивості.

Антигенних варіантів серед ізолятів і штамів вірусу не описано.

Кисле й лужне середовище згубно діє на вірус. Оптимальним є  $pH$  – 6,9–7,0. Ефір, хлороформ, дезоксихолат натрію швидко інактивують вірус. Збудник чутливий до фотодинамічного впливу. Формальдегід, їдкий натр, фенол, хлоровмісні препарати інактивують вірус за декілька хвилин (*Rift valley fever*. URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), 2015)..

**Епізоотологічні та епідеміологічні відомості.** Епізоотії цього захворювання здебільшого виникали в Африці. Збитки склалися переважно внаслідок масової загибелі овець, ягнят, телят і зниження продуктивності ВРХ. Спалахи захворювання серед тварин, як правило, призводили до зараження людей (LaBeaud A.D. et al., 2008).

Раніше хворобу реєстрували переважно на сході й півдні Африки, згодом на сході й півдні цього континенту, потім на північному сході, далі захворювання зареєстрували в азійських країнах, Синаї, на заході Аравійського півострова (Wikly Epidemiol, 2000). Наприкінці 80-х рр. минулого сторіччя пройшло повідомлення про спалахи хвороби в Афганістані (Маркин В.А. и др., 2012). Неблагополучними стали також Туреччина (1987) і Португалія (1993) (Книзе А. В. и др., 2003). Упродовж останніх 14 років хвороба реєструвалася переважно на Африканському континенті. Неблагополучними були: Ботсвана (2010, 2014, 2017), Камерун (2009), Комори (2011 – 2018), Демократична республіка Конго (2006, 2008 – 2014, 2016), Ефіопія (2006), Гамбія (2018), Гана (2018), Гвінея (2005 – 2006), Кенія (2005 – 2007, 2018 – 2019), Мадагаскар (2005 – 2009), Малаві (2005 – 2012), Мавританія (2006 – 2008, 2010 – 2013, 2015 – 2018), Мозамбік (2017 – 2018), Нігер (2015 – 2016), Нігерія (2017 – 2019), Руанда (2012 – 2014, 2016 – 2018), ПАР (2008 – 2011, 2018), Судан (2007 – 2008), Свазіленд (2008), Танзанія (2007, 2011), Уганда (2007, 2016 – 2018), Ємен (2005 – 2007), Зімбабве (2009 – 2010).

Нині збудник цього захворювання з усіх арбовірусів має найбільші патогенні характеристики (*Rift valley fever*. URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), 2015).

Хвороба сезонна. У дощовий період кількість хворих тварин збільшується. Переносниками захворювання є 6 видів комарів роду *Eretmapoides* і 3 види *Aedes*. Вони ж поряд із тваринами-носіями вірусу є резервуарами вірусу в природних умовах.

За природних умов до вірусу сприйнятливі вівці, кози, велика рогата худоба, буйволи, верблюди, щурі, миші, тхори, ласки, мавпи й люди.

Більшість випадків інфікування людей відбувається внаслідок прямих або непрямих контактів із кров'ю або органами інфікованих тварин. Вірус може передаватися людині під час маніпуляцій із тканинами тварин під час їхнього забою або розбирання туші, наданні допомоги тваринам під час пологів, проведення ветеринарних маніпуляцій або утилізації трупів і ембріонів. Тому, люди, які займаються певними видами діяльності, такі як пастухи, фермери, працівники боєн і ветерина-

ри, піддаються підвищеному ризику інфікування. Вірус інфікує людину контактним шляхом, наприклад, під час нанесення рани контамінованим вірусом ножем, або в разі контакту з ушкодженою шкірою, чи вдихання аерозолів, які утворюються під час забою інфікованих тварин. Аерозольний шлях передачі призводить також до інфікування працівників лабораторій. Тварини й люди можуть заражатися під час споживання сирого молока від тварин-вірусоносіїв. Інфікування людей і тварин здебільшого відбувається унаслідок укусів комарів.

Вірус цього захворювання здатен інфікувати багато видів тварин, призводячи до розвитку тяжких захворювань серед домашніх тварин, включно із великою рогатою худобою, вівцями, верблюдами й козами. Вівці є найбільш чутливими до цього вірусу. Вік тварини також виявився важливим чинником, який визначає чутливість тварин і тяжкість прояву форм хвороби: понад 90 % інфікованих збудником ягнят гине, тоді як смертність серед дорослих овець іноді не перевищує 10 %. Показник абортів серед суягних інфікованих овець сягає майже 100 %. Початком прояву спалаху цього захворювання серед тварин часто є хвиля незрозумілих за етіологією абортів серед худоби, що і є сигналом початку епізоотичного спалаху.

Вірус виявляють у комарів *Culex pipiens*, *Eretmapodites chrysogaster*, *Aedes cabbalus*, *Aedes circumluteolus*, *Culex theiler*. Можлива також передача вірусу гарячки Ріфт-Валлі гематофагами (мухами, які харчуються кров'ю). У різних регіонах основними переносниками можуть бути різні види колючих комах. До того ж, різні види відіграють неоднакову роль у підтриманні й передачі вірусу.

Резервувати вірус можуть і тварини. Механізми персистування вірусу здебільшого залишаються не відомими. Серед тварин цей вірус розповсюджується, головним чином, через укуси інфікованих комарів, здебільшого, виду *Aedes*, які можуть отримувати вірус від інфікованих тварин, харчуючись їхньою кров'ю. Саміці комарів здатні також передавати вірус безпосередньо своїм нащадкам через яйця, які вони відкладають. З яєць виходять нові покоління інфікованих комарів. Частково цим пояснюється безперервна присутність вірусу в ензоотичних вогнищах (яйця цих комарів можуть зберігати свою життєздатність у сухих умовах протягом декількох років). У періоди випадіння значних опадів, місця де відкладені яйця, часто виявляються затопленими, що сприяє виходу з яєць комарів і швидкому росту їхньої чисельності, а це, у свою чергу, призводить до розповсюдження вірусу серед тварин, кров'ю яких вони харчуються (Rift valley fever virus, 2015).

Існує також потенційна можливість розповсюдження епізоотій і пов'язаних із ними епідемій серед людей у регіони, раніше не охоплені захворюванням. Особливу турботу викликають випадки завезення тварин-носіїв вірусу в регіони, де розповсюджені колючі вектори-переносники. Коли неінфіковані комарі виду *Aedes* та інших видів харчуються кров'ю

інфікованих тварин, незначний спалах може значно поширити свої межі шляхом передачі вірусу іншим тваринам, кров'ю яких харчуються комарі.

Цією хворобою, крім овець, кіз, ВРХ регулярно хворіють верблюди в країнах Східної Африки та Єгипті. Дорослі верблюди можуть бути носіями збудника, проте клінічних проявів захворювання не спостерігається (Nabeth et al., 2001). Із цим захворюванням дослідники пов'язують аборт в цих видів тварин і ранню смерть (OIE, 2008). Захворювання у верблюдів виникало в Єгипті в 1977 р., у Мавританії в 1998 році (Nabeth et al., 2001), на Аравійському півострові у 2000 році (Abdo-Salem et al., 2006). Крім того, захворювання знову з'явилося в Кенії в період 2006 – 2007 рр. (Bird et al., 2008). Хворіли верблюди, вівці, кози й люди, і знову ж таки, аборт у верблюдів був єдиною клінічною ознакою.

У 2010 році відбувся спалах хвороби в північній Мавританії, що супроводжувався масовими абортами в дрібних жуйних і верблюдів (*Camelus dromedarius*) (El Mamy et al., 2014). Було зареєстровано 63 клінічних випадки в людей, у тому числі 13 смертей. У стадах верблюдів, серологічна поширеність становила 27,5–38,5 %, і вперше з клінічних ознак, крім випадків абортів було зареєстровано геморагічну септицемію й сильний дихальний дистрес. Філогенетичний аналіз геному показав наявність спільного предка в штама з Мавританії 2010 року та штамів виділених із Зімбабве, Кенії, Південної Африки, Уганди тощо. Усі вони мали високу спорідненість із мавританськими штамами 1987 року.

До 1977 року хворобу реєстрували в Африці на південь від Сахари (переважно Кенія й ПАР), згодом її було виявлено в Єгипті, де під час першого спалаху захворіло 18 тис людей. Проведений пізніше серологічний аналіз проб від населення дозволив оцінити кількість перехворілих у 1,5–2 млн людей (Маркин В. А., 2015). Поява збудника на території Синайського півострова була неочікуваною, адже він подолав відстань у 3000 км через гори й пустелі (ймовірно внаслідок перенесення вітром інфікованих комарів; ймовірно завдяки верблюдам або вівцям, які можуть резервувати збудника (персистування вірусу); контамінованих продуктів харчування (м'ясо, молоко). Під час спалахів у Туреччині (1987) та Португалії (1993) ураженими були лише вівці (Книзе А. В. і др., 2003). Наприкінці 80-х рр. хворобу виявлено на Мадагаскарі, у 2000 році в Саудовській Аравії та Йємені, де під час першого епідемічного спалаху захворіли біля 1000 людей (Wikly Epidemiol. Res., 2000).

В Африці хвороба нині розповсюджена практично на всіх територіях (за винятком пустель і високогірних місцевостей). Гарячка долини Ріфт займає територію від 30° південної до 31° північної широти. Ендеміки захворювання сформовані в різних кліматичних зонах – від екваторіальної до сухих субтропіків. Вірус ГДР – це типовий комариний арбовірус. Збудник у природних умовах виділяють у вогнищах від таких членистоногих як комарі родів *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Erethmapodites*,

мокреців роду *Culicoides*, москітів роду *Phlebotomus*, навіть є повідомлення про виділення збудника від кліщів (*Ambliomma variegatum*), бліх і постільних клопів (Маркин В.А., 2015). Ймовірно, що не всі з перерахованих членистоногих є епідемічно значущими переносниками збудника або його природними господарями в міжепізоотичні періоди. Частина із них є випадковими в цьому списку, вони не здатні до біологічного збереження вірусу, і лише за певних умов здатні до механічної його передачі, що не має будь-якого значення для циркуляції збудника. Навіть факт виділення вірусу від членистоногих не є достатнім для визнання їх епідемічно значущими в трансмісії вірусу. Природними господарями вірусу в епізоотичний період є численні види комарів різних родів. У міжепізоотичні періоди вірус зберігається у вогнищах ще й завдяки трансваріальній передачі серед комарів роду *Aedes*. Проміжними господарями вірусу, як уже зазначалось, виступають різні види тварин, які резервують вірус (персистування вірусу). Південно-африканські дослідники виявили антитіла до цього збудника у 15 % щурів *Aethomys namaquensis*, яких виловили в Капській провінції ПАР. Після експериментального зараження в цього виду гризунів розвивалася тривала вірусемія, без прояву клінічних ознак. Останній аргумент може бути достатнім для того, щоби вважати цих тварин латентно інфікованими з можливістю персистування вірусу (Rift valley fever, 2015).

До виникнення й розвитку зоонозів найбільше стосують комарі родів *Aedes* і *Erethmapodites*. Для виявлення видів переносників, які харчуються на людях, диких і свійських тваринах, у Єгипті у вогнищі цієї хвороби досліджувалося розповсюдження й характер харчування комарів – можливих переносників вірусу. *C. pipiens* виявився найбільш антропофільним видом. *Ae. caspius* харчувалися переважно на людях, ВРХ і ДРХ, конях; *C. antennatus* і *C. perexiguus* – здебільшого на ВРХ і ДРХ. На підставі, отриманих авторами даних було зроблено висновок про те, що *C. pipiens*, ймовірно, є основними переносниками вірусу серед людей, а решта вказаних видів можуть бути переносниками збудника від домашніх тварин людям (Gad A. M. Et al., 1999).

В останні роки цей вірус еволюціонував від мало- до високопатогенного для людей. Він спричинює тяжке, з геморагічним синдромом, захворювання, практично зрівнявшись у цьому відношенні з збудниками тяжких за наслідками гарячок Марбург, Ебола, Ласа. Відбувається постійна і швидка еволюція патогенності вірусу для людини в бік різкого посилення в симптомокомплексі захворювання геморагічного й менингоенцефалітного компонента, з наростанням рівнів летальності (від 0 до 30 %) і захворюваності (до 25,5 %), що загалом характеризує суттєве зростання епідеміологічної й соціальної значущості цієї інфекції. Посилення патогенності збудника для людини зазначають не лише в нових зоогеографічних регіонах, але й у традиційних ареалах (ПАР, Кенія). До-



слідження властивостей нових ізолятів збудника також виявили їхню підвищену вірулентність для дрібних лабораторних тварин, зміну антигенних характеристик та інших властивостей (van Regenmortel M.H.V. et al., 2000). До цього потрібно додати, що патогенність збудника для сільськогосподарських тварин залишилася на попередніх рівнях (WHO, Geneva, 1983; M.H.V. van Regenmortel et al., 2000.).

**Патогенез.** Після потрапляння до організму вірус розмножується в регіонарних лімфатичних вузлах, а згодом із кров'ю потрапляє в клітини-мішені, якими є переважно гепатоцити і клітини Купфера. Вірус легко проникає через гематоенцефалітний бар'єр і уражає нейрони і глію. Пряма цитолітична дія призводить до розвитку некрозів у печінці (в людей на 2–3 тиждень розвиваються менінгоенцефаліти й ретиніти, які мають аутоімунний характер) (Rift valley fever, 2015). У патогенезі хвороби особливу роль відіграють усі 3 неструктурних протеїни –  $NSs$ ,  $NSm_1$  і  $NSm_2$ , причому провідним чинником вірулентності вважають перший із них. В інфікованій клітині протеїн  $NSs$  інгібує функцію клітинного білка  $SAP_{30}$ , який відповідає за діяльність клітинного чинника транскрипції ( $YY_1$ ). Останній регулює експресію багатьох клітинних генів, у тому числі гена інтерферону. Загалом вірус цієї хвороби через експресований багатофункціональний протеїн  $NSs$  подавляє активність системи інтерферону господаря, а також захисних систем  $CBP$  (*cyclicAMPbindingprotein* – циклічний аденозинмонофосфат, який зв'яже білок, що є транскрипційним коактиватором, і бере участь у прямому ацетилюванні нуклеосомних гістонів) (Le May N. et al., 2008). Нині доведене функціональне значення неструктурних протеїнів  $NSm_1$  і  $NSm_2$  – виражену вірусіндуковану антиапоптозну функцію (Won S. et al., 2007). Отже, збудник реалізує унікальну здатність уникнення проти-вірусного впливу зараженого ним організму, чим і пояснюється його висока вірулентність щодо багатьох видів тварин і людини.

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання у тварин і людей.** Інкубаційний період становить 24–72 год. Хвороба перебігає гостро, надгостро й підгостро. Найбільш тяжко й гостро вона перебігає в молодняка й нових завезених у неблагополучну місцевість тварин. Ягнята й козенята (90–100 %) гинуть через 1–2 доби після появи перших симптомів хвороби, летальність дорослих овець і кіз становить не більше 50 %. Видимі слизові оболонки бліді, реєструють слизово-гнійні витоки з носа, задішку, серцеву слабкість, діарею з домішкою крові.

Підгострий перебіг здебільшого буває в старих овець, кіз і телят; летальність не перевищує 20 %. З розвитком гарячки тварини слабнуть, втрачають апетит, разом із порушеннями гемодинаміки з'являються кров'янисті виділення з носа, суягні та кітні тварини абортують.

Велика рогата худоба, буйволи, верблюди здебільшого переносять хворобу безсимптомно, однак ураження стада часто супроводжується

масовими абортами; характерними є сильна слинотеча, дизгалактія, нечасто кривавий пронос.

Тяжкість захворювання у тварин і людей значно варіює: від легких форм перебігу до тяжких із певним відсотком летальності.

У людей хвороба може розвиватися без будь-яких симптомів, або може проявлятися легка форма, яку характеризує гарячковий синдром із раптовим настанням грипоподібної гарячки, м'язового болю, болю в суглобах і головного болю.

Для типової клінічної картини гарячки Ріфт-Валлі в людей характерні два ступеня тяжкості перебігу (легкий і тяжкий). Легкий ступінь проявляється нездужанням, гарячкою, болем у кінцівках і тулубі, фотофобією, набряканням обличчя. Присутні два температурні підйоми (первинне триває 2–3 доби, за ним йде ремісія і повторне підвищення). За тяжкої форми перебігу хвороба може проявлятися декількома синдромами: ураження очей (у 0,5–2 % пацієнтів); менінгоенцефаліту (менше ніж у 1 %); геморагічна форма (менше ніж у 1 %). Геморагічна форма є найбільш небезпечною й за запізнілого або неправильного лікування може гинути до 50 % захворілих людей. Уражується печінка, виникає жовтяниця, блювота кров'яниста, кров у фекаліях, червоні висипання на шкірі, кровотечі з носа, ясен тощо. Смерть настає на 3–6 добу після появи симптомів. Загальний коефіцієнт летальності за всіх форм біля 1 % (Rift valley fever. URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), 2015).

**Патолого-анатомічні зміни** у ягнят і козенят є постійними й характеризуються збільшенням печінки й некротичними явищами в ній. На початку захворювання під печінковою капсулою виявляють численні крововиливи, а на її поверхні поодинокі, сіруваті, некротичні вогнища біля 1 мм у діаметрі, розмір і кількість яких згодом швидко зростає. З розвитком захворювання некротичні ділянки можуть зливатися, після чого печінка набуває сіро-білого кольору.

У разі гострого перебігу захворювання нечасто спостерігаються геморагії на слизовій оболонці всього шлунково-кишкового тракту, а також численні крововиливи в селезінці, нирках, лімфатичних вузлах, сім'яниках і серцевому м'язі. В овець і великої рогатої худоби патолого-анатомічні зміни згладжені або відсутні.

Під час гістологічного дослідження виявляють фокуси дегенеративних клітин печінки з інфільтрацією багатоядерними лейкоцитами й гістіоцитами, зміненими багатоядерними лейкоцитами й гістіоцитами. Здебільшого в новороджених ягнят виявляють зміни в печінці: первинні вогнища некрозу (100 %), загальний некроз (81 %), мінералізацію (62 %), внутрішньоядерні включення (49 %) (Естредей та ін., 1962).

**Діагностика.** Під час постановки попереднього діагнозу враховують характерні епізоотологічні, клінічні відомості – належність до певних територій і сезонність, масову загибель ягнят і козенят з ознаками ге-

морагічного гастроентериту, аборти в овець і корів; патолого-анатомічні дані – некротичні зміни в печінці й геморагічний гастроентерит.

Кінцевий діагноз під час гострого перебігу хвороби можна поставити за допомогою різних лабораторних методів. Серологічні тести, такі як стандартний твердофазний імуоферментний аналіз (ІФА), можуть підтвердити наявність специфічних антитіл. Сам вірус може бути виявлений у крові на ранній стадії хвороби, або в тканинах, відібраних після смерті, за допомогою різних методик, включно з репродукцією вірусу (в клітинних культурах або зараженням 1–3-денних мишенят кров'ю або суспензією печінки загиблих ягнят), індикацію вірусу можна провести в РІФ, ІФА і ПЛР.

**Диференційна діагностика.** Необхідно виключити *сальмонельоз*, *хворобу Найроби*, *хворобу Вессельсбронна* й *інфекційну катаральну гарячку овець* (синій язик) із застосуванням бактеріологічних і вірусологічних методів (Rift valley fever. URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), 2015).

**Імунітет і специфічна профілактика.** Природно перехворілі тварини набувають стійкого і тривалого імунітету. У сироватці крові тварин утворюються вірусонейтралізуючі, комплементозв'язувальні та преципітувальні антитіла у високих титрах.

Першим ветеринарним препаратом для специфічної профілактики хвороби була жива вакцина *Smithburn*, отримана декілька десятків років тому зі штаму *Entebbe* внаслідок 82 інтрацеребральних пасажів через мишей-сисунів і курячі ембріони. Вакцину й нині застосовують для імунізації худоби, однак її щеплення приводить до абортів (8,2 %) у вагітних тварин, тератогенних ушкоджень (28 %) у новонароджених. Формолвакцина на основі вищезазначеного штаму малоефективна (WHO, EMRO Technical Publication, 1983.).

У медичній практиці для профілактики хвороби використовують препарат *TSI-GSD-200*, розроблений у США. Вакцина призначена для захисту населення із високим ризиком зараження. Імунізація багаторазова, значними дозами. Існує також вакцина *MP-12* отримана мутагенезом на основі єгипетського штаму *ZH548* (Morris J.C., Pe C.J., 2003).

Отже, спалахи захворювання серед тварин можна попередити за допомогою програм вакцинації тварин. Для застосування у ветеринарії розроблені вакцини як на основі модифікованих живих ослаблених вірусів, так і інактивовані препарати. Для напрацювання тривалого імунітету необхідна лише одна доза живої вакцини. Однак живі модифіковані препарати можуть спровокувати аборти у вагітних тварин. Інактивовані препарати не призводять до таких побічних ефектів, але для забезпечення захисту необхідне неодноразове введення декількох доз, що часто є проблематичним в ендемічних районах. Для попередження спалахів імунізацію тварин потрібно проводити заздалегідь. У разі виникнення захворювання вакцинацію проводити не можна, адже в цьому разі тварини в інкубаційному періоді захворювання починають масово хворіти.

Під час вимушеної вакцинації працівники ветеринарної медицини можуть переносити вірус від уже заражених тварин до здорових.

**Профілактика й заходи боротьби.** Обмеження або заборона руху худоби можуть бути ефективними заходами для сповільнення розповсюдження вірусу з інфікованих у неінфіковані райони.

У зв'язку з тим, що спалахам захворювання серед тварин передують випадки захворювання людей, для раннього повідомлення служб ветеринарної медицини й органів охорони здоров'я важливе значення буде мати створення системи активного ветеринарного нагляду для виявлення нових випадків хвороби.

Найбільш значущим чинником ризику інфікування цим вірусом під час спалаху захворювання є тісні контакти з тваринами, особливо з рідними організму, як безпосередньо, так і через аерозолі. У разі відсутності спеціального лікування та ефективної вакцини для людей, підвищення обізнаності про чинники ризику інфікування вірусом поряд із застосуванням ефективного індивідуального захисту для попередження укусів комарів є єдиними способами зниження захворюваності і смертності серед людей.

Медико-санітарні інформаційні повідомлення, спрямовані на зниження ризику, необхідно фокусувати увагу на таких аспектах: – зниження ризику передачі інфекції від тварини людині внаслідок небезпечної практики тваринництва або забою тварин. Необхідно одягати рукавички та інші елементи захисного спецодягу й бути обережними під час роботи з хворими тваринами або їхніми тканинами, а також під час забою худоби на м'ясо. Важливим є зниження ризику передачі інфекції від тварини людині із-за небезпечного споживання свіжої крові, сирого молока або тканин тварини. У районах, де реєструються епізодії, усі продукти тваринного походження (кров, м'ясо й молоко) перед споживанням у їжу необхідно піддавати ретельній тепловій обробці.

Важливість захисту від укусів комарів на рівні окремих людей і соціальних груп, які повинні використовувати просочені інсектицидом протимоскітні сітки, і, за наявності, індивідуальні репеленти, носити світлий одяг (рубашки з довгими рукавами і штани), а також уникати роботи просто неба в пікові сезони активності комарів, які є переносниками інфекції.

Інші способи контролю за розповсюдженням хвороби включають боротьбу з переносниками інфекції й захист від укусів. Проведення протилялечкових обробок у місцях розмноження комарів є найбільш ефективною формою боротьби з переносниками інфекції за умови, що такі місця можна чітко визначити, а їхні розміри здебільшого обмежені. Саме тоді у періоди повеней, коли кількість і розміри місць розмноження, як правило, значно зростають, протилялечкова обробка є недоцільною.

Завдяки прогнозуванню кліматичних умов, які часто пов'язані зі зростаючим ризиком спалахів захворювання, можна більш ефективно профілакувати й боротись із цим захворюванням. В Африці, Саудовській

Аравії та Йемені спалахи захворювання тісно пов'язані з періодами випадіння опадів вище середнього рівня. Реакція рослинності на підвищення рівнів випадіння опадів легко піддається кількісній оцінці й моніторингу на основі візуальної інформації, отриманій за допомогою супутникових технологій дистанційного зондування. Крім того, спалахи захворювання в Східній Африці тісно пов'язані зі значними опадами, які випадають у теплу фазу кліматичного явища Ель / Нін'яо / Південне коливання (ENSO).

Ці відкриття дозволяють з успіхом розвивати моделі прогнозування й системи раннього оповіщення щодо цього захворювання з використанням супутникових фотографій і даних прогноз/клімат. Системи раннього оповіщення, подібні цим, можна використовувати для виявлення випадків захворювання тварин на ранніх стадіях спалахів хвороби, що дозволяє відповідним органам застосовувати заходи для попередження епідемій та епізоотій, які насуваються. У рамках Міжнародних медико-санітарних правил (2005) прогнозування й раннє виявлення спалахів хвороби поряд із всебічною оцінкою ризиків їхнього розповсюдження в нові райони мають вирішальне значення для прийняття ефективних і своєчасних заходів контролю.

Під час епізоотій проводять заходи зі зниження щільності популяції переносників збудника. З цією метою застосовують інсектициди на всій території епізоотичної зони й насамперед у приміщеннях для худоби. У міжепізоотичний період проводять меліоративні роботи, суворо контролюють переміщення тварин із зон, де переважно реєструють це захворювання в дощові роки, особливо під час імпортування останніх, постійно обстежують тварин у загрозливих зонах. Після підтвердження діагнозу в раніше благополучних зонах тварин знищують. Проводять ретельне очищення й дезінфекцію, інші ветеринарно-санітарні заходи (Rift valley fever. URL: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), 2015).

## ГАРЯЧКА ЗАХІДНОГО НІЛУ

Гарячка Західного Нілу (лат.: *Encephalitis Nili occidentalis*; англ.: *West Nile virus*; син.: качина гарячка, антигенний комплекс японського енцефаліту) – гостра гарячка, провідним вектором якої є комарі роду *Culex pipiens*, характеризується серозним запаленням мозкових оболонок (не часто, менінгоенцефалітом) (у коней і людей), системним ураженням слизових оболонок, лімфаденопатією і, не часто, висипаннями (в людей).

**Історична довідка.** Дослідники зазначають, що захворювання є доволі «старим». За однією з версій, саме ця хвороба стала причиною смерті Олександра Македонського. Уперше вірус гарячки Західного Нілу було виявлено К. Smithburn зі співавт. у крові хворої жінки в 1937 році в Уганді під час масового обстеження населення на носійство вірусу жовтої га-

рячки й за місцем його виявлення збудник отримав однойменну назву «Західний Ніл». Поступово (приблизно до 70-х рр. минулого століття) у населення Уганди й екваторіальної Африки утворився імунітет до захворювання, однак, до цього часу вірус уже перекинувся на інші регіони. Згодом з'явилися повідомлення про широке розповсюдження захворювання в інші країни тропічної Африки й Азії. Найбільш серйозний спалах цього захворювання в Європі, було зафіксовано в 1996–1997 рр. в Румунії. Тоді захворіло біля 5000 людей і загинуло 17. На американському континенті перший випадок захворювання було зареєстровано в Нью-Йорку в 1999 році, у цьому ж році лише у США від захворювання загинуло 200 людей (Dupuis A.P. et al., 2003; Hubalek Z., Halouzka J., 1999; Komar N., 2000; Le Guenno B. et al., 1996; McIntosh B.M. et al., 1969; Monath T.P., Heinz F.X., 1996).

**Характеристика збудника.** Збудник належить до роду *Flavivirus* родини *Flaviviridae*. Структуру вірусу було вивчено із застосуванням криоелектронної мікроскопії в 2003 році. Дослідження показали, що віріон має форму сферичного ікосаедра розміром 50 нм, має ліпідну оболонку, яка оточує нуклеокапсид. Останній складається з білків капсида, пов'язаних із РНК геномом. Геном вірусу ГЗН – позитивна односпірально РНК довжиною в 11000 нуклеотидів, складається з короткого 5'-некодуючого регіона, однієї довгої рамки зчитування, яка містить більше 10000 нуклеотидів, і 3'-некодуючого регіона варіабельної довжини. Відкрита рамка зчитування з 3400 амінокислот кодує три структурних білка в 5'-кінці, які складають частки віріону – капсид (*C*), передмембранні (*prM*) й оболонкові (*E*) білки, з наступними сімома неструктурними (*NS*) білками (*NS1*, *NS2A*, *NS2B*, *NS3*, *NS4A*, *NS4B*, *NS5*) в 3'-кінці, необхідних для реплікації вірусу. Збудник належить до антигенного комплексу вірусу японського енцефаліту, який включає 15 споріднених вірусів, у тому числі віруси японського енцефаліту (*Japanese encephalitis*), вірус енцефаліту Мюррея (*Murray Valley encephalitis*), енцефаліту Сент-Луїса (*StLouis encephalitis*), Кунджин (*Kunjin*), Усуту (*Usutu*), Коутанго (*Koutango*), *Cacipa-core* (*CPC*), Алфай (*Alfy*), Yaounde (*YAO*). За критеріями антигенної класифікації штами вірусу гарячки Західного Нілу, виділені в різних країнах із різних джерел, належать до двох основних груп: Африкансько-Близькосхідної й Індійської (Лювов Д. К. и др., 2004). Філогенетичний аналіз повних вірусних геномів дозволяє виділити два основних різних генетичних клони ГЗН (лінія 1 і 2), дивергенція яких на рівні нуклеотидів варіює до 29 %. Проте більш пізні джерела характеризують ці генетичні лінії дещо по-іншому. Генетична лінія 1 (штами з усього світу) й лінія 2 (штами із Африки і Європи). Лінія 1 додатково поділяється на 3 субпопуляції: субпопуляція 1a (основна гілка лінії 1), субпопуляція 1b (штами Кунджин із Австралії) і субпопуляція 1c (штами із Індії). Окремі дослідники пропонують розподілити вірус ГЗН принаймні на сім генетичних ліній. Вірусні штами, від-

повідальні за спалахи в Європі, належали, здебільшого, до лінії 1 і мали дуже близьку генетичну спорідненість.

Отже, вірус містить три структурних білка – капсидний (С), мембранний (М) і оболонковий (Е). Глікопротеїд Е проявляє домінуючу роль у реакції гемаглютинації (РГА; отже вірус проявляє гемаглютинабельні властивості) і нейтралізації (РН). Білок С відіграє важливу роль у РЗК. Білок NS<sub>1</sub> є найбільш консервативним.

Спалахи захворювання в РФ у 2007 і 2010 рр., в Греції у 2010 – 2012 рр були спричинені вірусами генетичної лінії 2. У декількох дослідженнях була проаналізована філогеографія вірусу ГЗН, згідно з результатами цих досліджень, вірус походить із Суб-Сахари в Африці, де він циркулює в ендемічних вогнищах. Проникнення вірусу ГЗН із цієї «колиски» увесь час відбувалось у західну Європу (через Магриб) і Східну Європу (через Близький Схід).

У вірусу гарячки Західного Нілу, як і в інших флавівірусів, встановлені механізми персистенції за рахунок дефектних часток і утворення температурочутливих мутантів.

Вірус гарячки Західного Нілу можна культивувати (як й інші фалавівіруси) на первинних і перещеплюваних культурах клітин ссавців (*Vero*, *VHK-21*, *RK-13*, *SW-13*) і комариних лініях клітин (*C6/36*, *Aedes albopictus*, *Aedes Aegypti*).

Збудник добре зберігається в замороженому й висушеному стані. Інактивується за температури 56 °С упродовж 30 хв. Інактивується ефіром і дезоксихолатом (Banet-Noach C. et al., 2003; Beasley D.W., Barrett A.D., 2002; Berthet F.X. et al., 1997; Brinton M.A., 1981, 1982, 1983, 1985, 2002; Despres P. et al., 1993; Falconar A.K., Young P.R., 1991; Goverdhan M.K. et al., 1992; Heinz F.X. et al., 1999; Men R. et al., 1996; Shi P.Y., 2003; Wong S.J. et al., 2003; Wallace M.J. et al., 2003; Westaway E.G. et al., 1997).

**Епізоотологічні та епідеміологічні відомості.** За повідомленнями МЕБ за період 2010 – 2019 рр. ГЗН реєстрували в наступних країнах: Аргентина (2010), Австралія (2011), Австрія (2010), Беліз (2010, 2016), Бразилія (2018 – 2019), Болгарія (2018), Канада (2010 – 2018), Демократична республіка Конго (2014 – 2015), Північна Македонія (2012), Франція (2018), Німеччина (2018 – 2019), Греція (2010 – 2011, 2014, 2017), Гаїті (2010 – 2019), Угорщина (2010 – 2018), Ізраїль (2010 – 2019), Італія (2010 – 2015), Мадагаскар (2010), Мексика (2016), Марокко (2010), Нігерія (2018 – 2019), Панама (2016 – 2017), Португалія (2010 – 2011, 2015 – 2018), Румунія (2011 – 2012, 2018), Саудівська Аравія (2015, 2018), Сербія (2011, 2013, 2014 – 2015, 2017 – 2018), Словенія (2018), ПАР (2012 – 2014, 2018), Іспанія (2011, 2014 – 2018), Туніс (2015, 2018), Туреччина (2012 – 2014, 2018), ОАЕ (2013), США (2010 – 2019).

Переносниками вірусу є комарі, іксодові й аргасові кліщі, а резервуаром інфекції – птахи і гризуни. Гарячка Західного Нілу має виражену сезонність – пізні літо й осінь. Хвороба розповсюджена здебільшого в тропічних і субтропічних регіонах, і з розвитком масового туризму і глобаліза-



ції стала все частіше рееструватися поза тропіками. Вірусом уражуються птахи, люди й багато видів ссавців (коні, коти, кажани, собаки, бурундуки, скусни, білки, кролі тощо), які заражаються під час укусу комарів-переносників. Жителі Африки більш захищені від вірусу, наприклад, у Судані й регіоні Білого (Західного) Нілу 47 % людей мають антитіла до вірусу.

Часто захворювання рееструють у країнах Середземномор'я (Ізраїль, Єгипет), у Франції на узбережжі Сереземного моря й Корсиці, а також в Індії й Індонезії. Останнім часом вірус цього захворювання виявляють у США, причому не лише в болотистих субтропічних регіонах країни. Хоча збудник стабільно присутній у болотах нижньої течії Місісіпі, найбільш значні спалахи зафіксовані в Нью-Йорку й на північному заході країни. Для вірусу гарячки західного Нілу характерні два основних типи циркуляції: – сільський цикл (дикі птахи, які мешкають на заболочених територіях, й орнітофільні комарі, тобто ті, які харчуються кров'ю птахів); – міський цикл (синантропні, екологічно пов'язані з людиною, види птахів і комарі, які харчуються кров'ю птахів і людини, переважно *Culex pipiens/molestus*).

У Європі спостерігається чітке розмежування хвороби з переважанням відносно нечисельного сільського циклу (орнітофільні комарі), оскільки більшість населення живе в містах і міське життя чітко відділене від сільського, у тому числі й за рівнем життя. Крім того, самі комарі, чітко розподілені у своїх уподобаннях (ссавці або птахи). У США значна частина населення фактично мешкає в сільській місцевості й більшість міст (особливо одноповерхове передмістя) має яскраво виражений «сільський» характер. У разі якщо відмінності в рівнях життя між містом і селом майже непомітні, то й самі підвиди комарів стають нерозбірливими в дієті, й вибирають і тварин, і птахів. За таких обставин хвороба є більш розповсюдженою. Інший чинник – більш південне розміщення основної території США порівняно є Європою. У Північній Америці провідним резервуаром вірусу також є птахи, особливо американський крук й американська малінівка, які доволі розповсюджені в американських садах передмість.

Природні вогнища захворювання, як показали дослідження давно присутні в південних регіонах колишнього Радянського Союзу (Вірменія, Азербайджан, Молдова, Туркменія, Таджикистан, Казахстан, РФ (південь європейської частини й Омська область), Україна (Одеська, Полтавська області).

У 1999 році ГЗН була вперше виявлена в Північній Америці і за 4 роки розповсюдилася всим континентом, й досягла Західного узбережжя. За період 1999 – 2010 рр. було інфіковано біля 1,8 млн людей, включно з понад 12 000 випадків із синдромами енцефаліт / менінгіт і 1 308 – з летальними наслідками. У США за 15-річний період (1999 – 2013 рр.) було зареєстровано 39 557 випадків ГЗН, включно з 1 668 (4 %) летальних. Із них нейроінвазивні захворювання склали 17 463 (44,1 %) випадки, включно з 1 554 (9 %) летальних. У 2010 році в Європі відмічені значні спалахи в Греції, де

zareєстровано 262 випадки (32 – з летальними наслідками) і 57 – у Румунії (4 – летальних). Крім того, випадки захворювання людей на ГЗН спостерігали в Португалії, Італії, Угорщині, а також на території Близького Сходу – в Ізраїлі. В останні роки захворюваність на ГЗН спостерігалася в багатьох країнах колишнього Радянського Союзу (Вірменія, Туркменія, Таджикистан, Азербайджан, Казахстан, Молдова, Україна, Білорусь тощо). У лісостеповій і степовій зонах України до 10 % гарячкових захворювань людей у літньо-осінній період спричиняються збудником ГЗН.

Як уже зазначалося, лише у 2012 році в США загинуло від цього захворювання понад 150 людей. Вірус не заносився на американський континент природним шляхом останні 80 млн років, з часу розділення Пангеї й Гондвани в меловому періоді мезозойської ери. На південь Європи, передусім у дельти великих річок, відбувається постійна інтродукція вірусних популяцій із птахами під час сезонних міграцій (ворони, баклани тощо) із наступним включенням у циркуляцію вірусу місцевих популяцій птахів і комарів. Існують механізми переживання вірусу в зимуючих імаго комарів роду *Culex* і в іксодових і аргасових кліщах, які можуть забезпечувати створення стійких природних вогнищ. Резервуарами збудника інфекції є птахи (часто ворони, галки, горлиці, пустельги, качки, лисухи, дрозди, горобці тощо) і гризуни.

Як уже зазначалось, гарячка Західного Нілу має чітку сезонність – кінець літа й осінь. Передача вірусу Західного Нілу відбувається за схемою птахи-комарі-птахи. Хоча вірус західного Нілу був виявлений у 65 різних видів комарів і 326 видів птахів у США, лише окремі види колючих комах можуть забезпечити його передачу.

Починаючи зі східних штатів США влітку 1999 року, хвороба у 2002 році досягла західних регіонів, узбережжя штатів Вашингтон та Каліфорнія й вважається ендемічною. Хворобу зареєстровано у 5 провінціях Канади. На 3.12.02 р. у США було виявлено 3775 хворих людей та 14358 коней, ослів і мулів, з яких 25 % загинуло. Хворіли коні віком 3–30 років (переважно 20-річні й старші), а також олені, собаки, вівці, кози, тюлені, алігатори. Крім того, в США виявлено 14000 мертвих птахів, причиною смерті яких був вірус ГЗН.

У Росії спалахи хвороби реєструвалися ще з 1964 року в Астраханській області. Спорадична захворюваність і незначні спалахи серед людей спостерігалися і в інших регіонах колишнього СРСР, практично щорічно. Значна епідемія була зафіксована в 1999 р. Інфікованими виявилось орієнтовно 150 тис осіб. Клінічно захворіло 500 чоловік, смертність становила близько 10 %. Про існування вірусу Західного Нілу в природному середовищі України відомо давно. Офіційна реєстрація хвороби в людей запроваджена з 2006 року, 9 років поспіль вірусоносійство виявляють у людей у Полтавській області.

Отже, вірус гарячки Західного Нілу екологічно пов'язаний із комарами і птахами, а також з іксодовими кліщами, які паразитують на птахам. Це

підтверджують численні дані серологічних і вірусологічних досліджень у природних і синантропних вогнищах інфекції. У цьому разі в циркуляцію в природних вогнищах включається широке коло птахів водного, біляводного й наземного комплексів. У загальному випадку, як і з багатьма іншими арбовірусами, виникає температуро-незалежний «зовнішній період» в організмі комара, протягом якого вірус повинен розмножитися й потрапити в слинні залози останніх. Як правило, цей період становить близько двох тижнів під час теплих періодів, і тут велике значення має відповідна температура та вологість (саме температурна залежність визначає сезонність захворювання). Отже, одним із найважливіших екологічних чинників, які впливають на активність вірусу ГЗН є температура зовнішнього середовища, яка впливає на розмноження комарів і зовнішню інкубацію. Розвиток личинок комарів виду *Culex pipiens* починається за температури 12 °С, а оптимальною температурою для них є 25–30 °С. Передача збудника безпосередньо від комарів пов'язана з температурою повітря протягом його зовнішньої інкубації, а оптимальна температура для зовнішнього інкубаційного періоду залежить від виду комарів.

У диких птахів клінічні ознаки переважно відсутні, імовірно, за рахунок генетично зумовленої адаптації внаслідок тривалих міжпопуляційних взаємовідносин у системі комарі–вірус–птиця. Зараження диких птахів призводить до вірусемії, яку виявляють протягом 3–5 днів. Титри вірусу в крові в різних видів птиці становлять –  $10^{1,6} - 10^{4,0}$  ЛД<sub>50</sub>/0,03 см<sup>3</sup>. У спеціальній літературі є повідомлення про високі рівні віремії в організмі гусей і масову їх загибель. Комарі заражаються від них у разі ссання крові. Вірус вдається виявляти у фекаліях заражених курчат до 4–5 днів, у качок – до 7–10 днів, за деякими даними до 30–180 днів. У період тривалого персистування вірусу в організмі птахів вірусемія може виникати періодично.

Антропоургічні вогнища мають, як правило, вторинний характер. Адаптація птахів до вірусу в синантропних екосистемах відсутня. Це є причиною загибелі, а іноді й масового падежу з явищами енцефаліту в синантропних птахів. Така епізоотія здебільшого передуює появі епідемії. Курчат і ворон із цих причин вважають «wartовими інфекції», за результатами обстеження яких говорять про розвиток епізоотії й початок епідемії. Подібними «маркерами» є й коні.

Ссавці не відіграють суттєвої ролі в підтриманні природних вогнищ гарячки Західного Нілу. До того ж, більшість дослідників вважають коней і людей «глухим кутом збудника інфекції», хоча в умовах експериментів і в поодиноких випадках передачу вірусу було підтверджено.

Прояв захворювання серед коней характеризується епізоотичними спалахами з явищами енцефаломієліту та іншими неврологічними проявами. Так, у Франції в 1962 – 1965 рр. зареєстровано 50 випадків, а в Марокко із 94 заражених коней загинуло 42. У 2000 році ветеринарною службою США було зареєстровано 65 випадків хвороби серед коней у семи штатах.

Водночас, рівні вірусемії, які в цьому разі виникають у ссавців є недостатніми для зараження комарів. Є винятки з правил, адже в мадагаскарських лемурів у разі зараження вірусом розвивається вірусемія, і рівень її достатній для передавання патогена кровосисним комахам.

Поодинокі випадки виділення вірусу зареєстровані в мишей, хом'яків, верблюдів, корів, собак, кішок, кролів і єнотів. Введення вівцям вірусу призводить до гарячки, абортів серед вагітних самиць і нечасто до енцефаліту, а в безсимптомній формі інфекція перебігає у свиней і собак. Кролі, дорослі білі щури й морські свинки є резистентними до збудника інфекції, але лабораторні миші й сирійські хом'яки хворіють на енцефаліт із летальними наслідками. Зараження макак-резус і бонет призводить до виникнення в них гарячки, атаксії, прострації, енцефаліту, тремору кінцівок, парезів і паралічів. У них можливий розвиток латентної інфекції з персистуванням вірусу. У коней і лемурів відзначається середній ступінь віремії. У заражених людей титри вірусу в крові, як правило, недостатні для зараження комарів, що виключає антропонозний цикл інфекції.

У синантропних птахів (ворони, граки, горобці, голуби, курчата, гуси, індички) за експериментального зараження може розвиватися клінічна картина захворювання, часто з летальними наслідками. Цей факт пояснює високу смертність птахів, як домашніх, так і синантропних, за виникнення епізоотії, а потім і епідемії на північному сході США. У цьому випадку на відміну від Європи, вірус спочатку потрапив через інтродукованих заражених комарів у популяцію синантропних і екзотичних (в зоопарках) видів, а потім уже розповсюдився серед диких американських птахів різних видів.

Про існування стійких природних вогнищ ГЗН свідчать чисельні виявлення антитіл у птахів (шпаки, плиски, мухоловки, сизоворонки, чайки, голуби, сірі ворони, співочі дрозди, а також домашні кури, індички), диких і сільськогосподарських тварин (коні, корови, вівці), людей, а також виділення вірусу ГЗН із крові хворої людини, від птахів, комарів (Самойлова Т. И. и др., 2015). Кількість зареєстрованих випадків захворювання залежить від багатьох чинників. Погода (наприклад, температура й опади), кількість зоонозних господарів і векторів передачі, а також поведінка людини (наприклад, використання репелентів, низька активність на свіжому повітрі, використання кондиціонерів або москітних сіток у будинках) є тими чинниками, які можуть впливати на час і місце виникнення спалахів захворювання. Цей екологічний комплекс чинників утруднює прогнозування кількості й місця виникнення випадків захворювання.

Випадки зараження небезпечним вірусом людей реєструють здебільшого влітку й восени, причому уражуються переважно мешканці сіл, а також мисливці (звідси синонімічна назва захворювання – качина гарячка).

Передача вірусу ГЗН відбувається здебільшого через укуси інфікованих комарів. Однак передача вірусу також можлива через кров та її ком-

поненти, тканини і клітини (у людини під час трансплантації органів). У США, навіть, повідомлялось про одиничний випадок трансплацентарної передачі вірусу від матері до дитини, в іншому випадку – під час годівлі дитини материнським молоком. Були зареєстровані випадки професійного інфікування цим вірусом у французьких ентомологів під час збирання комарів для обстеження, у студента-ветеринара з ПАР в 2009 році після проведеного ним розтину загиблого поні, двох лабораторних працівників у США у 2002 році після підшкірних проколів голкою.

У 80 % хворих людей захворювання проявляється в стергій формі, практично безсимптомно. Смертність серед пацієнтів, у яких гарячка Західного Нілу супроводжується менінгітом й енцефалітом може досягати 14 %. Летальність становить біля 10 % і, здебільшого, пов'язана зі старшими віковими групами або супутніми захворюваннями. Під час лікування хворих пацієнтів за нервової форми перебігу ГЗН летальність становила 4 % у Румунії (1996), 12 % у Нью-Йорку (1999), 14 % у Ізраїлі (2000), до 17 % у Греції (2010).

Природні вогнища ГЗН утворюються (формується) шляхом занесення збудника перелітними птахами з ендемічних територій (Африки або Близького Сходу), але, крім того, ці вогнища можуть утворюватись і під час персистування вірусу в організмі окремих видів птиці. У циркуляцію вірусу можуть включатися дикі й домашні тварини, наприклад, коні, у яких захворювання перебігає тяжко з проявом енцефаломієліту. Вірус ГЗН циркулює в басейні Середземного моря з 1960-хх рр. Здебільшого випадки захворювання серед людей і / або коней були спричинені штамами, які належали до лінії 1а, характеризувалися помірною патогенністю для коней і людей і обмеженою або нульовою патогенністю для птахів. Однак, починаючи з 2000-х рр., епідеміологічна картина ГЗН змінилася: з доволі низького рівня ендемічності без будь-яких смертельних випадків серед птиці до різкого збільшення смертельних випадків і нервових форм перебігу серед тварин і людей. Крім того, штами лінії 2, які до того часу вважались ендемічними на південь від Сахари, були виявлені в Центральній і Південній Європі (Угорщина, Австрія, Греція, Італія). Значні епідемічні спалахи ГЗН відбулися в 2010 році в Центральній Македонії, Греції, й були спричинені штамами вірусу лінії 2. Згодом захворювання людей були зареєстровані в Албанії, Угорщині, Ізраїлі, Італії, Македонії, Палестині, Румунії, РФ, Сербії, Іспанії, Україні, Тунісі, Туреччині, Греції.

У більшості європейських країн розроблені системи епідеміологічного нагляду, що призвело до покращення діагностики ГЗН. Однак спалахи цього захворювання й нині є непередбачуваними в часі і просторі. Провідними переносниками (векторами) ГЗН є комарі, які інфікуються, харчуючись кров'ю зараженої вірусом птиці. Після потрапляння через стінки кишечника в гемолімфу вірус реплікується в більшості тканин внутрішніх органів, і, кінцево потрапляє в слинні залози. Цей, так зва-

ний, зовнішній інкубаційний період в організмі комарів триває 10–14 діб залежно від температури. Після зараження комарі залишаються інфікованими упродовж усього періоду свого життя й потенційно здатні передавати вірус кожній хребетній особині, на якій вони живляться. Серед більш, як 15 видів потенційних векторів, які є в європейській фауні комарів, провідними векторами вірусу ГЗН у Європі є комарі роду *Culex*, особливо видів *Culex pipiens* і *Culex modestus*. *Culex modestus* є важливим вектором у дельтових і інших водно-болотних екосистемах, і саме цей вектор був відповідальним за спалах ГЗН у 1962 році на півдні Франції. *Culex pipiens* є доволі розповсюдженим видом і провідним вектором передачі інфекції, що підтверджено під час епідеміологічного розслідування багатьох спалахів. Окремими дослідниками було показано, що вірус ГЗН може адаптуватися до місцевих видів аргасових і іксодових кліщів, які беруть участь у збереженні вірусної популяції в міжепізоотичні періоди.

Отже, провідними господарями-резервуарами (ампліфікаторами) вірусу є птахи, переважно, водного й навколоводного комплексів, чим і пояснюється широке розповсюдження вірусу в природі. Вірус було виділено від більш як 150 видів домашніх і диких птахів у всьому світі. Найбільш оптимальним резервуаром для вірусу є види горобцевих, передусім вранові, у яких вірус виявляють у високих титрах. У Європі вірус було виділено від деяких видів диких наземних і водних птахів (голуби, граки, чаплі, чайки тощо). Здатністю збудника ГЗН спричинювати тривалу й виражену віремію або тривале персистування в деяких видів птахів можна пояснити можливістю розповсюдження його під час міграцій птахів у нові райони. Птахи також можуть виділяти віруси у високих титрах з оральними й клоакальними виділеннями, що доводить можливість передачі збудника від птиці до птиці під час сумісної годівлі. У Європі інфекція в птиці, переважно, перебігає безсимптомно, ймовірно, це відбиває довгу сумісну коєволюцію вірусу і його господаря. На відміну від США, де спостерігалась висока смертність дикої птиці, спричинена вірусом ГЗН, одночасно зі спалахами серед людей, адже цього не спостерігали під час спалахів серед людей в Європі.

На виникнення інфекції впливає значна кількість екологічних факторів. Хворобу часто асоціюють із дельтами річок та іншими водно-болотними угіддями, які є місцем гніздування багатьох перелітних птахів і місцем розмноження орнітофільних комарів. Крім природних місць існування векторів, існує ціла низка антропогенних місць їх розмноження в сільських і міських районах. До них належать застоюна й часто брудна вода у відрах, бочках, каністрах, водостоках, інших природних і штучних смностях, де вона може накопичуватись. У міських умовах місцями розмноження переносників (комарів) можуть бути каналізаційні труби й підвали, які часто затоплюються водою (на кшталт спалахів у Румунії) (Юрченко О. А. и др., 2015; Anderson J.F. et al., 1999; Anonymous, 1999;

Anonymous, 2002; Asnis D.S. et al., 2000; Autorino et al., 2002; Baqar S. et al., 1993; Bernard K.A., Kramer L.D., 2001; Buckley A. et al., 2003; Cornet A.J. et al., 1993; Deubel V. et al., 2001; Eidson M. et al., 2001; Geiser S. et al., 2002; Joubert L. et al., 1970; Komar N. et al., 2002; Lanciotti R.S. et al., 1999; Mailles A. et al., 2003; Miller B.R. et al., 2000; Murgue B. et al., 2001; Murgue B. et al., 2002; Nasci R.S. et al., 2000; Omilabu S.A. et al., 1990; Petersen L.R., Roehrig J.T., 2001; Platonov A.E. et al., 1999; Rappole J.H., Hubalek Z., 2003; Trock S.C. et al., 2001; Tsai T.F. et al., 1998; Turell M.J. et al., 2001; Weese J.S. et al., 2003; Weinberger M. et al., 2001).

**Патогенез.** В організмі коней виникає вірусемія. Однак не завжди вірусемія закінчується ураженням нервової тканини. У коней захворювання може перебігати як латентна інфекція з персистуванням вірусу. Крім того, збудник тропний не лише до клітин центральної нервової системи, але й до ендотелію судин.

Механізм зараження і шляхи розповсюдження вірусу в організмі людини подібні до таких під час інших комариних енцефалітів. Як і в коней, у людей віремія не завжди призводить до ураження нервової тканини. Відомі випадки латентної інфекції із персистуванням вірусу. За сучасними даними американських дослідників, біля 80 % випадків зараження в людей перебігає за відсутністю симптомів. Як і в коней, збудник тропний не лише до клітин центральної нервової системи, але й до ендотелію судин.

Науковці РФ досліджували вірус, заражаючи безпорідних мишей. Після зараження тварин утримували деякий час у звичайних лабораторних умовах, а потім брали від них легень, серце й нирки на дослідження. Вірус виявляли, фарбуючи зрізи тканин міченими антитілами. Уже в інкубаційному періоді (3–5 доба після зараження) вірус активно розмножувався в тканинах легень, міокарда й нирок. Капіляри були розширені й наповнені кров'ю. У період розвитку захворювання (6–13 доба) у тканинах легень, міокарда й нирок скупчувалися лімфоцити й макрофаги. Імунологічне пофарбування показало, що ці тканини нафарбовані вірусом, особливо значна його кількість спостерігалась у групі загиблих тварин. Але навіть у тих заражених мишей, які не виявляли клінічних ознак захворювання, у тканинах внутрішніх органів виявляли вірус Західного Нілу. Дослідники вважають, що експресія антигенів вірусу Західного Нілу в стінках судин, м'язових клітинах серця, в клітинах ниркових каналців і, навіть, легенях свідчить про те, що вірус уражує ці тканини, а не лише клітини нервової системи, як вважали раніше (Писарев В. Б. та ін., 2005; Bunning M.L. et al., 2002; Chen L.K. et al., 1996; Gollins S.W., Porterfield J.S., 1984; Johnston L.J. et al., 2000; Komar N. et al., 2000; Lancaster M.U. et al., 1998; Lobigs M. et al., 2003; Malkinson M. et al., 2002; McMinn P.C., 1997; Pogodina V.V. et al., 1983; Vlaycheva L.A. et al., 2002).



**Клінічні ознаки і перебіг захворювання.** Інкубаційний період у тварин і людей коливається від декількох днів до 2–3 тижнів (здебільшого 3–6 днів).

Коні інфікуються через укуси заражених комарів. Часто епізоотіям серед коней передують випадки захворювання в людей. У коней хвороба здебільшого перебігає безсимптомно й лише в певного відсотка заражених тварин (біля 10 %) можуть проявлятися неврологічні симптоми: переважно уражається ЦНС і спостерігаються поліенцефаліти, у тяжких випадках – дегенерація нейронів. Симптоми можуть варіювати від помірної атаксії до повної втрати руху. В окремих тварин спостерігається слабкість, м'язова фасцикуляція, дисметрія, сонливість, ураження краніальних нервів або надмірна збудливість. Гарячка не завжди вважається симптомом цього захворювання в коней. Одуjuanня настає протягом 5–21 днів. Смертність серед коней із неврологічними симптомами може досягати 38–57,1%. Оскільки в організмі коней вірус не підвищує свої вірулентні властивості, титри вірусу в їхньому організмі незначні й віремія швидко проходить. Спалахи захворювання серед коней реєструвалися в Італії, Франції, Іспанії (здебільшого це були спалахи не пов'язані із захворюваністю людей). Окремі спалахи серед коней у Франції (2003) й Італії (2009) супроводжувалися захворюваністю серед людей.

У людей захворювання починається гостро, проявляється гарячковим станом (38–40 °С), супроводжується остудою. В окремих хворих проявляється загальна слабкість, зниження апетиту, втомлюваність, відчуття напруги й болю в м'язах і суглобах, потіння, головний біль. Гарячковий період може тривати 1–7 днів, гарячка має ремісивний характер. Можуть виникати блювання, біль у ділянці серця, сонливість. Шкіра гіперемійована, можемо спостерігати макулопапульозні висипання, що набувають геморагічного характеру. Часто виникає збільшення периферійних лімфатичних вузлів (полілімфаденіт). Нечасто розвивається пневмонія. На язиці виникають сіро-білі висипання, за пальпації відмічають незначне збільшення печінки й селезінки, проявляються явища затримки дефекації або, навпаки, розладів травлення і проносу. На фоні таких клінічних ознак виявляють синдром серозного менінгіту (у 50 % хворих). Симптоми енцефаліту проявляються нечасто, але протягом тривалого часу зберігаються ознаки змішаної соматоцебральної астенії (загальна слабкість, потіння, подавленість психіки, безсоння, ослаблення пам'яті) (Bernard K.A. et al., 2000; Cantile C. et al., 2000; Cantile C. et al., 2001; Chowers M.Y. et al., 2001; Long M.T. et al., 2002; Porter M.B. et al., 2001; Savage H.M. et al., 1999; Schmidt J.R., Elmansoury N.K., 1963; Steinman A. et al., 2002; Weiss D. et al., 2001).

**Діагностика.** Діагноз встановлюють на підставі епізоотологічних та епідеміологічних відомостей, враховують клінічні ознаки й патолого-анатомічні зміни, кінцевий діагноз встановлюють лабораторними методами.

Провідні клінічні ознаки в людей: гострий початок захворювання, порівняно короткотривалий гарячковий період, серозний менінгіт, системне ураження слизових, лімфовузлів, органів РЕС і серця. Потрібно враховувати епідеміологічну складову перебування людини в зонах ендемічних із цього захворювання (Північна і Східна Африка, Середземномор'я, південні регіони нашої держави, відомості про укуси комарів або кліщів у названих регіонах).

Кращим біоматеріалом (вірусовмісним) є кров від коней, відібрана під час вірусемії (прояв гарячки) у гостру фазу захворювання.

Антитіла до цього вірусу як у тварин, так і в людей можуть бути виявлені в серологічних реакціях РЗГА, РЗК і РН (метод парних сироваток). Однак, слід враховувати що інші флавівіруси мають близьку антигенну спорідненість, і наявність у сироватці крові антитіл до одного з них може бути зумовлене циркуляцією іншого вірусу.

Виділення вірусу з біоматеріалу є беззаперечним доказом інфекції гарячки західного Нілу. З крові хворих тварин або людей вірус можна виділити на культурі клітин МК-2, або відтворити захворювання на мишах масою 6–8 г (інтрацеребральне зараження). Ідентифікацію збудника здійснюють у РІФ, ІФА або ПЛР (Blitvich V.J. et al., 2003; Hunt A.R. et al., 2002; Johnson D.J. et al., 2001; Jozan M. et al., 2003).

**Диференційна діагностика.** Захворювання антигенного комплексу вірусу японського енцефаліту та інших енцефаломієлітів у коней виключають лабораторними методами з використанням ПЛР (Blitvich V.J. et al., 2003; Kaufman B.M. et al., 1989; Steele K.E. et al., 2000).

**Імунітет і специфічна профілактика.** Ефекторні механізми імунітету проти флавівірусів включають цитотоксичні *T*-лімфоцити, вірусонейтралізуючі антитіла і, можливо, ненейтралізуючі антитіла (як один із механізмів персистенції вірусу), антитілозалежну клітинну цитотоксичність (*ADCC*) (антитіла до *NS*<sub>2</sub> мають захисну ефективність).

Для захисту коней від інфекції були розроблені інактивовані вакцини, ДНК-вакцини, живі атенуйовані вакцини й генетично модифіковані живі вакцини. Традиційно інактивовані вакцини проти флавівірусів виготовляються на мишачих або інших тканинних культурах із подальшою інактивацією формаліном або бета-пропіолактоном. Інактивована вакцина проти цього захворювання для коней доступна в Північній Америці й активно застосовується (Broom A.K. et al., 2000; Chang G.J. et al., 2000; Davis B.S. et al., 2001; Lustig S. et al., 2000; Mandl C.W. et al., 1998; Monath T.P., 2001; Hathaway D. et al., 2003; Tesh R.B. et al., 2002; Tesh R.B. et al., 2002).

**Профілактика й заходи боротьби.** Для аналізу повідомлень за спалахами спричиненими ГЗН у європейських країнах і координації відповідних заходів експертами Європейського центру контролю і профілактики захворювань (*ECDC*) у 2013 році, було розроблено «Методичне керівництво з оцінки ризику, пов'язаного з вірусом Західного Нілу»,

згідно з яким визначена оцінка рівнів ризику передачі інфекції людині з урахуванням географічних зон ризику й показників цілої низки різних систем нагляду за ГЗН у країнах-членах ЄС.

Профілактика захворювання в людей включає обмежене перебування просто неба в піковий для комарів час – сутінки. Люди мають одягати сорочки з довгими рукавами і штани світлого тону. Використовувати репеленти, які захищають від укусів комарів.

Стратегії профілактики гарячки Західного Нілу в ендемічних областях у коней включають вакцинацію, зменшення циркуляції вірусу через заходи, що впливають на популяцію комарів та зменшення контакту з інфікованими векторами. Найбільш широко для профілактики захворювання в коней на півночі Америки використовується ліцензована інактивована вакцина. Крім того, з успіхом використовувалася рекомбінантна вакцина *Sanarypox WNV*. Профілактика гарячки Західного Нілу частково залежить від методів зниження кількості комарів, інфікованих цим вірусом. Застосування екологічних інсектицидів під час спалахів арбовірусних інфекцій, особливо в Північній Америці, є економічно виправданим. Адже вони використовуються не лише для обмеження спалахів серед коней, це здебільшого комплексні заходи громадської охорони здоров'я. Важливим напрямом у запобіганні гарячці Західного Нілу є обробка коней репелентами для запобігання впливу інфікованих комарів. Захищеними також повинні бути і стайні, у яких вночі утримуються коні.

Мають бути розроблені комплексні програми боротьби з комарами (векторами), діяти принципи активної ідентифікації джерел векторних комарів і поєднання різних методів для знищення місць розмноження,

Потрібно проводити епізоотологічний моніторинг векторного циркулювання вірусу в організмі комарів і птиці. У разі збільшення випадків виявлення вірусу в популяціях векторів, проводити активні заходи для захисту людей і коней. Використовують репеленти для тварин і людей, знищують комарів (синтетичні пиретроїди тощо), на вікна в жилих приміщеннях і стайнях ставлять протимоскітні сітки, регулярно видаляють воду із можливих місць розмноження комарів (горщики для квітів, напувалок для птахів, дитячих басейнів тощо) (Jupp P.G., 2001; Monath T.P. et al., 2001; Ostlund E.N., 2000; Ostlund E.N., 2001).

## ГЕПАТИТ Е

Гепатит Е (арб.: *HEV*) – зоонозне захворювання з аліментарною передачею збудника від свиней, як основного резервуарного виду, та інших видів тварин. Хвороба характеризується широким спектром клінічних проявів, які можуть варіювати від безсимптомного, або субклінічного, до гострого. У разі зараження людини збудником може розвинутися

хронічний гепатит, наслідком якого часто є цироз печінки й імунодефіцитний стан, крім того, збудник зумовлює передчасні пологи, спричинювати в новонароджених септичні явища, гепатоспленомегалію і, навіть, смерть (Meng, 2013; El Sayed Zaki et al., 2013).

**Історична довідка.** Уперше *HEV* був визнаний новим захворюванням у минулому столітті і був пов'язаний з епідеміями гепатиту в Нью-Делі (Viswanathan, 1957) і в долині Кашміру в Індії (Khuroo 1980, 2011; Khuroo et al., 1983). Збудник передавався через воду. Частки вірусу вперше були виявлені під час імунної електронної мікроскопії в фекаліях експериментально інфікованого добровольця (Balayan et al., 1983). Захворювання вдалося відтворити на мавпах під час експериментального зараження. Збудник вдалося детально охарактеризувати в 1991 році (Emerson and Purcell, 2003; Tam et al., 1991). Подальші дослідження підтвердили існування генетично пов'язаних, але в епідеміологічному відношенні різних варіантів *HEV*. У 1995 році було продемонстровано *HEV*-специфічні антитіла у природно інфікованих свиней у Непалі (Clayson et al., 1995). Згодом була дана детальна характеристика вірусу виділеного від свиней у США (Meng et al., 1997). Проте на початку 90-х років минулого століття детально були охарактеризовані лише людські ізоляти вірусу генотипів 1 і 2 з ендемічних за цим захворюванням регіонів (Reyes et al., 1990). Як виявилося, свині є потенційним резервуаром *HEV* (персистування вірусу), особливо в комерційних стадах свиней (Meng, 2010; Thiry et al., 2014).

Згодом *HEV* виявили й у інших ссавців (дикі свині, ВРХ, верблюди, кролі, дикі гризуни, тхори, мангусти, лисиці, кажани) (Bodewes et al., 2013; Drexler et al., 2012; Feng et al., 2011; Guan et al., 2013 рік; Xu і Ma, 2010; Johne et al., 2010 рік; Li et al., 2014; Nakamura et al., 2006; Rutjes et al., 2010; Sonoda et al., 2004; Woo et al., 2014; Zhao et al., 2009). Також, у 1988 році від форелі було виділено генетично близький вірус – *CTV* (Batts et al., 2011). Крім того, з організму курчат й індиків виділили вірус, генетично близький до *HEV*. Значну поширеність цих вірусів спостерігали у стадах курей у Європі, США та Азії (Hsu and Tsai, 2014; Peralta et al., 2009). У курчат, вірус близький до *HEV* спричинював значні ураження печінки й селезінки (*BLS*) або синдром гепатиту-спленомегалії (*HS*), регресію яєчників, діарею та інші ураження (Haqshenas et al., 2001). Філогенетичний аналіз показав, що пташиний *HEV* є генетично пов'язаним, але відрізняється від описаних інших відомих штамів цього збудника (Sun et al., 2004). Дійсно, пташиний *HEV* не зумовлював інфікування нелюдиноподібних приматів за експериментального зараження (Sun et al., 2004).

**Характеристика збудника.** Вірус РНК-місний, безоболочковий, має розмір 27–34 нм. За даними Міжнародного комітету з таксономії вірусів (*ICTV*) всі виділені *HEV* належать до родини *Hepeviridae*, в якій є два роди – *Orthohepevirus* із чотирма видами (*A–D*) і *Piscihepevirus* з одним видом (*A*). Класифіковані штами *Orthohepevirus A*, були виявлені в людей,

свиней, диких кабанів, кролів, мангустів і верблюдів; до *Orthohepevirus B* належать віруси, отримані від курчат; *Orthohepevirus C* охоплює штами, виявлені в щурів (*HEV-C1*) і тхорів (*HEV-C2*); *Orthohepevirus D* представлений вірусами, виділеними від кажанів.

*Orthohepevirus A* поділяють на сім генотипів. Штами генотипів *HEV-1* і *HEV-2* виділяються виключно у людей, генотипи *HEV-3* і *HEV-4* – як від людей, так і від різних видів тварин (що пов'язано з зоонозним потенціалом збудника). Віруси генотипів *HEV-5* і *HEV-6* виявлені в диких кабанів у Японії, генотипу *HEV-7* у верблюдів-дромадерів у Дубаї.

Останнім часом виявлені інші ізоляти родини *Hepeviridae* від лосів, лисиць, норок.

Нестійкий у довкіллі. За 71° С інактивується за 20 хвилин. На вірус згубно впливає заморожування-розморожування. Загальноуживані розчини окиснювачів і альдегідів вбивають вірус за декілька хвилин (Smith et al. 2014; Thiry et al. 2015).

**Епізоотологічні та епідеміологічні відомості.** Присутність *HEV* на промислових свинарських фермах у всьому світі зумовлює занепокоєння фахівців-епідеміологів. Адже *HEV* може персистувати в організмі цих тварин (свині вважаються природними господарями й резервують вірус), періодично виділяється в зовнішнє середовище, заражаючи людей або інших тварин. Факторами передачі в цьому разі будуть інфіковані секрети й екскременти цих тварин. Доволі велике значення в розповсюдженні збудника може мати й харчовий ланцюг (через свиняче м'ясо і субпродукти). Крім того, в вірусоносійство *HEV* можуть бути втягнуті й інші види тварин.

Вертикальна передача *HEV* від свиноматок поросяткам не була підтверджена експериментально й за природних умов (dos Santos et al., 2009; Kasorndorkbua et al., 2003). У людини, навпаки, *HEV*-інфекція передається плодам під час вагітності, і збудник зумовлює респіраторний дистрес-синдром у новонароджених. Крім того, збудник може сприяти передчасним пологам, спричинювати у новонароджених септичні явища, гепатоспленомегалію (El Sayed Zaki et al., 2013) і, навіть, смерть (Bonney et al., 2012; Хуроо і Камілі, 2003).

У новонароджених поросят відсутні антитіла до *HEV* (Ig G), що ймовірно, пояснюється поганим природним трансплацентарним перенесенням антитіл під час вагітності через плацентарний бар'єр свиноматки (Salmon et al., 2009).

Новонароджені поросята дуже чутливі до *HEV*-інфекції (Andraud та ін., 2014). Відразу після напування молозивом у крові виявляють, підвищені анти-*HEV* Ig G, адже проявляється висока кишкова проникність на 24–36 години після народження й ці антитіла виявляються в сироватці упродовж 4–5 тижнів (Salmon et al., 2009; Wagstrom et al., 2000). Після відлучення, у віці 10–13 тижнів рівні антитіл до *HEV* зменшуються в периферійній крові, а поросята

стають сприйнятливими до цієї інфекції знову. Імунологічно зрілі тварини різних видів (особливо свині всередині стада) заражаються від свиней природним шляхом і самі стають активними джерелами збудника *HEV* (Andraud et al., 2013; Bouwknegt et al., 2009). Збільшення титрів *Ig M* у дорослих тварин можна виявити між 11 і 17 тижнями. У тварин старшого віку (25 тижнів, що відповідає віку забою тварин на м'ясо) поширеність *HEV*-інфекції сягає 97,3 % (dos Santos et al., 2009; Feng et al., 2011). Наявність надзвичайно високої превалентності серед свиней забійного віку до цього вірусу підтверджена молекулярно-генетичними методами (Ahn et al., 2005; Ha and Chae, 2004; Kanai et al., 2010). У значних кількостях вірус виявляється й у пробах печінки, яка продавалася в продуктових і м'ясних магазинах (Gutiérrez-Vergara et al., 2015; Okano et al., 2014; Wenzel та ін., 2011). Епідеміологи не відкидають можливість постійного реінфікування людей у гіперендемичних зонах (ВООЗ, 2015).

Таким чином, зоонозний потенціал *HEV* (генотипи 3 і 4) підтверджено численними дослідженнями. Резервуарна роль домашніх свиней також не піддається сумніву й вони вважаються основним джерелом і резервуаром збудника інфекції (Менг, 2010). Вірус поширюється здебільшого аліментарним (фекально-оральним) шляхом. Доведено також роль м'яса дичини (наприклад, від дикого кабана і оленя), великої рогатої худоби, овець та морепродуктів як факторів передачі, що сприяють розповсюдженню *HEV* (Colson et al., 2010; Krog et al., 2014; Moal et al., 2012; Shao та ін., 2008).

**Патогенез.** Молекулярні дослідження дозволяють виявляти свинячу *кДНК HEV* в нормальних гепатоцитах (не в стані дегенеративних змін, де пошкодження печінки, спричинене інфекцією *HEV*, може бути наслідком впливу імунної системи господаря). Пошкодження печінки не може бути безпосередньою причиною реплікації вірусу в гепатоцитах (Прабху та ін., 2011). З використанням гібридизації *in situ*, РНК вірусу була виявлена в гепатоцитах, клітинах Купфера, жовчних епітеліальних клітинах та інтерстиціальних лімфоцитах (Лі та ін., 2009). Окремі автори описали позапечінкові сайти реплікації *HEV* у кишечнику, лімфатичних вузлах й ободовій кишці інфікованих свиней (de Deus et al., 2008; Williams et al., 2001). Механізм *HEV*-індукованого ураження печінки є імуноопосередкованим; однак, тяжкість інфекції *HEV* може бути дозозалежною, що й було показано за експериментального зараження свиней (Bouwknegt et al., 2007).

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання.** Нині проведено мало досліджень, які підтверджують клінічні ознаки вірусного гепатиту в природно або експериментально *HEV*-інфікованих свиней. В експериментах було підтверджено, що *HEV* може постійно циркулювати в межах закритої популяції тварин (Van der Poel, 2014). Крім того, підтверджено, що сеча й м'ясо свиней *HEV* за цим ланцюгом передачі вірус може передаватися, як від свині до свині, так і від свині до людини (Bouwknegt et al., 2009).

Вважають, що відсутність клінічних ознак інфекції *HEV* у свиней можна пояснити циркуляцією значних кількостей антитіл в їхній крові (Deus

et al., 2007; Halbur та ін., 2001; Krawczynski et al., 2001). Незважаючи на переважний розвиток субклінічного захворювання, свині експериментально заражені генотипом 3 *HEV* людини, хворіли з проявом тяжких уражень печінки (мультифокальний лімфоплазмозитарний гепатит і фокальний гепатоцелюлярний некроз) (dos Santos et al., 2009; Halbur et al., 2001).

Тяжкість *HEV*-інфекції залежить від асоціації з іншими збудниками (коінфікування), зокрема, з цирковірусом свиней 2 типу (*PCV<sub>2</sub>*), свинячим *TTV*-вірусом (*transfusion transmitted virus*), вірусом репродуктивного і респіраторного синдрому свиней (*PRRS*) (Gagnon et al., 2007; Mao et al., 2013; Savic et al., 2010). Асоційовані інфекції *HEV* і *PCV<sub>2</sub>* можуть призводити до тяжких патологічних змін і смерті тварин (Ян та ін., 2015). Крім того, трансплацентарна коінфекція *HEV* із *PCV<sub>2</sub>* може спричинювати у свиноматок репродуктивну недостатність (Hosmillo et al., 2010).

У людей гостра інфекція *HEV* клінічно не відрізняється від гепатиту А. Хвороба характеризується широким спектром клінічних проявів, які можуть варіювати від безсимптомного або субклінічного до гострого. На відміну від гепатиту А, в окремих пацієнтів проявляється дуже повільний розвиток захворювання й розвивається хронічний вірусний гепатит. Наслідком може бути цироз печінки й імунodefіцитний стан, на кшталт такого, який розвивається за СНІДу й лейкемії (Halac et al., 2012; Kamar et al., 2010).

Дослідники зазначають небезпеку ксеногенної передачі *HEV* від тварин до людини через трансплантацію органів, тканин або клітин або через біологічні продукти виготовлені із тканин тварин (Abrahante et al., 2011; Denner 2015; Meng, 2003). Ксенотрансплантація якраз і дозволяє вірусу уникнути впливу імунологічних механізмів захисту реципієнта. Крім того, під час трансплантації й після неї, можуть застосовуватися імуносупресивні препарати. Ці чинники також полегшують ксеногенну передачу свинячого *HEV* людині. У цьому разі будь-які клінічні ознаки в людини відсутні, проте інфікування вже відбулось і проявляється прихований гепатит (Yoo, Giulivi, 2000). Крім того, люди-пацієнти з різними імунodefіцитними станами (уроджений або набутий) мають більшу ймовірність розвитку хронічного гепатиту *E* й цирозу (Echevarría et al., 2015; Kamar et al., 2010; Neukam et al., 2013; Passos-Castilho et al., 2014).

**Патолого-анатомічні зміни.** У природно інфікованих *HEV* свиней, під час патолого-анатомічного розтину виявляють характерні некротичні зміни: дегенерацію й апоптоз гепатоцитів, осередковий і зональний некроз гепатоцитів, ерозії граничної пластинки й портальне запалення. У місцях запалення виявляють лімфоцити, макрофаги й мастоцити (dos Santos et al., 2009). За таких змін вірус *HEV* постійно виявляється в гепатоцитах (de Carvalho et al., 2013).

**Діагностика.** Інфекція у свиней є субклінічною, тому діагноз на це захворювання залежить виключно від лабораторних методів досліджень,



а саме, ґрунтується на виявленні вірусної РНК або специфічних антитіл до *HEV* (Martin-Latil et al., 2014; Pezzoni et al., 2014; van der Poel et al., 2014).

Нині ще не існує чітко встановлених діагностичних критеріїв виявлення *HEV* у тваринництві. Золотий стандарт для виявлення антитіл до *HEV* у свиней відсутній. Отже, серопревалентність *HEV* може бути або недооцінена, або переоцінена в більшості досліджень де використовували комерційні набори для імуноферментного аналізу (*ELISA*), призначені для виявлення людських *HEV*-специфічних антитіл (Vital et al., 2005). Такі дослідження були проведені на основі концепції перехресної реактивності між ними (Meng та ін., 2002). Деякі автори використовували модифіковані комерційні ІФА, де, як антивидові антитіла, використовували сироватку, отриману від інших видів тварин (Crossan et al., 2015; Feng et al., 2011; Krumbholz et al., 2013; Wang et al., 2014).

Не так давно розроблений імунологічний аналіз *HEV* на основі рекомбінантного білка для виявлення *HEV*-специфічних *Ig G* у сироватках свиней (van der Poel et al., 2014).

**Профілактика й заходи боротьби.** *HEV*-інфекція свиней небезпечна передусім своїм зоонозним потенціалом. Адаже про масове носійство збудника серед свиней виявлене у тварин забійного віку повідомлялося в попередніх розділах. Отже, дослідники ставлять завдання зменшення поширення *HEV* на свинарських фермах у межах господарства. Як виявилось, розповсюдження *HEV*-інфекції в стаді не залежить від наявності в поросят колострального імунітету (молозивні антитіла). Проте було помічено, що змішування поросят із різних гнізд після відлучення сприяє розповсюдженню інфекції. Вказувалося на ефективне профілактичне використання санітарно-гігієнічних заходів (Andraud et al., 2013, 2014; Walachowski et al., 2014; Backer et al., 2012).

У медичній практиці нині доступні дві рекомбінантні вакцини проти *HEV*. Перша ґрунтується на застосуванні 56 *kd* капсидного білку, і має короткострокову ефективність у практиці клінічних випробувань. Інший кандидат у вакцини препарат – *HEV* 239 (Hecolin-Xiamen Inovax Biotech Co., Ltd., Китай), ліцензований у Китаї, для профілактики захворювання в людей, з грудня 2011 р. *HEV* 239 описана як високоімуногенна вакцина, хоча активна сероконверсія відбувалася лише після застосування трьох доз препарату (одразу після народження, в 1- і 6-місячному віці). Дослідження показали, що *HEV*239 значно знижував ризик зараження у вакцинованій групі (Purcell et al., 2003).

Профілактика має зосереджуватися на поліпшенні санітарних умов утримання свиней у племінних господарствах і бійнях. Потрібно контролювати надійність знезараження стічних вод. У виробничому ланцюзі має суворо контролюватися можливість контамінації свинини і продуктів, виготовлених із неї. Врешті решт має бути розроблена високоімуногенна вакцина для профілактики цього захворювання у свиней.

## ЗАХІДНИЙ АМЕРИКАНСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ КОНЕЙ

Західний американський енцефаломієліт коней (англ.: *West equine encephalomyelitis*) – зоонозна хвороба однокопитих, яка характеризується переважно векторною передачею збудника, гострим коматозним станом, ураженням центральної нервової системи, жовтяничністю слизових оболонок та атонією шлунково-кишкового тракту.

**Історична довідка.** Уперше вірус західного американського енцефаломієліту коней (ЗАЕК) виділили в Каліфорнії в 1930 році К. F. Meyer et al. (1931) з мозку хворого на енцефаломієліт коня. Згодом його виділили від людей, коней, мулів, у яких він за природних умов спричинює інфекцію, і, крім того, від білок, оленів, свиней, птахів багатьох видів, комарів і пташиних кліщів. Велике значення для профілактики інфекції мала активна імунізація формолембріонвакциною проти вірусів східного й західного енцефаломієлітів коней. Препарат було запропоновано у 1938 році J. W. Beard et al. Вакцину стали широко застосовувати в практичних умовах. До 1940 року було щеплено біля 3 млн коней у неблагополучних і загрозливих із цих енцефаломієлітів вогнищах.

**Характеристика збудника.** Збудником захворювання є альфавірус із родини *Togaviridae* до якої належать кілька вірусів, що спричинюють розвиток енцефаломієлітів у коней. Вірус має одноланцюгову позитивно-чутливу РНК, яка включає два кластери генів поліпротеїну. Розмір віріонів становить 40–58 нм. В антигенному відношенні вірус Західного американського енцефаломієліту коней найбільш близький до вірусу Синдбіс. Висока антигенна спорідненість у нього також зі збудником Східного американського енцефаломієліту коней (який, можливо, є генетичним попередником).

У збудника виявлено антигенні варіанти.

У разі інфікування коней у сироватці крові виявляють комплектозв'язувальні, вірусонейтралізуючі й гемаглютинабельні антитіла. Гемаглютинабельні властивості проявляються щодо еритроцитів гусей і добових курчат.

У разі інтрацеребрального зараження вірус спричиняє менінгоенцефаломієліт у багатьох лабораторних тварин (найбільш чутливі мишенята сисуні) і диких гризунів, мавп, кролів, цуценят і молодих собак, оленів, поросят, телят, кіз і окремих птахів. Хом'яків будь-якого віку, а також молодих мишей і морських свинок можна заразити внутрішньом'язово. Вірус розмножується в організмі різних членистоногих.

Крім лабораторних тварин, вірус культивують на курячих ембріонах за будь-якого способу зараження. Ембріони гинуть через 18–24 год. Вірус розмножується в різних культурах клітин: фібробластах курячих ембріонів, нирок качок, мавп, ягнят, телят, котенят, кролів, мишей, лінії ВНК-21

(нирка новонародженого сірійського хом'яка) та інших лініях перещеплюваних клітин. ЦПД проявляється через 24–36 год. У моношаровій культурі клітин ембріонів тварин вказаних видів вірус утворює бляшки, в перещеплюваній лінії L-клітин спричиняє хронічну інфекцію.

Завдяки значному вмісту ліпідів вірус руйнується ефіром, хлороформом, чутливий до дезоксихолату. Протеази (трипсин, хімотрипсин, папоїн) не впливають на нього. Теплова інактивація збудника за 60 °С відбувається протягом 10–20 хв. За 4 °С у 50 % розчині гліцерину, у суспензіях, які містять 2% бичачого альбуміну або 20 % сироватки крові кролів вірус зберігається кілька місяців. У ліофілізованому стані за мінус 70 °С збудник зберігається декілька років. Розчини хлорного вапна (5 %), фенолу (5 %), креоліну (2 %) інактивують його за 10 хв.; фенол (1 %) і хлороформ руйнують вірус у мозковій суспензії за 10 днів (Griffin D.E., 2007; Strauss J.H., Strauss E.G., 1994).

**Епізоотологічні та епідеміологічні відомості.** Про спалахи Західно-американського енцефаломієліту коней в останні роки повідомлялося в західних і центральних штатах США (2013–2016), у Канаді, Мексиці (2019), Аргентині, Бразилії (2005–2006, 2017–2019), Болівії (2013–2016). Підтип цього вірусу було виділено в Аргентині з епізоотичним резервуаром у Південній Америці. Більшість випадків траплялися на захід від річки Міссісіпі, на захід від Скелястих гір та в Каліфорнії. Щорічна кількість зареєстрованих випадків сильно варіювала. Тепла погода та рясні дощі, як правило, збільшують векторну популяцію, що призводить до епізоотичних і епідемічних спалахів. Спалахи захворювання найбільш поширені в сільській місцевості. Найбільш значні спалахи сталися в 1941 році, понад 3000 підтверджених випадків у людей. Починаючи з 1964 року, в США було менше 700 підтверджених випадків. Вірус підтримується в ензоотичному циклі між його природними хребетними господарями, пасишковими птахами та їхнім звичайним вектором – комарами (переважно *C. tarsalis*, вид асоційований із зрошувальним землеробством та стоковою каналізацією в західних штатах США). Зараження коней і людей відбувається через векторів (комарів), включно з *Ochlerotatus melanimon* у Каліфорнії, *Aedes dorsalis* в штаті Юта, Нью-Мексико та *E. campestris* в Нью-Мексико. У помірних кліматичних районах збудник *WEEV* може перезимувати в організмі невідомих господарів і практично щорічно знову потрапляти до організму перелітних птахів. *WEEV* не виявляють у Центральній Америці, крім штату Веракрус у Мексиці. На основі генетичних аналізів ізолятів *WEEV* з Південної Америки (Бразилія та північна Аргентина) припускають, що *WEEV* має спорідненість із нуклеотидною ідентичністю понад 90 % в області кодування *E2/6K/E1* порівняно з ізолятами з Каліфорнії, Техасу й аж на північ від Монтани. Комплексний філогенетичний аналіз вказує на те, що між вірусами є рекомбінантні *EEEV*-подібні (дві третини геному) та вірусоподібні *Sindbis* (третина геному) батьківські віруси (Hahn C.S. et al., 1988; Weaver S.C. et al., 1997).

Векторну передачу вірусу до людини забезпечують комарі *Culex tarsalis*, *Culiseta* та *Aedes*. Спалахи захворювання серед мулів, коней, фазанів та інших птахів часто сприяють виникненню епідемії серед людей. Птахи є ампліфаторами збудника й вони виконують роль резервуара (адже не повідомлялось про випадки прямої передачі від птахів). Збудник може передаватись трансплацентарно. Аерогенна передача вірусу не доведена. Інфекція здебільшого трапляється в літній час на заході США (в липні і серпні). У цей час зараженими бувають до 90 % перепелів. Вірус виділяли також і від пташенят домашніх горобців, що свідчить і про нетрансмісивну передачу його в природі. Більшість інфекцій є субклінічними, але в частини тварин розвивається неспецифічний вірусний синдром, що характеризується гарячкою, остудою, нездужанням та міалгією. Уражені збудником люди одужують спонтанно, в деяких з них захворювання прогресує до розвитку енцефаліту. Нейроінвазивна хвороба спричинює сплутаність свідомості, сонливість, комагозність, а іноді й смерть. Немовлята уражаються частіше, ніж дорослі. У дорослих, немовлят та маленьких дітей частіше розвивається важке захворювання з неврологічними синдромами. Здебільшого пацієнти з легкими неврологічними симптомами одужують, і дорослі, як правило, мають кращий прогноз, ніж діти, у яких більше шансів на розвиток стійких судом, когнітивних та поведінкових порушень та парезів.

Вірус також може заноситися перелітними птахами-вірусоносцями або носцями інфікованих ектопаразитів.

Є думка, що провідним господарем цього вірусу є птахи, а коні, люди й мули уражуються випадково. У птахів багатьох видів вірус спричинює безсимптомну інфекцію. У 1963 році вірусонейтралізуючі антитіла в США були виявлені в сироватці крові зайців-біляків, у земляних білок, леопардових жаб і ховрахів. У 1965 році в Канаді під час епізоотії цього захворювання значне вірусоносійство було виявлене в популяції ховрахів. Рання сезонна інфекція ховрахів зумовлена комарами *Culex tarsalis*. Ймовірно, ховрахи відіграють суттєву роль у розповсюдженні вірусу. У спеціальній літературі були повідомлення про виділення збудника з організму опосума, лялечок комарів *Aedes caspiens* і клопів *Rhodnius prolixus* і *Triatoma infeshons*. У разі експериментального зараження вірус зберігався в їхньому організмі у високому титрі протягом 1 місяця (Carey B.D. et al., 2019; Ferreira-Ramos A.S. et al., 2019; Robb L.L. et al., 2019; Kumar V. et al., 2018; Baxter V.K., Heise M.T., 2018).

Активна передача вірусу, найімовірніше, відбувається в період із квітня до вересня з піками в липні та серпні. Під час епідемії значна частина населення сероконвертується, але рівень зараженості залежить від віку. Немовлята заражаються легше, оскільки мають найбільшу ймовірність заразитися вірусом після укусу комара. Дорослі частіше піддаються на-

падам цього вектору, але мають нижчий рівень зараженості. Однак за інфікування вірусом у значній кількості, дорослі мають більше шансів на розвиток більш тяжкого, нейроінвазивного захворювання або загибелі. У немовлят та зовсім маленьких дітей також більше шансів на розвиток неврологічних проявів захворювання та судом. У них частіше, ніж у дорослих, розвивається постійна втрата працездатності після зараження. Зафіксований рівень зараженості становить 1 : 1000 для дорослих, 1 : 58 для дітей віком 1–4 роки та 1 : 1 для немовлят (Chapman G.E. et al., 2018; Lundberg L. et al., 2017; Ronca S.E. et al., 2016; Aréchiga-Ceballos N. et al., 2015).

В останні роки в Північній Америці спалахи *WEEV* у людини різко зменшилися, адже останній документально підтверджений випадок у людини стався в 1994 році. Крім того, вірусу в жодному разі з 2008 року не було виділено від комарів, які розмножуються в басейнах (Bergren N.A. et al., 2014). Останній підтверджений смертельний випадок *WEEV* у людей був зафіксований в Уругваї у 2011 році (Delfraro A. et al., 2011).

**Патогенез.** Вірус потрапляє в підшкірну клітковину господаря через укус зараженого комара. Потім він починає реплікацію та синтез РНК зазвичай у регіонарних лімфатичних вузлах. Настає віремія, і якщо вірусне навантаження досить високе, вірус може потрапляти в центральну нервову систему через гематоенцефалітний бар'єр, що спричинює церебральні та менінгеальні запальні зміни та некроз.

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання у тварин і людей.** Інкубаційний період у коней за експериментального інтрацеребрального зараження триває 3–8 днів, у разі зараження в природних умовах – приблизно 1–3 тижні. У захворілих коней підвищується температура тіла до 41 °С. Через 18–36 годин гарячка зникає. Наприкінці захворювання температура часто субфебрильна. На відміну від інших вірусних енцефалітів коней за ЗАЕК відсутня жовтяничність, або вона дуже слабо виражена в окремих особин. Хвороба здебільшого має гострий перебіг, триває 3–8 днів. У частини тварин (10–30 %) після періоду гарячки настає ураження центральної нервової системи (сонливість, паралічі). Прогноз у цьому разі неблагоприятний. Іноді коні нестримно рвуться вперед, завдають собі значних травм, можуть бути навпаки апатичними, виявляють швидку втомлюваність, зниження апетиту, виявляють набряки в ділянці голови, черева, кінцівок. Інфікування частини тварин можна виявити лише серологічним методом або в ПЛР (латентна інфекція). Коні можуть ставати в неприродні пози, впиралися головою в годівницю, падати на бік, здійснювати плавальні рухи кінцівками. Присутні судомні скорочення окремих груп м'язів, маневрні рухи, посилене потовиділення. Рефлекси спочатку послаблюються, згодом зникають. Спостерігають втрату зору, затримку сечовиділення.

Отже, більшість випадків захворювання людей пов'язані з епізоотіями в птахів чи коней. Пацієнти можуть згадувати про активні напади комарів. Більшість випадків захворювання в людей субклінічні. Супут-

ні висипання відсутні. У разі симптоматичних захворювань інфіковані особи мають неспецифічні, продромальні симптоми гарячки, остуди, нездужання, слабкості та міалгій, характерних для багатьох вірусних інфекцій де комарі виконують роль вектора інфекцій. Більшість симптоматичних випадків закінчується одужанням протягом декількох днів, без жодних наслідків. Пацієнти також можуть скаржитися на головний біль, скутість шиї, нудоту та блювання. Прогресування нейроінвазивного захворювання здебільшого відбувається в дітей. Реєструють вертиго, світлобоязливість, сплутаність свідомості, збудження, сонливість, кому, парези та судомами. Неврологічні симптоми можуть розвиватися швидше в дітей, ніж у дорослих. У дітей раннього віку найімовірніше трапляється постійна неврологічна втрата працездатності, а літні люди швидше за все помирають від ускладнень. Пацієнти, які одужують після гострого неврологічного захворювання, можуть роками скаржитися на втому, головні болі та дратівливість. Пацієнти, що заразилися вірусом, але в яких не розвинулися неврологічні симптоми (або зареєстроване легке неврологічне переохворювання), часто повністю відновлюються. Діти, у яких розвивається неврологічне захворювання, мають 30 % шансів на постійну втрату працездатності, у них виникають судоми, парези та когнітивні або поведінкові розлади. Порівняно зі Східним американським енцефалітом коней, летальність за якого сягає 70 %, тут смертність низька, лише близько 4 %. Смертельні випадки здебільшого трапляються в пацієнтів літнього віку (Chapman G.E. et al., 2018; Lundberg L. et al., 2017).

**Патолого-анатомічні зміни.** Патолого-анатомічні зміни характеризуються дифузним енцефалітом із наявністю розсіяного некрозу нейронів, скупченням гігантських клітин невралгії (астроцитів) і помірною клітинною інфільтрацією м'яких мозкових оболонок або інфільтрацією периваскулярної тканини. Ураження інших органах проявляються слабо.

**Діагностика** ґрунтується на виділенні вірусу в період гострого переохворювання. Збудника виділяють із крові хворих тварин під час гарячки, або під час проведення аутопсії – з центральної нервової системи і внутрішніх органів.

Для виділення вірусу використовують 1–3-денних мишенят, KE й культуру клітин. Виділений вірус ідентифікують у РЗГА, РЗК, МФА, ІФА.

Антитіла можуть бути ідентифіковані в реакції нейтралізації редукції бляшок, затримки гемаглютинації, РЗК, ІФА. Нуклеїнову кислоту виявляють у ПЛР.

Антитіла в крові заражених тварин і людей виявляють уже через 3 тижні після зараження, вони досягають піку через 1–2 місяці.

Наявність *IgG* вказує на вплив вірусу й залежно від титру говорить про недавню інфекцію. Наявність антитіл *IgM* корелює з гострою інфекцією й може бути виявлене протягом 1–3 тижнів від появи клінічних ознак. Збуд-

ник має високий рівень антигенної спорідненості з вірусом енцефаліту Сент-Луїса, що ускладнює серологічну диференціацію обох інфекцій.

**Диференційна діагностика.** Необхідно виключити інші вірусні енцефаліти й енцефаломієліти: *Східний американський енцефаломієліт коней, енцефаліт вірусу Західного Нілу, японський енцефаліт, венесуельський енцефаліт коней* (всі вірусологічними й серологічними методами). Крім того, *ринопневмонію коней* (вірусологічні методи), *лістеріоз* і *лентоспіроз* (бактеріологічні методи).

**Імунітет і специфічна профілактика.** Коні, що вижили після захворювання, виробляють стійкий захиттєвий імунітет, проте, у більшості таких тварин постійно проявляються залишкові неврологічні явища.

Розроблені інактивовані вакцини, які застосовуються на неблагополучних територіях США: *Equiloid Innovator® Encephalomyelitis Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® 4 Encephalomyelitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней, грипу і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® 5 Encephalomyelitis-Rhinopneumonitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней, грипу, ринопневмонії коней і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® 6 Encephalomyelitis-Rhinopneumonitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів коней, грипу, ринопневмонії коней і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® Triple-E FT® Encephalomyelitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів коней, грипу і правцю), *TRIPLE-E T INNOVATOR® Encephalomyelitis Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів коней і правцю), *WEST NILE-INNOVATOR® + EW Encephalomyelitis-West Nile Virus Vaccine* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней і гарячки Західного Нілу), *WEST NILE-INNOVATOR® + EWT Encephalomyelitis-West Nile Virus Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней, гарячки Західного Нілу і правцю), *WEST NILE-INNOVATOR® + VEWT Encephalomyelitis-West Nile Virus Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів коней, гарячки Західного Нілу і правцю) (Steele K.E. et al., 2008; Taylor K.G., Paessler S., 2013; Wang E. et al., 2007).

Була розроблена модифікована жива вакцина проти *WEEV* для коней і людей (*VEETC-83*, штам вірусу підтип *IAB TrD* виділений від осла в Тринідаді). Вакцина TC-83 спричинювала утворення активного імунітету у коней, але також могла провокувати несприятливі наслідки в майже 40 % вакцинованих людей (розвивалися ознаки захворювання). Ця вак-



цина більше не ліцензується у США через її залишкову нейровірулентність (Minke J.M. et al., 2004; Gibbs E.P.J., Long M.T., 2007; Wang E. et al., 2007).

**Профілактика й заходи боротьби.** Оскільки не існує ефективного лікування або вакцини для людей, профілактика є надзвичайно важливою. Краще досягати цього, повністю уникаючи укусів комарів. Навіть доволі короткі періоди перебування на свіжому повітрі можуть призвести до укусів, тому слід носити належний захисний одяг. Ці захисні заходи включають довгі рукави, довгі штани, шкарпетки та взуття із закритим носком. Штанини можна заправити в шкарпетки, щоби запобігти укусам відкритих місць.

Передача вірусу часто реалізується в теплу пору року, і комарі можуть кусати через дуже тонкий одяг, тому обробка одягу репелентами (останнє стосується і тварин, які йдуть на випасання) що містять перметрин, DEET, евкаліптову олію тощо, знижують цей ризик. Передача вірусу є найбільш частою, коли комарі харчуються, між світанком і сутінками, тому слід уникати активних заходів на свіжому повітрі в цей період. Мандрівники повинні спати в приміщеннях із кондиціонером або використовувати протимоскітні сітки або екрани для запобігання укусів під час сну. Вода, що застоюється, є місцем розмноження комарів, тому квіткові горщики, відра та інші ємності слід осушувати. Басейни для дітей слід спорожняти від води, а в шинах і гойдалках повинні бути просвердлені на дні отвори, щоб уловлювана вода стікала (CDC, 2011).

Контроль та профілактика альфавірусного енцефаломієліту коней в основному ґрунтується на контролі вектору, щодо зменшення його впливу та вакцинації.

## ЗЛОЯКІСНА КАТАРАЛЬНА ГАРЯЧКА

Злоякісна катаральна гарячка (лат.: *Coruza gangraenosa*; абр.: ЗКГ) – інфекційна неконтагіозна генералізована лімфопроліферативна хвороба, яка характеризується гарячкою постійного типу, крупозним запаленням слизових оболонок дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, ураженням очей і центральної нервової системи, геморагічними ентеритами. Захворювання характеризується високою летальністю в сприйнятливих видів: великої рогатої худоби та інших видів жуйних тварин, у тому числі диких та свійських. Хворіють також декілька видів антилоп, олені, бізони, водяні буйволи й домашні свині (Schultheiss et al. 2000; Sood et al. 2013).

**Історична довідка.** Злоякісна катаральна гарячка стала відомою у XVIII ст. і описана в монографії Розенберга. Уперше хворобу під назвою тиф великої рогатої худоби описав у 1832 році Анкера, вірусну природу злоякісної катаральної гарячки встановив Меттам (1923). Вірус злоякісної катаральної гарячки вперше виділив Пірсі в 1953 році. У 1964 році Армстронг

описав збудника як представника родини *Herpesviridae*. У 1967 році вірус зляккісної катаральної гарячки був виділений Гордоном і Плоурайтом із лейкоцитів та тканин селезінки козуль у період віремії. Встановлено, що тварини були заражені внутрішньоутробно і здатні були інфікувати велику рогату худобу за умови контакту. У 1972 році тяжку ензоотію спостерігали в штаті Колорадо, де з 235 хворих тварин, 87 – загинуло. Про появу хвороби в Італії та Великобританії повідомлялося в 1974 році. Значних збитків захворювання завдає тваринництву й оленярству Шотландії, Австралії та Нової Зеландії. В Україні захворювання трапляється спорадично.

У спеціальній літературі описано декілька форм перебігу зляккісних гарячок, проте є дві дуже схожі й добре відомі форми: *MCF* (зляккісна катаральна гарячка), яку виявляють у гну; захворювання овець із проявом зляккісної катаральної гарячки (*SA-MCF*). Ці дві форми клініко-патологічно майже неможливо розрізнити, проте епідеміологічно й етіологічно вони відрізняються. Першу форму захворювання описували в Африці, а резервуарним видом для цього збудника є гну (Plowright et al., 1960). Про другу поширену форму захворювання (*SA-MCF*), повідомлялося європейськими вченими, і збудника було виділено від овець, великої рогатої худоби, свиней, буйволів, лосів, які утримувалися в неволі. Нині ця форма захворювання описана в усьому світі.

**Характеристика збудників.** Зляккісна катаральна гарячка (*MCF*) спричинюється ДНК-вмісними вірусами в межах роду *Macavirus* родини *Herpesviridae* (підродина *Gammaherpesvirinae*). Рід *Macavirus* складається з десяти різних вірусів, які, як відомо, спричиняють захворювання. Першим вірусом *MCF*, ідентифікованим у роді *Macavirus*, був *Alcelaphine herpesvirus* (*AlHV-1*), резервуаром якого є африканська гну, а захворювання переважно реєструють у великої рогатої худоби в африканських країнах. *Alcelaphine herpesvirus-2* (*AlHV-2*) спричинює *MCF* у благородного оленя *Barbary*. Ще одним відомим вірусом, який причетний до виникнення *MCF* в усьому світі є овечий герпесвірус-2 (*OvHV-2*). *OvHV-2* є ензоотичним у всьому світі й у європейських овець спричинює *MCF* (*SA-MCF*), він також є етіологічним агентом захворювання в різних домашніх і диких жуйних тварин (великої рогатої худоби, лосів, бізонів, домашніх свиней, водяних буйволів тощо). *Hippotragine herpesvirus 1* (*HiHV-1*) було виявлено в антилоп роана (*Hippotragus equinus*) й оріксів (*Oryx gazelle*). *Ovine herpesvirus-2* (*SpHV-2*) є ензоотичним у кіз і може спричинювати *MCF* у декількох видів жуйних тварин, у тому числі оленів сика (*Cervus nippon*), білохвостих оленів (*Odocoileus virginianus*), лосів (*Alces alces*), косуль (*Capreolus capreolus*). Інший *MCFV* невідомого походження (*MCF-WTD*) спричинює *MCF* у білохвостих оленів. Віруси *gembok-MCFV*, *muskox-MCFV* і *aoudad-MCFV* не асоціюються із цим захворюванням. *Hippotragine herpesvirus-1* (*HiHV-1*) після експериментального зараження спричинює *MCF* (за природних умов не проявляється).

У разі проведення електронної мікроскопії в інфікованих культурах клітин виявляються внутрішньоядерні, цитоплазматичні й екстрацелюлярні герпесоподібні частинки. Розрізняють частки двох типів: віріони розміром 140–220 нм із зовнішньою оболонкою й центральним капсидом та віріони розміром 100 нм, що складаються з сітчастого капсида. Окремих представників цих вірусів вдається репродукувати в культурах клітин нирки, селезінки, легень, тимусу й наднирників ембріона корови, вівці, у клітинах *Vero*, вони спричинюють утворення синцитіїв, поступове зменшення й округлення та руйнування клітин (ЦПД). Віруси можна також вирощувати в культурах клітин щитоподібної залози вівці, бичачих тестикулів і нирки кролів. Збудник можна нетривалий час культивувати на курячих ембріонах. За розмноження в культурі клітин щитоподібної залози або наднирників телят утворюється синцитій і тільця-включення типу А-Коудрі.

Експериментально захворювання можна відтворити на телятах, вівцях і кролях, інокуюючи їм кров хворих тварин. Відзначено численні випадки виникнення злоякісної катаральної гарячки у великої рогатої худоби за спільного утримання з вівцями. У тварин-реконвалесцентів встановлено формування вірусонейтралізуючих антитіл (титр 1 : 6–1 : 60), а також комплементозв'язувальних і преципітувальних. Гемаглютинабельних властивостей вірус не має. У хворих тварин вірус виявляють у крові, мозку, паренхімагозних органах і, у значній концентрації, у лімфатичних вузлах.

Вірус нестійкий до дії фізичних та хімічних впливів. У гепаринізованій крові за 4 °С він зберігається 10–12 діб. Збудник чутливий до впливу ефіру, хлороформу, руйнується внаслідок кількаразового заморожування-розморожування. За природних умов збудник зберігає активність до 35 діб. Розчинами віркону, екоциду 1 % руйнується за 15–20 хв (Schultheiss et al. 2000; Sood et al. 2013).

**Епізоотологічні відомості.** Хворобу реєструють на всіх континентах, але найбільш поширена вона в Африці, що пов'язано з проживанням там антилоп гну, топі та деяких інших парнокопитних, які є латентними носіями цього вірусу (персистування).

За природних умов на злоякісну катаральну гарячку здебільшого хворіють велика рогата худоба та буйволи всіх порід, ліній і вікових груп. Описані випадки захворювання й виділення вірусу в овець і кіз, білохвостих оленів, свиней, бізонів, лосів, жираф, антилоп гну, карибу, кам'яного козла, серни та сибірського козерога. Африканські буйволи і верблюди несприйнятливі до цього захворювання. Експериментально вдається відтворити хворобу на телятах, вівцях, кролях, морських свинках, котках і мишах. Велика рогата худоба й буйволи здебільшого хворіють у віці від 1 до 4 років. У більш дорослих тварин (у віці 8–10 років) хвороба перебігає важче, ніж у молодих, незалежно від статі.

*OvHV-2*, який є збудником *SA-MCF* глобально поширений, проте, *AiHV-1*, який спричинює *WD-MCF*, поширений у природних місцях існування антилоп Африки та зоологічних парках, де утримують по декілька видів диких копитних (включно із гну).

Є повідомлення про існування *OvHV-2*-інфекції в Південній Африці. Крім цих різновидів *MCF*, реєструють випадки *SpHV-2*-інфекції серед буйволів в Швейцарії.

Були проведені серологічні та молекулярні дослідження щодо поширеності вірусів *MCF* серед численної кількості домашніх і диких тварин у всьому світі. Такі види тварин, як вівці, кози, вівцебики і орікси, мали доволі значну серопозитивність – понад 50 %. І навпаки, чутливі до *MCF* види, такі як велика рогата худоба, бізони, олені, карібу, лосі, лами, північні олені, лосі, карібу, антилопи, інші види оленів мали низький ступінь серопозитивності – менше 50 % (Rossiter, 1981; Mushi et al., 1981; Li et al., 1995; Frolich et al., 1998; Collins et al., 2000; Zarnke et al., 2002; Li et al., 2003; Dullin et al., 2005; Vikoren et al., 2006; Wani et al., 2006; Yeslbağ, 2007; Banumathiet et al., 2008; Bremer, 2010; Yeşilbağ et al., 2011; Giangaspero et al., 2013; Premkrishnan et al., 2015).

Передача *AiHV-1*. Загалом, *AiHV-1* не передається від хворої тварини до клінічно сприйнятливою господаря за допомогою природних методів, оскільки вірус, що виділяється з організму тварин, є клітинно-асоційованим. Тому хворих тварин можна розміщувати поряд зі здоровими не турбуючись про можливість горизонтальної передачі вірусу. Однак відомо, що безклітинні *AiHV-1* зберігають інфекційність протягом тривалого періоду, особливо за високої відносної вологості. Безклітинний *AiHV-1* виділяли в організмі телят гну. *AiHV-1* може потрапляти до організму великої рогатої худоби через аерозольні краплі, що утворюються з носових витоків телят гну. Провідним джерелом інфекції *AiHV-1* є гну молодші 3-місячного віку. У таких тварин вірус було виділено з очних і носових виділень, сечі. Дорослі гну вірус майже не виділяють, проте латентна інфекція може активізуватись у разі впливу стресу. Велика рогата худоба в будь-якому віці сприйнятлива до цього вірусу, особливо чутлива до вірусу тільна худоба.

Передача *OvHV-2*. Характер передачі *OvHV-2* від овець помітно відрізняється від *AiHV-1* в гну. Якщо ДНК *AiHV-1* можуть мати окремі гну в популяції, то ДНК *OvHV-2* (в лейкоцитах периферійної крові) в овець за допомогою ПЛР може бути виділений в усіх тварин стада. На відміну від гну, кітні вівці нечасто передають *OVXB-2* ягнятам внутрішньоутробно, останні також можуть не заражаються *OVXB-2* протягом перших кількох місяців життя. Хоча дослідження показують, що вірусна ДНК *OvHV-2* присутня в молозиві та молоці овець. Показана заразливості носових виділень овець якою легко заражаються здорові вівці, а також спричинюють розвиток *MCF* як у великої рогатої худоби, так і в бізонів. Велика рогата худоба має низьку сприйнятливості до інфекції *MCF*, доза вірусу для інтраназального зараження має бути приблизно в 1000 разів вищою ніж для овець і бізонів.

Організм великої рогатої худоби є епізоотичним тупиком для вірусу, адже збудник який вони можуть виділяти з організму є клітинно-асоційованим, і ДНК його лише вбудована в ДНК клітини (Metzler, 1991).

Телята хворіють нечасто. Бугаї або робочі воли більш сприйнятливі до захворювання, ніж корови. Менш чутливі вівці та кози.

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини і вірусносії, з організму яких вірус виділяється з носовим і кон'юнктивальним секретами, але його практично не виявляють у слині й сечі. У вигляді латентної інфекції (персистування вірусу) захворювання перебігає в блакитного гну, коров'ячої антилопи, топі, водяних буйволів, дрібної рогатої худоби (вівці, кози), коней, свиней, а також диких парнокопитних із родини оленячих та інших видів диких тварин, які є резервуарами вірусу. Вважають, що провідними носіями й резервуарами збудника зляккісної катаральної гарячки серед сільськогосподарських тварин є вівці та кози (Schock A. et al., 1998), а також дикі копитні родини оленів. Зараження великої рогатої худоби від диких копитних найбільш поширене в країнах Африки й Азії. Деякі вчені доводять, що велика рогата худоба є епізоотичним тупиком цього вірусу (інші допускають наявність латентних форм перебігу з персистуванням вірусу в організмі великої рогатої худоби до 80 міс.) (Bolle H., Schmidt B., 1986, Rola J. et al., 2005).

Важливою характеристикою зляккісної катаральної гарячки є відсутність контагіозності та контактної передачі серед великої рогатої худоби за спільного утримання та на пасовищах. Відсутність сезонності захворювання виключає участь кровосисних комах як переносників.

Передача вірусу відбувається аерогенним (з повітрям) й аліментарним (з кормом, питною водою) шляхами. Епізоотологічна роль овець як можливого резервуару вірусу зляккісної катаральної гарячки підтверджується найбільш частим захворюванням великої рогатої худоби, і навіть свиней, за сумісного їхнього випасання та утримання (Loken T. et al., 1998; Dullin P. et al., 2005). У 1967 р. Гордоном і Плоурайтом показана можливість горизонтального і вертикального зараження. Корови й буйволи можуть інфікуватися від овець із наступною передачею трансплацентарно вірусу плодам.

У США під час ензоотичного спалаху зляккісної катаральної гарячки серед великої рогатої худоби було зареєстровано захворювання в мулів і бізонів. В Африці описані латентні форми інфекції серед диких корів, у яких клінічно хвороба не проявлялась. Від цих тварин було виділено клітиннозв'язаний герпесвірус.

У стаціонарно неблагополучних зонах зляккісна катаральна гарячка в 60–80 % випадків проявляється спорадично, рідше – у вигляді незначних ензоотичних спалахів. Так, індійські дослідники вказували, що поширення захворювання в Кашмірі на зляккісну катаральну гарячку не перевищувало 1 % (Wani S.A. et al., 2006). У 1972 році тяжка ензоотія зляккісної

катаральної гарячки була зареєстрована в штаті Колорадо серед великої рогатої худоби й буйволів. Із 235 захворілих тварин 87 (37 %) загинуло. Тривалість спалахів, як правило, не перевищує 40–50 днів. У цей період виділяється щоденно по 1–2 хворих тварини. Більш важко хворіють тварини на початку спалаху, а летальність досягає 90–100 %. У затухаючих вогнищах хвороба перебігає легше. За аналізу спалахів у Бурятії летальність склала 35 %. За даними Т. Vikoren et al. (2006), інцидентність інфекції герпесвірусу овець типу 2 серед оленів різних видів у Норвегії варіювала від 0,4 до 5 %.

В окремих господарствах, населених пунктах і, навіть, дворах хвороба може проявлятися стаціонарно упродовж 5–11 років. Хворобу реєструють здебільшого восени, нечасто взимку й навесні, дуже рідко – влітку. Факторами, що сприяють виникненню захворювання, є різке підвищення температури й вологості повітря, переохолодження організму, погана вентиляція, недостатня годівля тварин, згодовування зіпсованих кормів, сумісне утримання великої й дрібної рогатої худоби (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011).

**Патогенез.** Загалом, гамма-герпесвіруси впливають або на *B*-, або на *T*-лімфоцити, але й *MCF*-віруси також інфікують *T*-клітини. Інфіковані великі зернисті лімфоцити (*LGL*) клітини похідні від *MCF*-уражених тварин мають фенотип, схожий з активованою лімфокином клітинивбивці, і ці клітини відповідають за патологію, що спостерігається в уражених тварин (Anderson et al., 2008). Дослідження, проведені на кролях, продемонстрували прогресуючу гіперплазію *T*-клітин як у лімфоїдних, так і в нелімфоїдних органах. Згодом виникає екстенсивний васкуліт і порушення регуляції цитотоксичних лімфоцитів, що й призводять до руйнування тканин. Є різниця у формуванні патології, спричиненої *AIHV-1* і вірусами *OvHV-2* – це значні ураження, які розвиваються в периферійних лімфатичних вузлах і вісцеральній лімфоїдній тканині. Ураження, які спричинюють ці віруси також включають епітеліальні ерозії, кератокон'юнктивіт, збільшення лімфатичних вузлів і синовіт. Таким чином, патологія, індукована обома *AIHV-1* і *OvHV-2* має імунопосередковану етіологію, яка пов'язана з інфільтрацією лімфоцитів у різні тканини. У великої рогатої худоби й бізонів клітини *CD8 + i CD4 +* переважають усередині судинних інфільтратів.

Після накопичення вірусу в лейкоцитах, селезінці та лімфатичних вузлах, він потрапляє в головний мозок, різні тканини й органи. У відповідь на дію вірусу, який розмножується, виникає периваскулярна інфільтрація тканин, переважно лімфоцитарного типу. На початку захворювання спостерігають розсіяний негнійний енцефаліт, що проявляється клінічними ознаками тяжкого ураження головного мозку вже в перший день хвороби. Згодом у процес утягуються слизові оболонки очей, органів дихання і травлення. Запалені епітеліальні тканини некротизуються, утворюються ерозії і виразки.

Змертвілі тканини є добрим поживним середовищем для ентеробактерій і стрептококів, які зумовлюють розвиток крупозно-дифтеритного запалення, а, проникаючи в кров, останні спричиняють септицемію. Слід зазначити, що тривалий патогенний вплив вірусу, особливо в асоціації з бактеріальною мікрофлорою, а також несприятливими умовами утримання, годівлі та іншими стресовими чинниками, спричиняє різке посилення дистрофічних і некробіотичних процесів. Ураження клітинних елементів та утворення токсичних продуктів їхнього напіврозпаду зумовлюють аутоімунний вплив, що індукує аутоімунні хвороби з утворенням комплексів антиген-антитіло як проти дегенерованих, так і здорових клітинних елементів свого організму. Аутоімунна реакція призводить до нового посилення депресивних процесів у всьому організмі, різкого зниження резистентності. Глибокі морфологічні ушкодження і функціональні розлади призводять до смерті тварини (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011).

**Клінічні ознаки та перебіг.** Клінічні та патолого-анатомічні зміни, які спричиняють *AHSV-1* і *OvHV-2* у сприйнятливих тварин є надзвичайно подібними.

Інкубаційний період захворювання сильно варіює в межах від 2 тижнів до 10 місяців. *MCF* є мультисистемним синдромом і в англійській літературі описаний, в основному, у чотирьох формах: (1) оральна (бурхлива); (2) кишкова, (3) форма «голова й очі»; (4) м'яка форма. Усі ці форми групуються за характеристикою клінічних ознак, які більш очевидні за хронічного перебігу захворювання (Radostits et al. 2010).

Оральна форма характеризується швидким настанням депресії і високою гарячкою, після чого розвивається діарея, яка в деяких випадках може бути геморагічною. Смерть настає через 12–24 години після появи клінічних ознак.

За кишкової форми спостерігається діарея, іноді запори, інтенсивність ураження очей незначна (кон'юнктивіт).

У разі форми перебігу з ураженням голови й очей у тварин швидко розвивається депресія, виникає анорексія, агалактія, гарячка (температура тіла може становити 40–43 °C), пульс прискорюється (100–120 поштовхів за хвилину) і виникають серозні витоки з носа, які згодом стають значними і слизово-гнійними. У разі виникнення сильної ексудації дихання стає напруженим, виникає сильна задишка, тварина постійно витягує шию, виділення з носа мають доволі неприємний запах. У частини тварин виникає сльозотеча і значні виділення з очей, повіки набрякають. Склера червоніє через гіперемію судин, рогівка стає поступово непрозорою до такого ступеня, що тварина сліпне. Прогресування набряку рогівки добре корелює із наслідками хвороби, у цьому разі відсутність увеїту є поганою прогностичною ознакою. Виникають набряки лімфатичних вузлів у ділянці голови та шиї. Поверхневий некроз виникає на слизових носа й щок. Некрози видно на піднебінні, яснах, кутах рота, всередині губ і ясен. У дійних корів



зменшуються надой молока. Ураження можуть локалізуватися в місцях переходу шкіри в копито на ногах (здебільшого задні кінцівки, в ділянці п'ястка). Шкірні ураження на сосках, вульві, мошонці можуть відпадати під час пальпації, або можуть вкриватися сухими, цупкими струпами.

М'яка форма здебільшого спостерігається в експериментально заражених тварин. Присутні також гарячка й невеликі ерозії на слизових рота й носа. Ця форма здебільшого закінчується повним одужанням тварин.

У вітчизняній літературі структура описання захворювання є дещо іншою. Нечасто спостерігають надгострий перебіг (12–20 год.) зі швидкою загибеллю тварини, а також абортивний – легкий перебіг, що закінчується через 2–3 дні одужанням. Розрізняють 3 форми перебігу захворювання: з ураженням більшості основних органів; слизової оболонки кишечника (кишкова форма); слизової оболонки рота, носа, кон'юнктиви.

Хвороба починається з підвищення температури тіла до 40–42 °С, яка тримається на постійному рівні з незначними коливаннями протягом усієї хвороби. Уже в продромальному періоді спостерігають ознаки ураження центральної нервової системи. На другий день хвороби виявляють виділення з носа, які спочатку захворювання можуть бути серозними, серозно-слизовими, а згодом стають слизово-гнійними, зеленуватого кольору з неприємним іхорозним запахом. Дихання утруднене, хрипке, зазначають кашель і чхання. Виявляють почервоніння й набряк слизової оболонки носової порожнини, у міру розвитку патологічного процесу на слизовій носа з'являються ерозії та виразки.

У носовому слизі виявляють домішки крові й відторгнутий епітелій. На носовому дзеркалі спостерігають ерозії, тріщини шкіри, струпи. Розвивається стоматит, гіперемія слизової оболонки ротової порожнини та її потовщення. На внутрішній поверхні губ, язика, на піднебінні помітні крупозно-дифтеритні нашарування, після знімання яких виявляють еродовані ділянки. З'являється рясна піниста слинотеча, неприємний запах із ротової порожнини. У телят на 2–3 добу захворювання спостерігають м'язовий тремор, судоми й посмикування м'язів грудного поясу й передніх кінцівок. Відмічають порушення координації рухів, хитку ходу. Нечасто виникає набряк підщелепного простору. Ураження очей здебільшого проявляється з другого дня кон'юнктивітом, що супроводжується сильною сльозотечею, набряканням повік і світлобоязню. Кон'юнктива набуває червоного, згодом фіолетово-червоного кольорів. Надалі виділення з очей посилюються. Рогівка швидко стає каламутною й димчато-білою. У хворих тварин настає сліпота на обидва ока. У такому стані вони стоять нерухомо на одному місці або натикаються на перешкоди під час ходи. У всіх хворих тварин з'являється спрага. Помітна лякливність, нашорошеність, іноді навіть буйство, або, навпаки, пригнічення, порушується рівновага, з'являється загальна слабкість, дрижання м'язів, а пізніше клонічні епілептичні напади, розвивається коматозний стан.

За надгострого перебігу здебільшого спостерігають втрату апетиту, спрагу, атонію рубця, зниження молоковіддачі, утруднене дихання та прискорене серцебиття. Пульс спочатку жорсткий, пізніше – слабкий і в'ялий. Носове дзеркальце сухе й гаряче. Хвороба може закінчитись на цій стадії смертю тварини.

Під час гострого перебігу слідом за описаними вище ознаками вже на першу або другу добу з'являється запалення слизових оболонок голови. За ураження очей спостерігають сильну сльозотечу, світлобоязнь, почервоніння й набряк кон'юнктиви, склеювання повік. Дифузний паренхімагрозний кератит характеризується зміною кольору рогівки, вона стає матовою, димчастою, згодом – молочно-білою. Часто в рогівці утворюються дрібні пухирці й виразки. Розвивається іридоцикліт і кератит, які іноді призводять до перфорації рогівки та випадіння райдужної оболонки з капсулою кришталика. Унаслідок цього хвора тварина сліпне на одне або обидва ока. У випадку одужання в рогівці зникають дефекти, але зір залишається ослабленим або не відновлюється взагалі. Спочатку витікання з носа мають серозно-слизовий характер, потім гнійний із домішкою крові, фібрину та обривків епітелію. Секрет, що виділявся, застигає навколо крил носа у вигляді брунатних кірочок. Слизова оболонка носа запалена, вкрита брунатно-сірими псевдомембранними нашаруваннями; коли їх знімають, то виявляють виразки, які кровоточать. Виділення з ніздів мають гнильний запах. Унаслідок набрякання слизових оболонок, звуження просвіту й закупорювання носових ходів дихання стає прискореним, напруженим та хрипким. За умов утягування в процес слизової оболонки гортані проявляються явища задухи. За ураження дихальних шляхів розвивається бронхіт, з'являється спочатку катаральна, пізніше крупозна пневмонія, яка супроводжується болучим кашлем.

Запалення слизових оболонок додаткових порожнин голови супроводжується підвищенням місцевої температури, появою тупого звуку під час перкусії цих порожнин. У разі переходу запалення на кісткову основу рогів порушувався зв'язок із розміщеними нижче тканинами, і роги виходили відпадали. Слизова оболонка рота набрякає, почервоніла й суха. На яснах, губах і язичі помітні дифтеритні нашарування, під час видалення яких виявляють ерозії з нерівними краями, які кровоточили. Утруднене ковтання, сильна саливація, коліки, запор або пронос вказували на ураження слизових оболонок шлунково-кишкового тракту. Калові маси смердючі, з домішкою крові, пластівців фібрину й відторгнутого епітелію слизової оболонки кишечника.

Окремо в гострому перебігу захворювання можна виділити генітальну форму. Генітальна форма характеризується появою на слизовій піхви крупозних пльвок і виразок, а в тільних тварин – абортів. Запальний процес міг розповсюджуватися на слизову оболонку сечового міхура й нирки. Унаслідок цього виникають цистити та нефрити. У хворих тва-

рин сечовиділення утруднене й болоче; сеча має кислу реакцію, у ній виявляють білок, кров, сечові циліндри, нирковий епітелій. Доступні для пальпації лімфатичні вузли збільшені. Часто на шкірі всього тіла або голови, шиї, спини, живота, вимені, носового дзеркала з'являються папульозно-везикулярні висипання з утворенням брунатних струпів, після відторгнення яких виявляються ділянки шкіри з алопеціями. Паралельно з генералізованим ураженням лімфатичних вузлів розвивається лейкопенія й мононуклеоз із появою великих незрілих формених елементів. Гострий перебіг триває здебільшого 4–10 днів і в 90–100 % випадків закінчується летально. Підгострий перебіг хвороби характеризується тими ж симптомами, що й гострий, однак вони розвиваються повільніше і слабко виражені. Хвороба затягується, і тварини гинуть приблизно на 14–21 добу. Атипова (абортивна, доброякісна) форма хвороби супроводжується короткочасною гарячкою і слабо вираженими клінічними ознаками. Тварини за цієї форми здебільшого одужують, але в деяких із них спостерігають рецидиви з летальним кінцем (Корнієнко Л.С. та ін., 2011).

Норвезькі вчені Т. Loken et al. (1998) описали злаякісну катаральну гарячку в поросят, яка виникла в них після тривалого контакту з вівцями. Клінічні ознаки характеризувалися підвищенням температури до 41 °С, втратою апетиту, депресією, залежуванням, прискоренням пульсу й дихання, гіперемією кон'юнктиви, легким помутнінням рогівки, тремором, конвульсіями. Незважаючи на проведену антибіотикотерапію, симптоми прогресували, тварини гинули на 3–14 добу. Гематологічні дослідження виявили лімфопенію з помірною нейтрофілією. За біохімічних досліджень крові встановлюють збільшення рівнів сечовини, загального білірубину, креатиніну, активності аспаратамінотрансферази і креатинкінази. Крім вищезгаданих, існує тиха форма хвороби, описана в 1930 році. Сучасні методи діагностики дозволили підтвердити наявність цієї форми, що спричинювалася здебільшого атенуйованими штамми збудника.

За гострого й підгострого перебігу смертність може досягати 50–90 %, за надгострого приблизно наполовину менша. Основною клінічною ознакою є різке підвищення температури тіла до 42 °С, м'язовий тремор і відмова від корму. Якщо тварини переносять цей перший напад хвороби, у деяких із них проявляється кишкова форма перебігу, за якої яскраво виражені ураження кишечника й більш чітко виражений маніфестний прояв. У фекаліях виявляють домішки крові, спостерігають серозні витікання з носа, можлива сльозотеча, іноді помітна світлобоязнь. Тварини, як правило, гинуть протягом двох тижнів. За більш тривалого перехворювання у тварин спостерігають рясне серозне, а пізніше серозно-гнійне витікання з носа й рота, гіперемію слизової оболонки рота й носа, гнильний запах із рота. В овець захворювання клінічно проявляється кон'юнктивітом, помутнінням рогівки, випадін-

ням фібринозних згустків у передній камері ока, ерозіями й виразками слизової оболонки носової та ротової порожнин (Vikoren T. et al., 2006).

**Патолого-анатомічні зміни.** Труп тварини, як правило, виснажений, швидко розкладається, трупне заляккання виражене добре. Шерсть скуйовджена, матова. Шкіра в ділянці хвоста, стегон і задніх кінцівок забруднена каловими масами, з носової й ротової порожнин витікає рідина гнильного запаху. Кров темна, густа. У підшкірній клітковині виявляють крапчасті і смугасті крововиливи. Лімфатичні вузли збільшені, частково геморагічно запалені. За патолого-анатомічного огляду носове дзеркало і крила носа вкриті струпами засохлих виділень. Слизова оболонка носової порожнини гіперемійована, з виразками, пухка, виявляють ерозії та гнійно-некротичні виразки. Слизова оболонка гортані та трахеї почервоніла, з дрібними крововиливами. На слизовій гортані спостерігають гнійні фокуси, дифтеритні нашарування, які легко знімаються. Хрящі трахеї цілі, еластичні, у ній міститься сірувато-біла піниста рідина, а також плівчасті просвіти жовтуватого кольору, неприємного запаху, які легко знімаються.

Лімфатичні вузли (підщелепні, привушні, мезентеріальні) збільшені в об'ємі, соковиті на розрізі. Скелетна мускулатура дистрофічна, блідо-рожевого кольору, поверхня розрізу волога. Серозний покрив черевної порожнини вологий, гладкий, під ним виявляють поодинокі крововиливи. У черевній порожнині скупчення серозної рідини. Селезінка ланцетоподібної форми, в об'ємі не збільшена, сірого кольору, м'якої консистенції, поверхня розрізу волога, зіскрібок блідий. Серце конусоподібної форми, збільшене в об'ємі, з крововиливами під епікардом, у порожнинах серця виявляють згустки крові. Легені звичайної форми, дещо гіперемійовані та набряклі. Нирки бобоподібної форми, дещо збільшені, гіперемійовані, з крововиливами під капсулою. Сеча в сечовому міхурі каламутна, на слизовій сечового міхура є окремі крововиливи. Печінка звичайної форми, з ділянками жовтуватого кольору. Жовчний міхур збільшений, переповнений густою темною жовчю. Слизова оболонка ротової порожнини гіперемійована й пухка. Слизова губ, ясен, язика запалена. На язиці є масивні, пухкі, сіро-брунатні струпи, під час зняття яких відкриваються ерозії й виразки. Слизова оболонка глотки гіперемійована, набрякла, з крупозно-дифтеритними плівчастими утвореннями, які легко знімаються, окремі ділянки еродовані. У тонкому відділі кишечника вміст рідкий, кашоподібний, з неприємним запахом. Слизова оболонка геморагічно запалена, є невеликі виразки. Крім того, виявляють кератокон'юнктивіт, ціаноз видимих слизових оболонок і кон'юнктиви, алопеції на шкірі, набрякання поверхневих та мезентеріальних лімфатичних вузлів, атрофію скелетної мускулатури, дистрофію міокарда й печінки, фібринозно-некротичне запалення ротової порожнини, крупозно-дифтеритне запалення глотки, у нирках – застій венозної крові.

За надгострого перебігу спостерігають лише серозний кон'юнктивіт, іноді незначне помутніння рогівки ока, серозний риніт та катаральний стоматит, а також геморагії під епікардом.

Найбільш поширеними патогномонічними ознаками, пов'язаними з *MCF*, є ерозії вздовж усього шлунково-кишкового тракту й геморагічний цистит, який здебільшого виявляють у бізонів (Sood et al., 2012). Реєструють застійні явища й набряки легень, ерозії слизової оболонки трахеї та бронхів, вогнищеві білі некротичні ураження в нирках, також еритему слизової оболонки носа й набряки лімфатичних вузлів.

Гістологічними методами в багатьох органах і тканинах виявляють лімфоцитарні інфільтрати й лімфоцитарний васкуліт, периваскуліти. Реєструють також бронхопневмонії та інфаркти в серці, негнійний енцефаліт, некроз стінки судин і гліоз у центральній нервовій системі (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011)..

**Діагностика й диференційна діагностика.** Діагноз встановлюють на підставі епізоотологічних відомостей, враховують клінічні ознаки й патолого-анатомічні зміни, кінцево проводять підтвердження діагнозу лабораторними методами (остаточний діагноз). *MCF* практично є єдиним захворюванням, за якого МЕБ визнає остаточне підтвердження за результатами гістопатології. У лабораторіях також використовують непрямую імунофлуоресценцію і ПЛР-аналіз.

Для вірусологічного дослідження в лабораторію ветеринарної медицини від трупів чи забитих тварин направляють шматочки селезінки та лімфатичних вузлів у свіжому вигляді або консервованих 30 % розчином гліцерину, виготовленого на фосфатно-буферному розчині (*pH* 7,2–7,4). Патологічний матеріал для вірусологічних досліджень відбирають не пізніше 2 год. з моменту загибелі тварини в стерильні пробірки або флакони й доставляють у лабораторію ветеринарної медицини в термосі з льодом. Можна надсилати проби крові хворих тварин у період гарячки. Проби крові (по 10,0 см<sup>3</sup>) відбирають і стабілізують таким же об'ємом антикоагулянту (розчином Едінгтона: 5 г оцтовокислого калью, 5 г фенолу, 500 г гліцерину та 500 см<sup>3</sup> дистильованої води).

Ізоляція вірусу. Вірус *AHSV-1* можна виділити шляхом співкультивування лейкоцитів периферійної крові з клітинами з уражених тканин, використовують також лінії культур клітин бичачого або овечого походження. Цитопатичний ефект може проявитися через 7–21 день після зараження культури клітин. Провести ізоляцію *OvHV-2* до цього часу не вдалося.

Непрямий імунофлуоресцентний аналіз має багато нарікань. Цей тест не дуже специфічний, і дає реакції імунологічного перехрестя з іншими герпесвірусами.

Розроблений для виявлення антитіл тест *ELISA* виявився доволі ефективним (Li et al. 1994, 2001).

Нині з успіхом для виявлення ДНК збудників цього захворювання використовуються молекулярні методи досліджень (ПЛР) (Baxter et al., 1993; Sood et al., 2014; Hussy et al., 2001; Cunha et al., 2009).

**Диференціювати** це захворювання потрібно від *вірусної діареї та інфекційного ринотрахеїту великої рогатої худоби, блютангу, сальмонельозу, кокцидіозу*.

**Лікування.** Лікування симптоматичне та є малоефективним, прогноз обережний.

**Імунітет.** Телята-реконвалесценти після експериментального інфікування набувають імунітету тривалістю не менше ніж на 4 роки. У телят після випоювання молозива в крові з'являються колостральні антитіла. Однак колостральні антитіла за експериментального зараження не захищають тварин. Тривале персистування вірусу злякисної катаральної гарячки у великої рогатої худоби на фоні специфічних антитіл пояснюється недостатністю їхньої дії на вірус, який перебуває в клітиннозв'язаному стані. Протягом тривалого часу намагання розробити живі та інактивовані вакцини проти цього захворювання виявлялися безуспішними. Незначна ефективність інактивованих вакцин пояснюється тим, що гуморальні чинники імунітету не забезпечують стійкості тварини до цього вірусу (Edington N., Plowright W., 1980; Plowright et al., 1975; Haig et al., 2008).

**Профілактика й заходи боротьби.** Для недопущення виникнення злякисної катаральної гарячки необхідно суворо виконувати ветеринарно-санітарні вимоги щодо утримання тварин; ретельно проводити механічне очищення і профілактичну дезінфекцію приміщень; утримувати в окремих приміщеннях велику рогату худобу, свиней і дрібну рогату худобу.

У разі підтвердження діагнозу на захворювання худоби лікар ветеринарної медицини повинен: а) провести клінічний огляд усієї великої рогатої худоби неблагополучного господарства або його частини (ферми, відділку, бригади, стада) для виявлення тварин, хворих і підозрілих у захворюванні, з наступною їхньою ізоляцією; б) негайно запровадити заходи з недопущення виведення худоби з господарства або населеного пункту, де встановлене захворювання, заборонити перегрупування поголів'я всередині господарства і введення в це господарство нових тварин; в) організувати і провести ретельну дезінфекцію приміщень, де перебували хворі тварини, інвентар і предмети догляду за тваринами; г) про встановлення діагнозу щодо захворювання тварин на злякисну катаральну гарячку і вжиті заходи повідомити головного державного інспектора ветеринарної медицини району.

У разі встановлення діагнозу на злякисну катаральну гарячку господарство, ферму, двір оголошують неблагополучними з цього захворювання й запроваджують карантинні обмеження. За умовами *обмежень* забороняється: а) виведення та вивезення великої і дрібною рогатої худоби для виробничих та племінних цілей до зняття з господарства або населеного

пункту обмежень; б) сумісне утримання, випасання та водопій великої рогатої худоби з вівцями й козами; вивезення за межі господарства й використання сирого молока від тварин, хворих і підозрілих у захворюванні на злоякісну катаральну гарячку. Молоко від хворих тварин потрібно прокип'ятити і згодувати тваринам у межах господарства. Молоко від тварин неблагополучної ферми має бути обов'язково пропастеризоване.

Усі тварини неблагополучного стада підлягають щоденному клінічному огляду з вимірюванням температури тіла. Хворих і підозрілих у захворюванні тварин негайно ізолюють та піддають симптоматичному лікуванню. Поточну дезінфекцію приміщень, інвентарю, транспортних засобів проводять після кожного випадку виділення хворої тварини, а потім через кожні 10 діб аж до ліквідації спалаху. Дезінфекцію проводять 2 % розчином їдкого натрію, 5 % розчином сірчано-фенолової суміші, 10 % розчином хлорного вапна. Гній, рештки корму й підстилку знезаражують біотермічним способом.

Забій хворих і підозрілих у захворюванні тварин на м'ясо дозволяється за відсутності в них високої температури і виснаження. У разі виявлення дегенеративних змін у м'язах тушу і всі органи утилізують.

Якщо дегенеративні зміни в м'ясі відсутні, то голову й уражені органи направляють на технічну утилізацію, а туші й незмінені органи випускають після проварювання. Шкури, зняті з убитих або загиблих тварин, дезінфікують 5 % розчином кальцинованої соди в насиченому розчині кухонної солі (4 вагові частини розчину на 1 вагову частину шкури) за температури розчину 17–20 °С та експозиції 24 год.

Господарство, населений пункт оголошують благополучним зі злоякісної катаральної гарячки через 2 міс. після останнього випадку виділення хворої тварини і проведення заключної дезінфекції (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011).

Більшість європейських дослідників вказують, що єдиним ефективним засобом контролю нині є сегрегація чутливого господаря з резервуарним видом. Пасовища повинні бути окремими для стад великої рогатої худоби й овець. Важливо не допускати контактів великої рогатої худоби із потенційними резервуарами (вівці, кози за SA-MCF, антилопи гну за WD-MCF).

## ІМУНОДЕФІЦИТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Імунодефіцит великої рогатої худоби (англ.: *Bovine immunodeficiency infection*) – повільна вірусна інфекція, за якої виникають імунні розлади й через це збільшується сприйнятливість тварин до вторинних інфекцій.

**Історична довідка.** Уперше вірус було виділено в 1969 році в Луїзіані, США, від корови голштинської породи з клінічними ознаками генералізованої гіперплазії лімфатичних вузлів, ураження центральної нерво-



вої системи, лімфоцитозу, слабкості і виснаження (Van der Maaten et al., 1972). Два ізоляти (названі FL491 і FL112) *BIV* були виявлені у Флориді в 1993 році (Suarez et al., 1993). Хоча імунodefіцит у ВРХ не був характерною рисою *BIV*, однак ця назва закріпилася завдяки своїй генетичній та морфологічній подібності з вірусами ВІЛ і імунodefіциту мавп (*SIV*). Спочатку *BIV* позначали як «бичачий віснаподібний вірус», оскільки він був структурно схожий із вірусом *maedi-visna*. Фактично його біологічні характеристики не вивчалися протягом 15 років до виявлення в 1983 році ВІЛ (Barré-Sinoussi та ін., 1983). Два інших виявлених ретровіруси були бичачим синцитіальним вірусом (*BSV*), пінистий вірус або спумавірус; і вірус лейкозу ВРХ (*BLV*), онковірус (Malmquist et al., 1969; Miller et al., 1969).

**Характеристика збудника.** Вірус бичачого імунodefіциту (*Bovine immunodeficiency virus; BIV*) є членом роду лентивірусів підродини *Orthoretrovirinae* родини *Retroviridae*.

Лінійний геном *BIV* містить 8960 пар основ у вигляді провірусу ДНК, яка включає обов'язкові ретровірусні структурні гени *gag*, *pol*, і *env*. Гени *gag*, *pol* і *env* *BIV* мають деяку схожість послідовностей із їхніми аналогами у ВІЛ-1. Однак геноми *BIV* і *HIV*-1 показують загальну дивергенцію, з *gag* і *pol* *ORF*, що мають найбільшу подібність послідовностей.

Морфологія *BIV* схожа з ВІЛ. Розмір віріону становить – 120–130 нм. Частинки *BIV* складаються з двох позитивних одноланцюгових вірусних РНК і мають структурний капсид, який охоплює білки. Двошарова вірусна оболонка складається білків вірусної поверхні (*SU*) *gp100* і трансмембранних (*g*) *gp45* і охоплює конусоподібні капсидні (*CA*) і нуклеокапсидні (*НК*) структури, що захищають геном *BIV* (St-Louis et al., 2005; Gonda et al., 1994). Геном *BIV*, як і інші лентивіруси, містить структурні гени *gag*, *pol*, *env* і кілька додаткових генів, включно з *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpr* і *tmx* (Avidan et al., 2006; Braun et al., 1988).

*BIV* має цикл реплікації, подібний до циклу інших лентивірусів. Вільні частинки вірусу приєднуються до конкретних клітинних рецепторів і проникають у клітину. Тоді вірусна РНК вивільняється й комплементарна копія ДНК транскрибується з вірусної РНК за допомогою ферменту зворотної транскриптази і включається в ядро клітини-господаря як «провірус» за допомогою вірусної інтегрази. Провірус *BIV* може залишатися латентним протягом багатьох років поки він не реактивується в інфекційний РНК-вірус за сприяння таких чинників, як паралельна інфекція, стрес або старіння. Реактивація вірусу може ініціювати розвиток патогенезу в організмі господаря, що і призводить до різних уражень і симптомів.

**Епізоотологічні відомості.** Збудник є доволі розповсюдженим, однак він не є первинною причиною будь-яких захворювань великої рогатої худоби на відміну від збудника імунodefіциту людини (ВІЛ).

Про *BIV*-інфекцію у великої рогатої худоби повідомляли декілька країн: США (Black, 1990), Канада (McNab et al., 1994), Німеччина (Muluneh, 1994),

Японія (Hirari et al., 1996), Італія (Cavirani et al., 1998), Австралія (Burkala et al., 1999), Корея (Cho et al., 1999), Пакистан (Meas et al., 2000), Індія (Patil et al., 2003, Bhatia et al., 2006, 2008, 2010), Бразилія (Meas et al., 2002) і Замбія (Meas et al., 2004). В окремих регіонах США, інфікування *BIV* було порівняно вище, ніж в інших. Наприклад, у Луїзіані в середньому 40 % відгодівельних і 60 % молочних стад були серопозитивними (Gonda et al., 1994). Серорозповсюдження *BIV* серед стад ВРХ у Міссісіпі перевищувало 50 % (St Cyr Coats, 1995). Приблизно 4 % стад ВРХ із південної та південно-західної частин США виявилися позитивними, тоді як серед сироваток ВРХ зі східної або північно-східної частин США виявлялася лише спорадична позитивність (Gonda, 1992; Gonda et al., 1994). У центральних регіонах США (зокрема в Колорадо) повідомлялося про 21 % серопозитивних тварин за результатами *ELISA* у молочному стаді (Cockerell et al., 1992). Деякі дослідники використовували хемілюмінесцентний блот-аналіз для виявлення *BIV*-антитіл у сироватках. В Онтаріо було виявлено 5,5 % позитивних із 928 досліджених корів (McNab et al., 1994). Під час серологічного дослідження в Німеччині із застосуванням імуноферментного методу та РІФ виявили 6,6 % позитивних тварин із 380 досліджених тварин (Muluneh, 1994). У Франції під час дослідження використовувався рекомбінантний антиген *BIV R-29 53 kDa*, який давав слабшу реакцію з французькими сироватками, ніж зі зразками з Луїзіани, що вказувало на часткову антигенну відмінність різних французьких і луїзіанських варіантів *BIV* (Polack et al., 1996). Дослідження сироваток у Хокайдо (Японія) показало серопревалентність *BIV* у межах 7,5 % із 120 голів досліджених (Hirari et al., 1996).

**Патогенез.** *BIV* інфікує клітини імунної системи щонайперше моноцити / макрофаги й лімфоцити *in vivo* (Gonda et al., 1987). Експериментальне зараження телят *BIV* спричинює лімфоцитоз і лімфаденопатію без будь-яких явних клінічних проявів (Carpenter et al., 1992; Suarez et al., 1993; Onuma et al., 1992; Van der Maaten та ін., 1972). На відміну від інших лентівірусів, які зумовлюють хронічні запальні захворювання (артрит-енцефаліт кіз та інфекційна анемія коней), природна інфекція *BIV* не має значного впливу на здоров'я худоби, хоча експериментальні докази свідчать про те, що *BIV* може спричинювати імунні розлади й через це збільшується сприйнятливість тварин до вторинних інфекцій.

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання.** Ряд повідомлень із США описують клінічні синдроми з різними ознаками: мастит, вторинні інфекції, проблеми з кінцівками, відсутність адекватної реакції на подразники і ступор. Сильну асоціацію цих ознак виявляють під час коінфікування тварин *BIV* і вірусом лейкозу великої рогатої худоби (*BLV*). Виявляють гематологічні зміни в крові, лімфаденопатію з фолікулярною гіперплазією, менінгоенцефаліти (як за природного, так і експериментального зараження) (Braun et al., 1988; Martin et al., 1991; Carpenter et al., 1992; Onuma et al., 1992; Flamming et al., 1993; Gonda et al., 1994; Rovid et al., 1996).

Вірус періодично активний у тварин, що проявляють симптоми й можуть бути виділені протягом багатьох років після зараження (Brownlie et al., 1994; Baron et al., 1995). Дослідження продемонстрували роль *BIV* в імунній дисфункції під час з тривалого дослідження (понад 7 років), проведеного в Луїзіані на молочному стаді, яке мало високу серопревалентність щодо *BIV* і високу частоту симптомів, які знижували економічну складову виробництва молока (Snider et al., 1997). *BIV* інфекція великої рогатої худоби знижує чутливість різних важливих функцій моноцитів і змінює співвідношення  $CD_4 / CD_8$ -клітин імунної системи (Opuma et al., 1992; Zhang et al., 1997). Інші дослідження продемонстрували або легку або повну відсутність імуносупресії. До уваги брали кількість лімфоцитів, тест бластогенезу, тест нейтрофільних функцій, аналіз мононуклеарних підгруп, і гістопатологічні зміни (Martin et al., 1991; Carpenter et al., 1992; Flamming et al., 1993). Немає жодних доказів, які могли б підтвердити спосіб передачі *BIV* природними шляхами, хоча експериментальне внутрішньовенне зараження (кров'ю, безклітинним або клітинно-асоційованим вірусом) вдається. Вірус виявляють у молоці (Nash et al., 1995), спермі (Nash et al., 1995). Нині відсутні жодні відомості про внутрішньоутробну передачу або вікову сприйнятливість тварин. Багаторічні дослідження патогенності *BIV* ґрунтуються на обмеженій кількості короткострокових експериментальних досліджень. Виділення нових варіантів *BIV* допоможе зрозуміти його патогенез, починаючи з лентівірусів (Gardner, Luciw, 1989; Gonda et al., 1990).

**Діагностика.** Виділити збудник із біоматеріалу від хворих або інфікованих тварин доволі проблематично. У спеціальній літературі є лише декілька повідомлень про успішне виділення *BIV*. Перше повідомлення про виділення *BIV* від корови з персистувальним лімфоцитозом належить Van der Maaten et al. (1972). Виділеного агента назвали *R-29*. Про виділення збудника повідомлялось із Коста-Ріки, ізолят отримав назву *BIVCR1* (Hidalgo et al., 1995). У Флориді (США) були виділені ізоляти *FL491* і *FL112* (Suarez et al., 1993). Усі чотири зазначені ізоляти були виділені методами співкультивування з використанням мононуклеарних клітин периферійної крові від інфікованих тварин із фетальними клітинами селезінки великої рогатої худоби, клітинами легень плодів корови або ембріональними кролячими клітинами (Suarez et al. 1993).

Молекулярно-серологічні методи є більш доступними для діагностики *BIV* через труднощі у виділенні. Хоча виявлення *BIV* у інфікованої великої рогатої худоби можна надійно здійснити за допомогою ПЛР зі специфічними праймерами, проте його не можна вважати золотим стандартом для діагностики *BIV* (Suarez і Whetstone, 1998; Miller et al., 1969; Suarez et al., 1995; Zhang et al., 1997). Проте *PCR* націлена на дві окремі ділянки *pol* і *env*, і все-таки є більш чутливим методом діагностики, ніж серологія й виділення вірусу (Suarez et al., 1995).

Для серологічних досліджень спочатку як джерело антигену використовували ізолят R-29 BIV. Згодом, застосування рекомбінантних вірусних білків стало популярним для серологічних досліджень на носійство BIV в усьому світі (Betemps та ін., 1999; Zheng et al., 2000; Abed et al., 1999). Нині для діагностики захворювання запропоновані непрямий ІФА на основі рекомбінантного капсидного білку (Zheng et al., 2000), бакуловірус-експресований трансмембранний білок (Abed, Archambault, 2000), які використовують для дот-блот аналізу й непрямого ELISA для виявлення сироваткових антитіл до BIV (Bhatia et al., 2006, 2008, 2010).

## ІНФЕКЦІЙНА АНЕМІЯ КОНЕЙ

Інфекційна анемія коней (лат.: *Anaemia infectiosa equorum*; син.: болотна гарячка; абр. назва: ІНАН; *EIAV*) – повільне вірусне захворювання, яке характеризується тривалим персистуванням вірусу, ураженням органів кровотворення, проявляється рецидивною або постійного типу гарячкою, анемією, явищами геморагічного діатезу під час температурних підйомів і порушенням функції серцево-судинної системи.

**Історична довідка.** Уперше хворобу описав у Франції Lignee (1843). Однак у звітах Альфортської ветеринарної школи у Франції перші повідомлення про цю хворобу датуються 1841 роком. У 1859 році Ангініард експериментально довів заразливість цього захворювання шляхом введення крові хворих на анемію коней здоровим. Valle і Carre (1904) встановили вірусну природу цього захворювання. У 1969 році Копо отримав культуральний вірус у культурі лейкоцитів.

**Збудник** хвороби РНК-умісний вірус (дві копії позитивної одноланцюгової РНК), який належить до родини *Retroviridae* роду *Lentivirus* підродини *Orthoretrovirinae*. Існує імунологічна спорідненість цього вірусу з іншими лентівірусами: вісни-маеді, артрити-енцефаліту кіз, імунодефіциту людини, бичачого імунодефіциту, імунодефіциту котів, імунодефіциту мавп (Cook et al., 2013; Leroux et al., 2004). Вірус проявляє високий ступінь поліморфізму. Здебільшого віріони сферичної форми, з діаметром 90–140 нм, мають двоконтурну ліпідну оболонку. Оптично щільний нуклеоїд має розміри 40–63 нм і вкритий одношаровою мембраною. Плавуча щільність вірусу в градієнті густини сахарози дорівнює 1,54 г/см<sup>3</sup>, у градієнті хлористого цезію – 1,15 г/см<sup>3</sup> (Weiland et al., 1977).

Геном містить три основних структурних гени (*gag*, *pol* і *env*). Ген *gag* кодує матрицю *p15 (MA)*, *p26* капсидний антиген (*CA*), нуклеокапсид *p11 (NC)* і білок «пізнього домена» *p9* і *pol* ген кодує *RT*, інтегразу, *dUTPase (DU)* та інші ферменти, такі як протеїназа приймає участь у реплікації *EIAV* (Cook et al., 2013). Білкові продукти гену *gag* утворюють ядро віріону *EIAV*, де

*p11* залишається пов'язаним із геном вірусної РНК, *p26* утворює конічну структуру ядра, а *p15* оточує ядро, яке утворює матрицю (Issel et al., 2014).

Антиген *p29* є білком, який позначають як G-антиген. Він міститься в середині віріону, вивільняється під час обробки вірусу ефіром, є спільним для багатьох штамів вірусу інфекційної анемії й виявляється в РЗК, РДП і РІФ. Антигени *p12* і *p14* є поверхневими. Антиген вірусної оболонки *gp77/99* відповідальний за продукування вірусонейтралізуючих антитіл і піддається антигенній мінливості під впливом останніх. Вірус передається через заражену кров, він потрапляє в клітини господаря, такі як макрофаги за допомогою рецептор-опосередкованого ендоцитозу, який залежить від низького *pH* (Brindley and Maury 2005, 2008; Jin et al. 2005). Вірус міститься всередині клітини господаря, він розпаковує свій генетичний матеріал і виділяє його в цитозоль. Реплікація геному *EIAV* починається з конwersії геному РНК в одноланцюгову комплементарну дезоксирибонуклеїнову кислоту (кДНК), і каталізовано кодується ферментом зворотної транскриптази (RT) (Rubinek et al., 1994).

Відомо, що штами збудника ІНАН розрізняються в РН і реакції перехресного імунітету на конях. Встановлено, що в процесі інфекції відбувається зміна поверхневих антигенів вірусу, що супроводжується появою антигенних варіантів цього вірусу («антигенний дрейф»). Встановлена швидка поява нових антигенних варіантів вірусу в процесі латентної інфекції (такі варіанти, як правило, зумовлюють рецидиви гарячки). Суттєва мінливість генів глікопротеїдів *gp20* і *gp45* в процесі інфекції в одній і тій же тварині виявляється за допомогою моноклональних антитіл.

Штами вірусу ІНАН, виділені в різних місцях земної кулі, в антигенному відношенні ідентичні. Вони розрізняються в РН, але мають спільний антиген, який виявляють у РЗК і РДП.

Низькі титри вірусонейтралізуючих антитіл і високий рівень антиглікопротеїдної активності сироваток свідчить про те, що імунна відповідь направлена передусім не на нейтралізуючі епітопи, а на вірусні глікопротеїди. Здебільшого імуногенні сайти на поверхні віріону не чутливі до нейтралізації.

Нейтралізуючу активність має фракція *IgG*, яку виявляють через 40 днів після зараження тварини. В окремих коней вона зберігається протягом усього життя й діє на поверхневі антигени віріону, тобто реагує з типом-, але не групоспецифічним компонентом вірусу ІНАН. Досліди показали, що 99 % інфекційного вірусу циркулює в сироватці крові хворих тварин у комплексі з антитілами.

Вірус може розмножуватись у культурі клітин селезінки, наднирників і лімфовузлів лоша, у культурах ембріональних тканин коня, однак ознаки ЦПД у цих культурах відсутні. Збудник добре культивується в культурі клітин кінських лейкоцитів, а також у клітинній культурі шкіри коня з утворенням ЦПД. У присутності 50 % сироватки крові коня

культуральна рідина через 3–4 дні після зараження містить відповідну кількість вірусу, яку можна виявити серологічними реакціями.

Слід маги на увазі, що культивування вірусу *in vitro* супроводжується деякими труднощами. Вірус розмножується в лейкоцитах коней, але під час тривалого пасажування різко зростає небезпека контамінації його герпесвірусами коней, які самі мають усі характеристики персистувальних вірусів (повільні інфекції). Доведена можливість розмноження цього вірусу в культурі клітин комара.

Нині для титрування вірусу ІНАН не існує задовільного методу. Найбільш оптимальним методом вважають титрування на поні.

Латентний період після зараження культури лейкоцитів коня триває 18–24 год; титр вірусу досягає найвищого показнику через 48–72 год. після зараження. Адаптований до культури клітин вірус, здебільшого має титр  $10^6$ – $10^7$  ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>. Серійне пасажування його в культурі клітин призводить до атенуації вірусу щодо коней (втрата вірулентності).

Вірус має гемаглютинабельну активність щодо еритроцитів морської свинки та коня. Гемаглютинабельні антигени вірусу є типоспецифічними і відрізняються від антигенів, які виявляють у РН. Гемаглютинін не відокремлюється від вірусних часток. Рецептори еритроцитів руйнуються протеолітичними ферментами і формальдегідом, але стійкі до дії нейрамінідази, дезоксихолату натрію й періодату калію. У сироватці крові хворих коней містяться антигемаглютиніни. У реакції затримки гемаглютинації (РЗГА) вірус кожного штаму інгібується лише гомологічною антисироваткою. Поява в сироватках крові антигемаглютинінів передуює появі в них вірусонейтралізуючих антитіл.

Вірус стійкий до дії трипсину, РНК- і ДНК-ази; термолабільний, за 60 °С втрачає вірулентність протягом 30 хв. Кип'ятіння руйнує його через 1–2 хв., сонячні промені інактивують за 1–3 год. За 0–2 °С зберігається до 2 років, у гліцерині – 7 міс., у сечі і гноївці – до 2,5, у висушеній крові за кімнатної температури – 7 міс., у стерильній воді до 160 днів. Інфіковані сіно й пасовища безпечні через 9 міс. після зараження. У вівсі в осінньо-зимовий період вірус втрачає патогенні властивості лише через 8,5 міс. Відносно стійкий до висушування і гниття.

Заморожування на його активність не впливає.

Вірус порівняно стійкий до впливу хімічних речовин, особливо в крові, коли проявляється «екрануюча дія білків». Очищений вірус інактивується доволі швидко загально уживаними дезінфектантами. Так, 2 % розчини натрію гідроксиду, формальдегіду – інактивують його за 5 хв.

**Епізоотологічні відомості.** ІНАН реєструється в більшості країн світу: США, Японії, Індії, у країнах Північної й Південної Африки, Австралії та деяких країнах Європи. В Італії та Румунії хвороба є ендемічною. Хворобу реєстрували в Угорщині, Франції, Греції, Бельгії, Німеччині, Великобританії. Ірландія була неблагополучною у 2006 році (Cruz et al., 2015).

Спалах був цікавий тим, що було вперше доведено можливість аерозольної передачі вірусу (крім ятрогенного й векторного через комах). Загалом на ліквідацію інфекції в Ірландії було використано 1 млн євро (Mogk et al., 2008; Volfa et al., 2013). У деяких країнах хвороба може виникати знову після тривалого благополуччя. В Індії захворювання зареєстроване у 2010 році, після 17 років благополуччя хворобу було зареєстровано в Японії (Murakami et al., 2012). Не так давно захворювання реєстрували в країнах Південно-Східної Азії, таких як Китай, Монголія, Таїланд, Узбекистан, Філіппіни та Малайзія (Муракамі та ін., 2012; Pagamjav et al., 2011).

У 1997 році ІНАН реєструвалася в 15 областях України й перебігала безсимптомно (переважання латентних форм інфекції з персистуванням вірусу). Тварин-носіїв вірусу виділяли у 2003 році (Хмельницька обл.), у 2009 році (Черкаська обл.), у 2018 році (Київська, Одеська, Житомирська обл., м. Київ).

Усі члени родини *Equidae* сприйнятливі до вірусу, і клінічні ознаки ІНАН реєструють у коней, поні, мулів, зебр і віслуків. Клінічні симптоми залежать від низки чинників, включно з вірусними чинниками (штам вірусу, його титр під час зараження) й індивідуальними чинниками (індивідуальна генетика господаря, а також вид тварини) (Cook et al., 2001). *EIAV* є класичним прикладом патогена, що передається через кров, який зазвичай потрапляє від однієї інфікованої тварини до іншої сприйнятливої тварини механічним шляхом через колючі вектори, переважно через кіньських та оленьчих мух (Hawkins et al., 1973, 1976; Issel and Foil, 1984). Осли й мули більш стійкі до вірусу ІНАН, ніж коні. Хвороба в них здебільшого перебігає підгостро і хронічно. Підшкірне або внутрішньовенне введення 20–50 см<sup>3</sup>, а нерідко, навіть, 0,01 см<sup>3</sup> крові або сироватки хворої на інфекційну анемію тварини зумовлює в коней, зокрема лоша́т (через 9–93 дні) гостру або хронічну інфекцію.

Джерелом збудника інфекції є хвора тварина або коні інфіковані вірусом ІНАН. Особливу небезпеку становлять тварини в стадії гострого перебігу хвороби. Коні з латентною формою хвороби можуть бути вірусоносіями зажиттєво.

З організму хворих коней і вірусоносіїв збудник виділяється із секретами й екскретами, які містять білок, елементи крові (сеча, кал, носовий слиз, кон'юнктивальний секрет, молоко). Забруднені виділеннями хворих тварин корми, вода, гній, підстилка та інші об'єкти можуть бути чинниками передачі вірусу. Але аліментарне зараження, вочевидь не має провідного значення. У спеціальній літературі є повідомлення про те, що за сумісного утримання (в одній стайні) здорових і хворих на ІНАН коней передача збудника не відбувається. Стійловий період утримання характеризується лише спорадичними випадками зумовленими, як правило, рецидивами латентної інфекції, пов'язаними з поганим харчуванням і доглядом за кінями або підвищеною їхньою експлуатацією. Отже,



аліментарний шлях зараження за ІНАН не є провідним. Здебільшого зараження відбувається парентерально, збудника передають колючі комахи – гедзі, мошки, кліщі, сліпні, мухи-жигалки, комарі. Хвороба розвивається після внесення під шкіру навіть мінімальної кількості вірусу. Виконання маніпуляцій (відбір крові, вакцинації, лікувальні ін'єкції) у разі недотримання стерильності зумовлюють зараження тварин (ятрогенний шлях). Звідси стає зрозумілим виникнення епізоотичних вогнищ ІНАН у лісисто-болотистих місцевостях, а також пов'язана з масовим льотом колючих комах у липні-серпні підвищена захворюваність (Sellon et al., 1994; Issel et al., 1988; Cheevers, McGuire, 1985; Stein et al., 1944).

Як уже зазначалось, здорові коні можуть захворіти в результаті попадання до їхнього організму через шкіру навіть мінімальної кількості вірусу (0,01 см<sup>3</sup> крові або сироватки). Ця обставина дозволяє вважати кровосисних комах (так звані вектори) основним чинником передачі збудника інфекції. Ось чому ІНАН переважно реєструють у літню пору року, у долинах і заплавах річок, у лісисто-болотистих місцевостях із підзолистими кислими ґрунтами. У таких місцевостях концентрація кровосисних комах більша, кормові рослини бідні на каротин і мінеральні речовини. У цих умовах коні навіть влітку, як правило, перебувають на неповноцінному раціоні, що призводить до зниження резистентності організму.

Є дані про трансплацентарну передачу збудника ІНАН (McConnico et al., 2000). Жеребці з латентною інфекцією виділяють вірус зі спермою (Stein et al. 1944). Зареєстровано випадки зараження здорових кобил жеребцями-плідниками під час парування і, навпаки, зараження здорових жеребців від кобил.

Отже, ІНАН властиві виражена стаціонарність, сезонність і належність до певних місцевостей.

Встановлена наявність неоднакової природної стійкості в різних породних груп коней. Меншу захворюваність коней місцевих порід і їхніх метисів пояснюють їхньою більшою природною стійкістю, яка зумовлена передусім сильною конституцією й задовільними для них умовами годівлі, утримання й експлуатації.

Західноєвропейські породи ваговозів (арденська, брабансонська, першеронська, клейдесдальська тощо) дуже чутливі до вірусу ІНАН, і для них у неблагополучних господарствах характерна 100 % захворюваність. Летальність під час первинного спалаху хвороби може становити 20–80 %.

У стаціонарно неблагополучних господарствах за латентного перебігу ІНАН, з віком серед коней збільшується кількість інфікованих тварин, що пов'язано з низькою резистентністю в старших вікових групах. У коней віком 1–3 років захворюваність може становити – 8–10 %, а у тварин 16 років і старших – понад 65 %.

Епізоотичний спалах ІНАН, як правило, триває 3–5 міс. Спочатку виявляють хворих коней, у яких хвороба перебігає гостро або надгостро, зго-

дом відмічаються випадки хронічного перебігу й латентні форми перебігу. Якщо в неблагополучний пункт не вводять здорових коней, то через 1–2 роки випадків вираженого клінічного перебігу не реєструють, але значна частина тварин залишається вірусоносіями. У стаціонарно-неблагополучних господарствах без поповнення поголів'я внаслідок купівлі, напруженість епізоотичного процесу характеризується стабільністю.

**Патогенез і механізми персистенції вірусу.** Провідним патогенетичним компонентом інфекційної анемії є широке розповсюдження вірусу в організмі тварини. У гострому періоді вірус визначають за допомогою РІФ, ІФА, ПЛР або за інфекційністю практично в усіх органах і тканинах, хоча антиген здебільшого виявляють у селезінці, печінці й лімфатичних вузлах. Він представлений гранулами, розміщеними в цитоплазмі макрофагів.

Інфекційна анемія коней є лімфопроліферативним захворюванням із постійною віремією за присутності антитіл (ненейтралізуючі антитіла). У періоди гарячки титри вірусу в сироватці крові хворих коней досягають  $10^{5.5}$ – $10^{6.5}$  ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>, у той час, як у сечі й калі його виявляють не завжди.

Внаслідок вірусемії виникає гарячка, посилюється розмноження клітин РЕС і їхня фагоцитарна активність. Згодом функція кровотворних органів порушується. Еритроцити навантажені вірусом, інтенсивно руйнуються, і через 5 днів після зараження їх кількість в 1 мкл крові знижується до 1,5–3 млн., як наслідок, показник гематокриту й кількість гемоглобіну зменшується на 50 %. Ось чому основною ознакою хвороби є анемія. Уже через 24 год. після зараження швидкість зсідання еритроцитів значно збільшується. Елементи РЕС поглинають продукти гемолізу, а в клітинах печінки, селезінки та інших органах накопичується гемосидерин. Цитоплазматична дія вірусу на клітини крові й паренхіматозних органів призводить до того, що в крові хворих коней з'являється значна кількість чужорідного білка (тканинного антигену), який і індукує алергічне запалення тканин і посилену продукцію антитіл до цих антигенів. Внутрішній і позасудинний гемоліз еритроцитів має імунну природу, а 99 % вірусу міститься в крові у вигляді імунного комплексу антиген-антитіло. Цим пояснюються невдачі під час спроб виділення інфекційного вірусу ІНАН із застосуванням окремих методик.

Як уже зазначалось, незалежно від перебігу ІНАН найбільш характерний симптом захворювання – анемія, яка за сучасною уявою, формується в організмі хворої тварини у двох напрямках. Перший і, як вважають провідний із них пов'язаний з імунологічно опосередкованим інтра- і екстраваскулярним гемолізом. Еритроцити коней, заражених вірусом ІНАН, як виявилось, вкриті С3-компонентом комплексу і противірусними антитілами, унаслідок чого значно зменшується тривалість їхнього життя, підвищується осмотична крихкість, збільшується еритрофагоцитоз. Водночас у плазмі зазначають різке збільшення вмісту гемоглобіну

з одночасним зниженням рівня гаптоглобуліну в сироватці. Важливо зазначити, що антитіла, елюйовані з еритроцитів, заражених цим вірусом, не взаємодіють з еритроцитами здорових коней (Perryman, 1971).

Вірус макрофаго-тропний і більшість його штамів переважно реплікується в тканинних макрофагах *in vivo*. Однак окремі штами *EIAV* також добре реплікуються в ендотеліальних клітинах. Тромбоцити коней, інфікованих *EIAV*, піддаються імуно-опосередкованому руйнуванню (або опосередкованому лізису або фагоцитозу) після зв'язування з антитілами (*IgG* або *IgM*), виникає тромбоцитопенія, спленомегалія та гепатомегалія (Banks and Henson, 1972; Clabough et al., 1991).

Іншим механізмом формування анемії за цієї хвороби є депресія кісткового мозку. Ферокінетичні дослідження, проведені в гострій стадії ІНАН, виявили зниження швидкості обміну. Дослідження пунктатів кісткового мозку показують, що провідний симптом хвороби – анемія, яка виникає внаслідок пригнічення еритропоєзу, а також лізису еритроцитів, які піддаються впливу вірусу й надалі фагоцитованих клітинами ПЕС. Під час гострого перебігу хвороби еритробластна група клітин зменшується з 40 до 4,6 %, а гістіоцитарна група, клітини якої, мають фагоцитарну активність, і поглинають еритроцити, збільшується з 31 до 40 %.

В організмі коней, заражених вірусом ІНАН, між 15-м і 120-м днем після введення вірусу формуються різні антитіла, частина з яких (преципітувальні й нейтралізуючі) визначаються протягом усього життя тварин незалежно від особливостей клінічного перебігу захворювання. Проявляється запалення ниркових клубочків зумовлене відкладанням комплексу антиген-антитіло, що складається з інфекційного вірусу, *IgG*-глобуліну і С3 компоненту комплементу. Відкладання останнього на поверхні еритроцитів пояснює різке зниження вмісту цього компоненту в сироватці крові хворих тварин. Давно прижилася думка, що всі властиві для ІНАН ураження, такі, як анемія, запалення ниркових клубочків, гепатит, гіпергаммаглобулінемія, лімфаденопатія і зниження рівня С3-компоненту комплементу є імунологічно опосередкованими, їхня інтенсивність змінюється на різних стадіях захворювання залежно від рівня репродукції вірусу. Підтвердженням вищесказаного є результати У. Коно та Т. Taniguchi (1974), які довели можливість розвитку рецидиву ІНАН під час лікування тварин імунодепресантами: серед коней, у яких протягом декількох років не відмічали ознак хвороби, розвивалася типова гарячкова реакція внаслідок застосування дексаметазону або циклофосфаміду. У цьому разі було виявлено, що вірус ІНАН, який персистував в організмі тварин і не був нейтралізований антитілами, починав активно розмножуватись, однак посилення вірусної репродукції не супроводжувалося зниженням титрів антитіл.

Для інфекційного процесу за прихованого перебігу ІНАН характерний динамічний розвиток, що супроводжується зниженням гематологічних,

біохімічних та імунологічних показників (кількості еритроцитів, відносного вмісту лімфоцитів, гемоглобіну, альбумінів, *L*-глобулінів, титру гетероаглютинінів, вмісту вітаміну С, лізоцимної активності, кількості *T*-лімфоцитів, фагоцитарної активності, фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу, фагоцитарної ємності і збільшення кількості лейкоцитів, відносного вмісту нейтрофілів, *B*-клітин, *T*-теофілінрезистентних, *T*-теофілінчутливих, рівня  $\beta$ -глобулінів, імуноглобулінів, імунних комплексів, титру ізоаглютинінів та зниженням експресії рецепторів на імунокомпетентних клітинах і розвитком гістоморфологічних змін в органах.

**Клінічні ознаки й перебіг.** Хвороба розвивається після періоду інкубації протягом від 5 днів до кількох місяців. На тривалість інкубаційного періоду впливають штамові особливості вірусу, доза зараження й індивідуальна чутливість господаря. Після зараження коней польовими штамами тривалість інкубаційного періоду, як правило, становить 5–30 днів.

Розрізняють *надгострий, гострий, підгострий, хронічний і латентний* перебіг ІНАН. У розвитку хвороби характерною є певна циклічність із почерговими періодами загострень (*рецидивів*) і затухання (*ремісій*), що створює кінцево значну кількість прояву її форм.

Основні симптоми хвороби – рецидивна гарячка, розлади серцевої діяльності, слабкість, ознаки анемії під час гарячки, схуднення тварини, набряки підгруддя, препуцію, мошонки чи черевної частини тіла. Нерідко у хворої тварини бувають коліки, з'являється пронос (калові маси з домішкою крові, іноді спостерігають носові кровотечі). Апетит збережений, але хворі коні худнуть. З розвитком хвороби кон'юнктива, слизові оболонки носової й ротової порожнин, а в кобил слизові піхви – припухають, нерідко набувають жовтуватого відтінку і пронизані точковими крововиливами.

Раніше вважали нечастими випадки хвороби з ознаками ураження травної й дихальної систем, поверхневими геморагіями, набряком мозку. Нині такі ознаки вважають специфічними для ІНАН. Ослаблення серцевої діяльності супроводжується застійними набряками в ділянці черева, препуцію, кінцівок. Під час приступу гарячки швидко розвивається анемія, кількість еритроцитів зменшується до 1–3 млн в 1 мм<sup>3</sup> крові, остання стає водянистою, погано згортається. Характерною з цього часу є поява в крові комплексів вірус-антитіло і відкладання їх у клубочках нирок, що призводить до виникнення гломерулонефриту.

Описані випадки надгострого (миттєвого) перебігу хвороби, коли дуже швидко розвивається гарячка, геморагічний гастроентерит, серцева слабкість і асфіксія. Хворі тварини «тануть на очах», тяжко рухаються, нерідко в них розвиваються паралічі задніх кінцівок. У подібних випадках протягом декількох годин або днів настає смерть.

За гострого перебігу після 1–3-тижневого періоду гарячки розвиваються носові кровотечі й ознаки анемії. Кількість еритроцитів різко

зменшується, відмічають розрідження крові і значне збільшення часу її згортання. Кількість гемоглобіну знижується до 40 г/л з одночасним збільшенням часу реакції згортання еритроцитів. Окремі тварини можуть загинути наприкінці цього періоду, в інших настає апірексія різної тривалості, слідом за якою може знову розвинути приступ гарячки.

Хронічна форма ІНАН розвивається саме в тих випадках, коли після одного або декількох приступів тварина залишається зовні здоровою протягом декількох місяців або, навіть, років, особливо в разі задовільної годівлі й утримання. Однак протягом цього терміну спостерігається повільно прогресуюче схуднення, і тварини можуть гинути. За хронічного перебігу ІНАН коні часто гинуть у період загострення хвороби. Явища геморагічного діатезу згладжені. Крім свіжих, трапляються старі крововиливи у вигляді пігментних цяток.

Поряд з описаними вище існує латентна форма ІНАН, яку розпізнають лише за нечастими підйомами температури тіла, серологічним дослідженням і ПЛР. Такі тварини є вірусоносіями, хоча зовні видаються цілком здоровими. Саме за відсутності клінічних проявів, такі тварини-вірусоносії становлять найбільшу небезпеку.

Подразнення вірусом нервових рецепторів, а також вплив гуморальних чинників зумовлюють запуск механізмів захисту організму, сильне подразнення всієї РЕС, у макрофагах (гістіоцитах) якої утворюється значна кількість гемосидерину. Останній виявляють не лише в селезінці, але й у печінці, нирках і нечасто – в інших органах.

З розвитком хвороби кількість гістіоцитів знижується, що свідчить про виснаження цієї функції РЕС, у той час, як у проліферативній реакції починає переважати розмноження лімфоїдних клітин, особливо в селезінці, лімфовузлах, які не проявляючи властивостей макрофагоцитозу й не утворюючи, відповідно, гемосидерину, мають ймовірно, антисептичні функції.

За хронічного перебігу хвороби РЕС печінки, не будучи в стані замінити зниклу функцію селезінки з переробки відмерлих еритроцитів, також виснажується. У ній розмножуються лімфоїдні клітини, розвиваються судинні й дистрофічні зміни з омертвінням паренхіми в центрі часток, а гемоглобін, який вивільняється під час розпаду еритроцитів, виводиться з організму. Для ІНАН характерний також негнійний менингоенцефаліт. За хронічної анемії описані ендокардити, гломерулонефрити і клітинно-вузликова реакція з боку інтими дрібних судин, яка розглядається нині як прояв алергії.

Отже, анемія – характерний симптом ІНАН, зумовлений гемолізом поза або всередині судин, який спричинений імунологічними механізмами. Еритроцити заражених коней вкриті противірусними антитілами. Після зараження тварини відбувається швидке підвищення титру вірусу практично в усіх тканинах. Потім він знижується, однак, із рецидивами хвороби знову синхронно підвищується. Така періодична репродукція ві-

рису призводить до вивільнення пірогенів, антигенів та інших субстанцій, які сприяють розвитку симптомів хвороби. Усі описані під час інфекційної анемії ураження, імунологічно опосередковані, а тяжкість їхнього прояву прямо залежить від періодичності активації репродукції вірусу.

Отже, вірус протягом усього життя зберігається в організмі заражених коней. Симптоми хвороби різні, однак характерними є періодичні загострення. Противірусні антитіла, які з'являються на ранній стадії хвороби, зберігаються зажиттєво, і виявляються багатьма методами. Періодична реплікація вірусу призводить до тривалої присутності антигену, що так само зумовлює утворення імунних комплексів і акумуляцію сенсibiliзованих еритроцитів (Sellon et al., 1994; Issel et al., 2014; Issel and Coggins, 1979; McClure et al., 1982).

**Патолого-анатомічні зміни.** Під час розтину тварин, які загинули в період гострого приступу гарячки, виявляють картину сепсису: дистрофічні зміни паренхіматозних органів, ознаки геморагічного діатезу (численні крововиливи в різних ділянках тіла; серозні й серозно-геморагічні інфільтрати в пухкій сполучній тканині, блідість (з жовтяничним відтінком) слизових оболонок). Селезінка збільшена, переповнена кров'ю, нерідко місцями на поверхні розрізу грубо зерниста (ділянки гіперплазованої пульпи), пульпа ніздрювата, однак різкого розм'якшення її не відбувається, в усякому разі, у тому ступені, як під час сепсису. Лімфатичні вузли збільшені і гіперемійовані, особливо селезінкові й порталні. Печінка збільшена, з невиразним мозаїчним малюнком. Серце, як правило, розширене завдяки правому шлуночку. Кров водяниста, світло-червоного кольору.

За хронічного перебігу в загинувих тварин на перший план виступають анемія і схуднення. Кров водяниста (гідремія), ознаки жовтяниці виражені слабо. Селезінка дещо збільшена, пульпа щільна, із зернистим малюнком (гіперплазія), яскраво-червоного або малинового кольору. Печінка щільна, з мускатним малюнком. Лімфовузли збільшені, часто значно, із сіруватим, а іноді жовтяничним відтінком. У серцевому м'язі на фоні білково-жирової дистрофії виявляють вогнища фіброзу і склерозу у вигляді сіро-білого кольору ущільнень як у товщі міокарду, так і під ендокардом. У кістковому мозку відмічається заміщення жирової пульпи червоною. За хронічної анемії на розтині виявляють лише окремі характерні для ІНАН ознаки: світло-червоний колір селезінки, пігментні цятки тощо.

**Гістологічні зміни.** Характер і ступінь змін залежать від стадії хвороби, кількості рецидивів, ремісій і їхньої тривалості. За гострої форми хвороби в капілярах печінки – скупчення гістіоцитів, макрофагів і лімфоїдних клітин. У макрофагах і клітинах Купфера – гемосидерин. Печінкові клітини в стані жирової або зернистої дистрофії. У селезінці червона пульпа переповнена кров'ю, кількість гемосидерину в нормі або дещо вище. У нирках і серці – гіперемія, крововиливи, серозний

набряк інтерстицію, слабка проліферація гістіоцитарних лімфоїдних клітин, жирова й зерниста дистрофія, іноді незначні відкладання гемосидерину в ендотеліальних клітинах і гістіоцитах. Лімфатичні вузли гіперемійовані, з крововиливами. У легенях – крововиливи під плевру.

За хронічної форми хвороби можуть спостерігатися такі зміни: у печінці дифузні проліферати лімфоїдних клітин і в меншому ступені дрібних гістіоцитів, які містять гемосидерин. У тварин, які загинули в період тяжкого загострення, у печінці виявляють скупчення великих гістіоцитів, навантажених гемосидерином. У селезінці – дифузна гіперплазія і різке зменшення кількості гемосидерину або його повне зникнення. У коней, які загинули під час нападу хвороби, у селезінці відзначають підвищене кровонаповнення синусів і вогнищеве скупчення еритроцитів у пульпі. У нирках – продуктивний гломерулонефрит, судинні клубочки збільшені й мають багато ядер. Між канальцями й навколо судин видно скупчення лімфоїдних клітин. У тварин, які загинули під час тяжкого приступу гарячки, у порожнині капсули судинних клубочків виявляють серозний, а іноді серозно-геморагічний ексудат, гемосидерин виявляють в клубочках і гістіоцитах. У серці – вогнищевий або дифузний інтерстиціальний міокардит із переважним ураженням передсердь (особливо лівого). У лімфатичних вузлах – проліферати лімфоїдних клітин і гістіоцитів, навантажених гемосидерином. На пізніх стадіях хвороби в нирках спостерігають цироз і склероз судинних клубочків. У серці – міофіброз і склероз судинних клубочків, міокарду й ендокарду. У період ремісій зміни набувають зворотного розвитку або бувають відсутні, як виняток настають незворотні процеси: лімфоцитоз паренхіми селезінки, хронічний гломерулонефрит, склерози ендо- і міокарду (McGuire et al., 1990; Pearson, 1972; Henson, McGuire, 1971; Ishii, Ishitani, 1975; Sellon et al., 1994; Konno, Yamamoto, 1970; Kemen, Coggins, 1972).

**Діагноз** на ІНАН ставлять комплексно. Враховують епізоотологічні особливості хвороби, результати клінічного, гематологічного й лабораторного досліджень, патолого-анатомічні й гістологічні зміни.

Епізоотологічні дані збирають безпосередньо в господарстві, враховують давність і характер хвороби, шляхи занесення збудника, динаміку захворюваності й падежу коней за час спалаху. Уточнюють причину падежу коней за декілька попередніх років. Беруть до уваги, що масові спалахи ІНАН спостерігаються виключно влітку і восени, а спорадичні випадки – у будь-яку пору року. Крім традиційного підрахунку еритроцитів, переконливим діагностичним методом є підрахунок кількості зірчастих лейкоцитів.

Під час клінічного обстеження враховують відмінності упродовж хвороби, рецидивний тип гарячки за підгострої і хронічної анемії, крововиливи на слизових оболонках, схуднення за збереженого апетиту, хисткість заду, набряки.



У хворих тварин спостерігається підвищена збудливість серця, яка встановлюється функціональною пробою: пробіг 50 м, підрахунок пульсу кожні 5 сек. упродовж 30 сек. Результат відношення першої цифри підрахунку на останню цифру у хворій на анемію тварини становить 2,5–3. У разі підозри на ІНАН на язик коня накладають закрутку. У позитивних випадках рееструють значні крововиливи (випотівання кров'янистого ексудату). У лабораторію ветеринарної медицини для серологічного дослідження направляють 5–6 см<sup>3</sup> сироватки крові коней, яку консервують мертіюлятом 1 : 10000 або шляхом додавання антибіотиків (бензилпеніциліну натрієвої солі і стрептоміцину сульфату по 1000 Од/см<sup>3</sup>) і зберігають за температури 4–8°С. Сироватки без консервантів зберігають у замороженому стані. Для гематологічного дослідження направляють 10–12 см<sup>3</sup> крові, стабілізованої 20 % розчином лимоннокислого натрію. Кров відбирають до напування й годівлі тварин.

Для гістологічного дослідження відбирають кусочки печінки, селезінки, серця, легень, лімфатичних вузлів і нирок від загиблих або вбитих із діагностичною метою коней. Матеріал поміщають в 10 % розчин формальдегіду. Товщина кусочків не повинна перевищувати 2 см.

Для постановки біопроби на лошатах беруть 300–500 см<sup>3</sup> крові від підозрілих у захворюванні на ІНАН коней під час підйому температури.

Біопроба ставиться в сумнівних випадках для перевірки особливо цінних коней. Ставлять її на лошатах. Під час дослідження сироваток коней-продуцентів ставлять групову біопробу. З цією метою з благополучного господарства беруть двох лошат у віці 6–12 міс, чотириразово з інтервалом 7 днів їх обстежують клініко-гематологічно й серологічно. Потім лошат заражають сироваткою крові або плазмою, отриманою від підозрюваних у захворюванні коней. Сироватку крові і плазму попередньо перевіряють на бактеріальну забрудненість (на МПА, МПБ тощо) і нешкідливість (на 3 білих мишах, вводячи її підшкірно в дозі 1 см<sup>3</sup>). Сироватку ін'єктують лошатам підшкірно або внутрішньовенно в дозі 100–200 см<sup>3</sup>. Дефібриновану кров вводять лише підшкірно в тій же дозі. За зараженими тваринами спостерігають 90 днів, через кожні 10–15 днів проводять гематологічні й серологічні (РДП, ІФА) дослідження.

Біологічну пробу вважають позитивною за наявності в заражених лошат характерних клінічних ознак (рецидивної гарячки, слабості, блідості або жовтяниці слизових оболонок, схуднення) і за умови отримання позитивних результатів серологічних і гематологічних досліджень, вбивають і досліджують патолого-анатомічно й гістологічно. У разі позитивного результату виявляють серозно-геморагічну інфільтрацію підшкірної й міжм'язової клітковини, гіперемію й набряк лімфатичних вузлів, зернисту або жирову дистрофію скелетних м'язів, міокарду, нирок, чисельні крововиливи на слизових, серозних оболонках і під капсулою органів. Селезінка сильно збільшена внаслідок кровонаповнення пульпи. Печінка

гіперемійована, збільшена, з вираженими частками на розрізі, паренхіма має мускатний малюнок. У всіх органах виявляється реакція ретикулоендотелію. У клітинах PEC – відкладання гемосидерину. Біопробу вважають негативною за відсутності в піддослідних лошат симптомів хвороби, негативних результатів серологічних і гематологічних досліджень.

Групову біопробу проводять шляхом зараження двох лошат суспензією сироватки (плазми) крові 10–15 коней-продуцентів. Суміш вводять підшкірно по 100–200 см<sup>3</sup> кожному лошати.

*Гістологічне дослідження.* Виготовлені зрізи з органів зафарбовують гематоксилінеозином за загальноприйнятою методикою. Зрізи для дослідження на гемосидерин фарбують за Перлсом.

Гематологічні дослідження ґрунтуються на визначенні кількості гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів, швидкості зсідання еритроцитів і лейкоцитів, визначенні лейкоцитарної формули. У хворих тварин спостерігається лімфоцитоз, особливо за підгострого і хронічного перебігу хвороби. РЗЕ різко прискорена, особливо в перші 15 хв. (60–70 позначок). Дослідження крові проводять через кожні 3 дні під час приступів гарячки й не рідше одного разу в 10 днів у період ремісії. Для виявлення коней із латентним перебігом (персистення вірусу) необхідно враховувати наявність високого титру (1:32–1:64) специфічних антитіл і достовірне зниження співвідношення альбумінів до гамма-глобулінів (умовний показник повинен бути меншим 0,58). Індикація вірусу в цьому випадку може бути проведена із застосуванням ІФА та ПЛР.

Кількість еритроцитів і лейкоцитів підраховують у камері Горяєва (або електронному рахівнику) за загальноприйнятою методикою. Гемоглобін визначають за методом Салі й отриманий результат виражають в %. Для визначення РЗЕ в еритросідеометр до позначки 0 наливають стабілізовану кров і кожні 15 хв. протягом 1 год., а потім через 24 год відзначають рівень зсідання еритроцитів. РЗЕ визначають за кімнатної температури. Під час аналізу лейкоцитарної формули слід враховувати, що в здорових лошат у віці до 4–6 міс. може іноді відмічатися підвищений процент лімфоцитів (до 60 %) (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники крові здорових і хворих на ІНАН коней**

Вид досліджень	Показники крові	
	Здорових коней задовільної вгодованості	Хворих на ІНАН коней
Еритроцити, млн/мм <sup>3</sup>	5–9	4,5 і нижче
Гемоглобін, г%	7,6	5,0 і нижче
РЗЕ, позначок за 1 год.	45–60	66 і більше
Лейкоцити	7–10 тис	Без змін
Лімфоцити, %	25–35	60–75

На початку хвороби під час першого підйому температури різкі відхилення від норми кількості еритроцитів і проценту гемоглобіну, як правило, відсутні. У хронічно хворих на ІНАН коней ці показники відновлюються до норми, а РЗЕ залишається підвищеною.

До додаткових методів діагностики ІНАН належать: дослідження кістково-мозкового пунктату в динаміці хвороби; визначення кількості сидероцитів у периферійній крові; визначення кількості гамма-глобуліну в сироватці крові; біопсія печінки.

Дослідження кістково-мозкового пунктату в динаміці хвороби. Найбільш характерні зміни з'являються під час гарячки: різко зменшується кількість клітин еритробластної групи і збільшується кількість клітин гістіоцитарно-моноцитарної групи. Під час тривалих ремісій за хронічного перебігу хвороби стан клітин кісткового мозку не відрізняється від подібного в здорових коней.

Визначення кількості сидероцитів у периферійній крові, яке збільшується з приступами гарячки протягом 3–4 днів і часто продовжує збільшуватися після зниження температури тіла. Під час рецидивів кількість сидероцитів досягає 2 тис і більше на 10 тис лейкоцитів в 1 мм<sup>3</sup> крові, у коней із незначною гарячковою реакцією підвищення кількості сидероцитів іноді є єдиним раннім показником захворювання тварин на ІНАН.

Визначення кількості гамма-глобуліну в сироватці крові, вміст якого у хворих коней різко збільшується, а відношення між альбуміновою і глобуліновою фракцією знижується.

Біопсія – зажиттєве відбирання шматочків печінки з наступним гістологічним дослідженням.

У 1970 році був розроблений метод непрямої імуофлуоресценції для ідентифікації вірусу ІНАН у культурах лейкоцитів коня. З цією метою використовують цільну сироватку крові коня або очищену фракцію імуноглобулінів. Цей метод ефективний лише за високої концентрації вірусу. Із його допомогою можна простежити динаміку репродукції вірусу в інфікованій клітині.

Для серологічної й ретроспективної діагностики застосовують РДП, РЗК, РЗГА, РНІФ та ІФА.

РДП (тест Кагінса) за ІНАН застосовується в практиці ветеринарної медицини з 1970 року. За допомогою неї виявляють антитіла до вірусу в сироватці крові за гострого, хронічного й латентного перебігу інфекції. Преципітувальні антитіла з'являються в крові тварин через 2–6 тижнів після інфікування і зберігаються протягом 4–7 років, що дозволяє виявляти вірусноносіїв. Однак слід мати на увазі, що за гострого перебігу хвороби й короткого інкубаційного періоду, навіть за наявності типових клінічних ознак ІНАН, у досліджуваної тварини в РДП можуть бути отримані негативні результати. У цих випадках через

10–15 днів проводять повторне дослідження. Лошат, яких отримують від позитивно реагуючих у РДП кобил, досліджують після відлучення у віці 6 міс. Загалом РДП є досить чутливою і специфічною (Coggins and Norcross, 1970). РДП у діагностиці ІНАН є достовірною, стандартизованою в міжнародному плані, дозволяє виявляти хворих коней незалежно від форми перебігу.

РЗК – є одною з перших серологічних реакцій, запропонованих для діагностики ІНАН. Японські дослідники довели, що вірус отриманий у культурі лейкоцитів, можна використовувати як антиген у РЗК із сироватками хворих на ІНАН коней. Вони встановили, що комплементозв'язувальні антитіла виявлялись у 79,1 % експериментально заражених коней через 17–40 днів після введення їм вірусу, у 78,2 % – через 7–20 днів після появи першої температурної реакції, у деяких хворих коней титри антитіл зростали безпосередньо перед температурною реакцією або відразу після неї. Антитіла в крові хворих коней виявляли від 2 до 60 дня. У разі повторних більш пізніх досліджень комплементозв'язувальні антитіла не виявляють.

РЗГА на відміну від РДП є більш простим методом кількісного визначення антитіл до вірусу ІНАН. Дослідники виявляли антигемалютиніни в крові лошат одночасно з антитілами, які виявляли в РДП.

Встановлена можливість застосування реакції непрямой імунофлуоресценції для визначення антитіл до вірусу ІНАН. Тест непрямой РІФ дає можливість виявляти більш низькі рівні антитіл ніж у РДП.

Розроблений *ELISA*-тест з очищеним вірусним протеїном *p26* що застосовується як антиген. Чутливість цього тесту в 33 рази перевищує чутливість РДП у гелі агару. Тест специфічний і чутливий під час виявлення антитіл до вірусу ІНАН і більш чутливий, ніж РДП і РЗК (Shen et al. 1984; Shane et al. 1984; Pare і Simard 2004; Singha et al., 2013). Більшість ІФА, які розроблені нині, використовують основний білок *EIAV*, *p26* як антигени покриття. Вірусний білок *gp45* також був використаний як антиген в *ELISA* (Pare, Simard, 2004).

Для діагностики цього захворювання розроблена *RT-PCR* (*qRT-PCR*). Більшість аналізів на основі ПЛР були орієнтовані на ген *gag* (Caromaccio et al., 2012; Cappelli et al., 2011; Cook et al., 2002; Nagarajan Simard, 2001; Dong et al., 2012; Langemeier et al., 1996). Нині *OIE* рекомендує *PCR*-аналіз, розроблений Nagarajan і Simard (2001). Основною проблемою під час розробки універсального аналізу ПЛР є здатність вірусу до мутаційних змін, що призводять до труднощів у пошуку консервативної області для ампліфікації. Послідовності *EIAV* сильно відрізняються між географічними районами. Навіть у одній географічній області, послідовності можуть значно змінюватися в межах конкретного господаря (Cook et al. 2013).

Клінічні й гематологічні методи досліджень використовуються для встановлення стадії розвитку хвороби в серопозитивних коней. Патолого-анатомічним методом досліджень визначають ступінь ураження органів, а гістологічним – морфофункціональні зміни в органах.

Діагноз вважається встановленим за наявності позитивних результатів дворазових досліджень у РДП з інтервалом 15–30 днів. У разі потреби проводять гематологічні, патоморфологічні дослідження, ставлять ІФА, ПЛР. У разі встановлення діагнозу господарство оголошують неблагополучним за цим захворюванням.

**Диференційна діагностика.** Під час постановки діагнозу на ІНАН слід виключити піроплазмоз, нуталіоз, трипаносомоз, лептоспіроз, грип, ринопневмонію.

Для *піроплазмозу* характерна сезонність: квітень-травень або серпень-вересень. Хвороба перебігає гостро, під час мікроскопічного дослідження крові виявляють збудника. За *нуталіозу* максимальну кількість хворих виділяють у червні. Хвороба перебігає гостро й підгостро. У крові виявляють нуталії. У коней хворих гемоспоридіозами, спостерігається різка жовтяничність слизових оболонок, яка має стійкий характер, за ІНАН вона відсутня. У разі *гемоспоридіозів* із перших же днів спостерігається різке прискорене дихання – задишка (набряк легень); у хворих на ІНАН, як правило, з боку органів дихання особливих відхилень не відмічають. *Лептоспіроз* виключають на підставі дослідження сироваток крові в РМА, тут також відсутній лейкоцитоз, проводять бактеріоскопію (дослідження сечі). Хвороби вірусного походження (*грип, ринопневмонія*) відрізняються від ІНАН високою контагіозністю, швидким розповсюдженням, нетривалим перебігом, характеризуються респіраторним синдромом. Під час діагностики цих захворювань застосовуються лабораторні методи: виділення вірусу на курячих ембріонах і культурі клітин із наступною їхньою ідентифікацією в серологічних реакціях. Характерним симптомом грипу коней є сухий різкий кашель; вірус ринопневмонії спричиняє у вагітних кобил аборти в другій половині вагітності. Однак причиною абортів може бути і вірус ІНАН. Особливість абортів, спричинених вірусом ринопневмонії, – відсутність підвищення температури в день абарту й після нього. Аборти, причиною яких є вірус ІНАН, відбуваються під час гарячки або вираженої анемії й виснаження.

**Імунітет.** Протягом останніх років значну увагу привертає дослідження клітинних механізмів імунітету за ІНАН. Раніше було встановлено, що міграція мононуклеарів у хворих коней відбувалася значно менш інтенсивно, ніж у здорових. Такі мононуклеари (нейтрофіли й моноцити) зв'язували еритроцити хворого коня значно інтенсивніше, ніж мононуклеари від здорового коня і, нарешті, мононуклеари не лише хворих коней, а й овець і кролів. Пізніше була вивчена функці-

ональна активність лімфоцитів коней, заражених вірусом ІНАН. Виявилось, що проліферативна відповідь лімфоцитів на різні антигени й мітогени (фітогемаглютинін, конканавалін А, білок А, мітоген лактоносу, правцевий анатоксин), галогенні клітини був подібний до такого в лімфоцитів, отриманих від здорових коней. На цій підставі було зроблено висновок, що персистенція вірусу ІНАН пов'язане не з дефектом клітинної ланки імунітету, а зі специфічним гальмуванням чутливості імунної системи до вірусного антигену (Valpotic I. et al., 1983).

За прихованого перебігу ІНАН зниження показників клітинного імунітету більше виражене, ніж у гуморального. Так, встановлено вірогідні зміни в зниженні показників фагоцитозу – фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу, кількості *T*-лімфоцитів і збільшення вмісту теофілінчутливих клітин; за гуморальними показниками імунітету вірогідних змін не встановлено.

Збудник ІНАН належить до гаптенних вірусів, вкритих білками з незначною молекулярною масою, унаслідок чого у тварин відсутня виражена імунна відповідь на цей вірус (один із механізмів персистенції). У коней із хронічним або латентним перебігом суперінфікування часто не спричинює загострення хвороби. Це свідчить про нестерильний імунітет, але механізм його залишається нез'ясованим до кінця.

Доведено, що коні з хронічним перебігом ІНАН, які мають вірусонейтралізуючі антитіла, у разі реінфікування гомологічним штамом є резистентними до нього. Коні заражені гетерологічним штамом, хоча й не мали нейтралізуючих антитіл, виявилися резистентними залежно від часу початкового інфікування. Можна зробити висновок, що за ІНАН мають значення як гуморальний (зумовлений вірусонейтралізуючими антитілами), так і клітинний імунітет, який проявляється щодо всіх штамів цього вірусу.

Є повідомлення, що більшість лоша́т від серопозитивних до ІНАН кобил не хворіють, але їхні сироватки, відібрані в різні строки після відлучення від матерів реагують позитивно в РДП, і що вони так само можуть бути інфікованими. Ця серологічна реакція не дозволяє диференціювати активні антитіла від пасивних (колостральних). Високі титри преципітувальних антитіл у лактуючих кобил зберігаються до року, однак це не захищає нащадків від інфікування вірусом із молоком кобили.

**Лікування** не розроблене. Практикуючі лікарі різних кінських асоціацій (AAEP) разом з іншими регулюючими органами рекомендують етаназію *EIAV*-серопозитивних тварин (Issel et al., 2014; OIE, 2013).

**Специфічна профілактика.** Було розроблено кілька вакцинних препаратів із метою захисту коней від клінічних проявів ІНАН. Проте жоден із розроблених препаратів (інактивовані вакцини з цільного

вірусу, модифіковані живі вірусні вакцини, субодичні вакцини, вакцини з використанням рекомбінантних вірусних білків або пептидних вакцин із *T*-хелперними епітопами) не запобігав клінічним проявам інфекції під час поствакцинальних заражень гетерологічними штамами. Жива атенуйована вакцина проти цього захворювання була розроблена в Китаї в 1970-х рр. Вакцинний вірус отриманий шляхом послідовних пасажів вірулентного вірусу через культуру лейкоцитів коня. Препарат було використано на мільйонах голів коней між 1975 і 1990 рр., й вважають, що саме завдяки йому хворобу було взято під контроль. Проте більшість дослідників скептично оцінюють перспективи таких вакцин (можливість реверсії, перситування тощо) (Cook et al., 2013; Craigo et al., 2005; Issel et al., 1992; Li et al., 2003; Sellon D.C., Long M.T., 2014). Основна проблема під час розробки універсальної вакцини проти *EIAV* є мутаційна здатність вірусу, що призводить до антигенної варіації (антигенний дрейф) й виникнення нових штамів в різних географічних зонах, стійкість до дії нейтралізуючих антитіл, здатність вірусу до перситування, і здатність вірусу інтегрувати свій геном в генетичний матеріал господаря (Issel et al., 2014; OIE, 2013).

**Профілактика й заходи боротьби.** Згідно Інструкції про заходи з профілактики та боротьби з ІНАН у благополучних господарствах усіх форм власності неблагополучних за ІНАН районів серологічні профілактичні дослідження жеребців-плідників і конематок проводяться один раз на рік.

У районах, благополучних з ІНАН коней неблагополучних областей, серологічні дослідження жеребців-плідників і конематок проводяться один раз на два роки.

В областях благополучних з ІНАН коней, серологічні дослідження жеребців-плідників проводяться один раз у три роки. На кінних заводах та племінних конефермах жеребців-плідників і конематок, а в спортивних школах – усе поголів'я – досліджують один раз на рік.

Профілактичне серологічне дослідження слід також проводити: – під час надходження до господарства. Коней карантинують протягом 30 днів і в цей період їх серологічно досліджують на наявність ІНАН. У цьому разі з дозволу головного лікаря ветеринарної медицини господарства таких коней можуть використовувати для роботи в окремій бригаді; – не раніше 30 днів – до відправки за межі господарства; – перед доставкою на роздоювання кобил для використання їх із метою одержання кумису.

У господарствах, оздоровлених від ІНАН коней, проводять планові серологічні дослідження дорослого поголів'я один раз на рік протягом трьох років. Спеціалісти ветеринарної медицини, керівники господарств, індивідуальних господарств, фермери в разі виявлення коней, підозрюваних у захворюванні на ІНАН, вживають заходів із їх-



ньої ізоляції й повідомляють головного державного інспектора ветеринарної медицини району.

У разі встановлення діагнозу на ІНАН коней, ферму, відділення, фермерське або індивідуальне господарство, біологічне підприємство або відповідний населений пункт оголошують неблагополучним і вводять *карантинні обмеження* за цим захворюванням.

У неблагополучному господарстві розробляється план організаційно-господарських і ветеринарно-санітарних заходів з оздоровлення господарства від ІНАН коней, який затверджується головним державним інспектором ветеринарної медицини району (міста).

Керівники господарств незалежно від форм власності та власники забезпечують здійснення організаційно-господарських та ветеринарно-санітарних заходів з охорони коней від зараження їх збудником ІНАН, а в разі її виникнення – проведення карантинних обмежень із ліквідації вогнища інфекції.

За умовами карантинних обмежень забороняється: – увезення на територію та вивезення з господарства однокопитих тварин (крім здавання на забій); – переміщення коней у господарстві без дозволу головного лікаря ветеринарної медицини господарства; – парування здорових коней з інфікованими.

У неблагополучному господарстві все конепоголів'я, старше 6-місячного віку, досліджують клінічно й серологічно в РДП з інтервалом 30 днів до одержання двох негативних результатів. Інфікованих тварин ізолюють і протягом 15 днів здають на забій.

Коней, які сумнівно реагують у РДП, досліджують повторно через 15 днів. У разі підтвердження результатів (реакція сумнівна чи позитивна) їх також направляють на забій.

Гній, підстилку, залишки корму знезаражують біотермічним методом.

Для утримання серопозитивних коней виділяють окремі приміщення, закріплюють їздових, яких забезпечують спецодягом.

Усе серопозитивне поголів'я щомісяця досліджують клінічно, у разі виявлення хворих коней їх здають на забій.

Здорових коней інших бригад, відділень досліджують серологічно з інтервалом 30 днів. Усіх, які реагують у РДП, переводять у серопозитивну групу або здають на забій.

Серологічні дослідження здорових коней старше 6-місячного віку проводять до одержання двох негативних результатів з інтервалом 1 місяць.

Молодняк, одержаний від здорових конематок, досліджують із 6-місячного віку з інтервалом 3 місяці до одержання двох підряд негативних результатів.

Вирощеним або закупленим здоровим поголів'ям проводять заміну «серопозитивних тварин» після їхньої здачі на забій і проведення заключної дезінфекції.

Конєпоголів'я здорових груп досліджують один раз на рік упродовж періоду оздоровлення господарства.

Конєй серопозитивної групи використовують на внутрішньогосподарських роботах у межах неблагополучного пункту.

Парування і випасання «серопозитивних» конєй із «серонегативними» забороняється.

Конєй, яких використовують на роботах щотижня, у літньо-осінній період обробляють водними розчинами: 1–2 % лізолу, креоліну, 1 % сєвіну, 0,25 % неоцидолу, 0,15 % дурсбану, 0,5 % ціодрину, 0,75 % дикразину, 0,2 % асиніту натрію.

Гній, підстилку, залишки кормів знезаражують біотермічним методом.

Поточну дезінфекцію неблагополучної конюшні проводять через кожні 30 днів. У цьому разі використовують 4 % розчин їдкогo натру, освітлений розчин хлорного вапна з активністю хлору 3 %, 2 % розчин формальдегіду.

Тушу і продукти забою, одержані від хворих тварин, направляють на технічну утилізацію. Тварин, у яких відсутні клінічні ознаки хвороби, але які позитивно реагують під час серологічних досліджень, забивають на санітарній бойні і використовують після знезараження проварюванням.

Шкури від серопозитивних конєй дезінфікують 5 % розчином кальцинованої соди, виготовленим у насиченому розчині кухонної солі (на 1 вагову частину шкіри додають 4 вагових частини розчину). У розчині тримають протягом 24 год. за температури 17–20 °С.

Кістки, голови, внутрішні органи серопозитивних і хворих на інфекційну анемію конєй утилізують.

У приватних господарствах під час виявлення серопозитивних конєй у власників береться письмове зобов'язання і їм забороняється: – випасання конєй на громадських пасовищах; – виїзд конєй за межі неблагополучного пункту; – продаж та обмін конєй; – проведення парування зі здоровими конематками чи жеребцями.

У період проведення оздоровчих заходів дезінфекцію приміщень проводять 4 % розчином їдкогo натру, освітленим розчином хлорного вапна з активністю хлору 3 %, 2 % розчином формальдегіду та знезараження гною проводять біотермічним методом.

Карантин із неблагополучного з інфекційної анемії конєй господарства знімають після забою конєй, які позитивно реагують у РДП, проведення заключних заходів і одержання від усього поголів'я, старшого 6-місячного віку, двох (а на підприємствах біологічної промисловості – трьох) негативних результатів серологічних досліджень з інтервалом 30 днів (Галатюк О. Є. та ін., 2000).

## КАТАРАЛЬНА ГАРЯЧКА ОВЕЦЬ

Катаральна гарячка овець (лат.: *Febris catarrhalis infectiosa ovium*; англ.: *bluetongue*; син.: «синій язик», епізоотичний катар, гангренозний риніт, псевдожщур, хвороба Моро) – вірусна зоонозна природно-вогнищева інфекційна хвороба з трансмісивним механізмом передачі збудника, яка характеризується гарячкою, набряками міжщелепного простору і грудей, запально-некротичними ураженнями слизових оболонок респіраторної та травної систем, пододерматитами й дегенеративними змінами скелетних м'язів та високою летальністю серед овець.

**Економічні збитки** від захворювання зумовлені значною захворюваністю (10–50 %) та летальністю (90–100 %). У первинних вогнищах захворюваність може становити 100 %, летальність – до 95 %. Інфекційна катаральна гарячка овець належить до транскордонних інфекційних захворювань і в разі її виникнення вводяться обмеження на міждержавну торгівлю м'ясом, вовною та худобою згідно з міжнародними умовами (ОІЕ, 2007).

**Історична довідка.** Перші згадки про блутанг овець і великої рога-тої худоби були датовані кінцем XVIII ст. Французський зоолог Franko de Vaillant, під час подорожі на Мис Доброї Надії в 1781 – 1784 рр., уперше дав опис «*Tong-sikte*». Хоча клінічні ознаки захворювання були описані Hutcheon (головним ветеринарним чиновником мису *Colony*) у його щорічному звіті 1880 року, публікації про захворювання були відсутні до 1902 року, коли «малярійна катаральна гарячка» стала першим повідомленням про цю інфекцію в науковій літературі. Hutcheon вважав, що збудником захворювання є плазмодій, який передають комахи. Ретроспективний епізоотологічний моніторинг показує, що з 1876 року цю проблему вважали актуальною лише для країн Африканського континенту, однак із моменту ввезення в Африку високочутливих овець європейських порід хвороба поширилася на весь Африканський континент, набула злякисного характеру й розповсюдилася на інші континенти. Згодом стала серйозною епізоотологічною й економічною проблемою. У 1905 році J. Spreull опублікував відомості про хворобу овець, яку спостерігав у Південній Африці. Вона характеризувалася гарячкою з наступним ураженням порожнини рота і язика. Саме він запропонував для позначення цього захворювання замість назви «малярія» термін «блутанг» (у перекладі з англійської – синій язик). Автор показав, що цим збудником уражуються вівці та велика рогата худоба, а також те, що інфекція може бути інапарантною (прихованою). Theiler A. у 1906 році встановив, що збудником захворювання є вірус.

Уперше антигенні відмінності між ізолятами вірусу блутангу показав у 1948 році Neitz. Саме він навів докази неоднакової інфекційності різних штамів. Вчений провів серію дослідів із перехресного зараження

овець із використанням 10 штамів вірусу блутангу й виявив, що кожен штамп забезпечує захист від реінфікування, однак захист від зараження іншими штамми варіює в широких межах.

У 1943 році хвороба була зареєстрована на Кіпрі, у Палестині й Сирії, у 1948 році – у США, в 1951 році – в Ізраїлі. У 1959 році хворобу зареєстрували в Пакистані та Японії, в 1964 році – в Індії. У 1966 році інфекційна катаральна гарячка була зареєстрована в 40 країнах. З 1956 до 1972 рр. хворобу реєстрували в Португалії, Іспанії, Пакистані, Японії, Перу, Ісландії, Австралії, Ірані. Так, в Австралії на сьогодні виявлено вісім ізолятів вірусу блутангу, три з яких виділяли лише в цій країні: тип 20 – в 1975 році, 21 – в 1979, тип 23 – в 1982 році. Проте епізоотичні спалахи захворювання в цій країні не реєстрували (Shimshoni A., 2004).

Нині перманентне неблагополуччя з блутангу спостерігається в таких країнах: Австралія, Панама, Парагвай, Перу, Аргентина, США, Коста-Ріка, Домініканська Республіка, Індія, Саравак (Азія). За 25 років присутність вірусу в Сполучених Штатах не давала можливості експортувати худобу, овець і кіз до багатьох світових ринків Австралії, Нової Зеландії та країн Євросоюзу. Поряд з ускладненням епізоотичної ситуації у світі, у деяких країнах вдалося ліквідувати спалахи захворювання і стабільно зберігати благополуччя щодо блутангу. Так, Єгипет було оздоровлено від цього захворювання в 1974 році, Колумбію – в 1975, Сальвадор – в 1985, Уганду – 1987, Канаду – в 1988, Судан – в 1989, Росію – в 1994, Мозамбік і Танзанію – в 1995, Замбію – в 1997, Малайзію й Болгарію – в 1999, Туреччину та Алжир – у 2000, Грецію, Японію, Косово (Сербія), Зімбабве – у 2001, Туніс і Бразилію – у 2002, Тайвань, Трінідад і Тобаго та Ізраїль – у 2003 році (Медведев С. С., 1994; Sreenivasulu D. et al., 1999; Шуляк Б. Ф., 2007).

У 2004 році неблагополучними з катаральної гарячки овець були: Португалія, Македонія, Хорватія, Мароко, Мексика, ПАР, Намібія, Франція, Іспанія, Італія, Кіпр, Індонезія, Ірак, Саудівська Аравія (Коломьщев А. А. и соавт., 2006). У 2005 р. захворювання зареєстроване, крім постійно неблагополучних країн, в Іспанії, Італії, та на Кіпрі. У 2006 р. неблагополучними були Мароко, Туніс, Бельгія, Болгарія, Німеччина, Іспанія, Італія, Кіпр, Люксембург, Нідерланди, Норвегія, Португалія, Франція, Ізраїль. У Польщі у 2006 році інфекцію діагностували в одній із партій худоби, що надійшла із Бельгії. Знищивши завезених тварин, ця країна зберегла статус благополуччя з блутангу (Коломьщев А. А. и др., 2000, Бакулов И. А., 2001; Шуляк Б. Ф., 2007; Saegerman C., 2008).

На жаль, захворювання не має тенденції до затухання, а навпаки захоплює нові, раніше благополучні регіони. Нині розповсюдження блутангу має загрозливий характер і вже реєструється в Північній Європі і країнах Середземноморського басейну. За період 2009 – 2019 рр. хворобу реєстрували в Афганістані (2013 – 2018), Албанії (2014 – 2016), Алжирі (2009 – 2011), Болівії (2019), Бразилії (2013 – 2019), Боснії та Герцеговині

(2014 – 2016), Ботсвані (2014, 2016 – 2018), Болгарії (2014), Канаді (2015), Китаї (2013), Хорватії (2014 – 2017), Кіпрі (2011, 2014, 2016, 2018), Домініканській Республіці (2018), Еквадорі (2015–2016), Єгипті (2018), Північній Македонії (2014 – 2015), Франції (2009 – 2010, 2018), Німеччині (2009, 2018 – 2019), Греції (2009 – 2010, 2013 – 2018), Парагваї (2019), Філіппінах (2014), Португалії (2009 – 2013, 2015 – 2018), Катарі (2010), Румунії (2014 – 2016), Саудівській Аравії (2013 – 2018), Сербії (2014, 2016 – 2017), Сінгапурі (2014, 2016), Словенії (2015 – 2016), ПАР (2009 – 2019), Іспанії (2009 – 2019), Швейцарії (2009 – 2010, 2017 – 2018), Тиморі (2016 – 2018), США (2009 – 2019), Тунісі (2009 – 2013, 2016 – 2018), Туреччині (2011 – 2012, 2014 – 2015, 2017 – 2018), Уганді (2010 – 2018), Угорщині (2014 – 2015), Індії (2009 – 2019), Індонезії (2015 – 2016), Ірані (2009 – 2012, 2015, 2017 – 2019), Ізраїлі (2009 – 2019), Італії (2009 – 2019), Японії (2017), Кенії (2019), Кувейті (2011), Лесото (2009 – 2019), Лівії (2009 – 2010, 2012 – 2016, 2018), Мадагаскарі (2015, 2018 – 2019), Малайзії (2010 – 2014), Чорногорії (2014, 2016 – 2018), Мароко (2009 – 2019), Намібії (2009 – 2011, 2013, 2017), Нідерландах (2009), Пакистані (2009 – 2015), Палестинській Автономії (2009 – 2018).

**Характеристика збудника.** Відповідно до сучасної міжнародної таксономії вірусів збудник блутангу – РНК-вмісний вірус, який належить до роду *Orbivirus* родини *Reoviridae* підродовини *Sedoreovirinae*. Близька антигенна спорідненість із вірусом блутангу виявлена у вірусів епізоотичної геморагічної хвороби оленів і хвороби Ібаракі.

Загальні родові антигени в збудників реовірусів відсутні, однак, усередині кожної групи вірусів є загальні (групоспецифічні) антигени, які визначаються в реакції зв'язування комплементу (РЗК), реакції дифузної преципітації (РДП) і методом флюоресціюючих антитіл (МФА). Серотипи всередині кожної групи визначаються в реакції нейтралізації (РН), реакції затримки гемаглютинації (РЗГА) та ІФА на основі моноклональних антитіл (Стрижаков А. А., 2003).

Нині розрізняють 27 серологічних типів вірусу, які спричиняють подібну клінічну картину в разі зараження сприйнятливих тварин. В основу антигенної класифікації покладена РН (Hofmann et al. 2008; Maan et al. 2011; Zientara et al., 2014). Є також повідомлення про два інших передбачуваних серотипи (Nomikou et al., 2015; Wright et al., 2012).

Аналіз віріонів показує наявність двох їхніх форм (безоболонкові й оболонкові). Перші не мають зовнішнього шару порожніх капсомерів, але вкриті шаром тонких поверхневих виступів. Встановлено, що друга форма віріонів з'являється на пізніх етапах інфекції. Імовірно, оболонка утворюється в процесі виходу вірусу з клітини із включенням клітинної мембрани. Частки без оболонки, поміщені в мембранний мішок, як і частки з оболонкою захищені від нейтралізуючої дії специфічних антитіл. Можливо, саме наявність таких особливостей вірусу блутангу

пояснює одночасну циркуляцію в кровотоці вірусу і специфічних анти-тіл (Новикова М. Б., 1994, Стрижаков А. А., 2001).

Віріони блутангу мають ікосаедричну симетрію й розмір від 68 до 70 нм, окремі штами – до 100 нм. Віріон складається із двошарового капсиду, що оточує серцевину з чітко вираженою капсомерною структурою. Плавуча щільність у градієнті хлористого цезію – 1,36 г/см<sup>3</sup>, константа седиментації – 550S. Серцевина вірусу блутангу оточена дифузним, неструктурованим шаром – зовнішнім капсидом. Вірусна частинка містить сім різних білків, що складається з трьох концентричних шарів капсиду, які укладають десять лінійних сегментів геному *dsRNA* (Mertens, Diprose, 2004).

Білковий склад віріону представлений 4 неструктурними протеїнами (*NS<sub>1</sub>*, *NS<sub>2</sub>*, *NS<sub>3</sub>* і *NS<sub>3A</sub>*) і 7 структурними (*VP<sub>1</sub>*–*VP<sub>7</sub>*) – з молекулярною масою від 30 до 140 КД. Структурні білки капсиду *VP<sub>2</sub>* та *VP<sub>5</sub>* є мішенню для нейтралізуючих антитіл. Білок *VP<sub>2</sub>* є специфічним для всіх серологічних типів цього збудника, проявляє гемаглютинабельну активність і забезпечує взаємодію віріонів із клітинними рецепторами ссавців (отже, віруси блутангу мають гемаглютинабельну активність, причому різні штами по-різному аглютинують еритроцити різних видів тварин). Білок *VP<sub>7</sub>* забезпечує прикріплення вірусних часток до клітин вектора (кровосисних комах) і забезпечує серогрупову специфічність (Xu G. et al., 1997).

Збудника можна культивувати на курячих ембріонах (6–8-денного віку) і різних лініях культур клітин (*CV-1*, НСГК, НПК-666, *HeLa*, *MB-2*, *BHK-21*, *Vero* тощо). Титр вірусу на культурах клітин становить – 6,50–7,25 ІгТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>.

До збудника чутливі новонароджені мишенята (1–4 діб) за інтрацеребрального зараження. В їхньому мозку вірус накопичується у високих титрах – до 8–9 ІгТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup>. Підвищення інфекційності титру вірусу супроводжується розвитком ЦПД. У культурі клітин вірус формує включення двох типів: внутрішньоплазматичні (РНК-позитивні) і внутрішньоядерні (ДНК-позитивні). Усі штами вірусу катаральної гарячки овець утворюють бляшки.

Установлено, що за одночасного інфікування різними серологічними типами вірусу й, навіть, різними штамами одного серологічного типу можуть відбуватись як точкові мутації (антигенний дрейф), так і утворення реасортантів (антигенний шифт). Антигенний шифт є результатом реасортації сегментів геному за змішаного інфікування (Oberst R.D. et al., 1987).

Сегменти геному більшості ізолятів *BTV* можуть бути згруповані в один з основних «східних» або «західних» топотипів (Maan et al. 2009, 2010). Основна східна група включає ізоляти з Австралії, Азії, Близького Сходу й Середземномор'я, до західної групи належать віруси з Африки, Середземномор'я та Американського континенту. Спалах блутангу в Європі спричинили обидва топотипи. До того ж, є докази існування де-

кількох інших відмінних груп, включно із нещодавно виявленим *BTV-25* (SW2008 / 01), *BTV-26* (KUW2010 / 02) і *BTV-27* (Шуляк Б.Ф., 2007; Tan et al., 2001; Celma, Roy, 2009).

Стійкість вірусу в зовнішньому середовищі значна; у тушах овець за 4°C збудник зберігається до 30 діб. В інфікованій крові, консервованій рідиною Едінгтона (5 г оцтовокислого калію, 5 г фенолу, 500 см<sup>3</sup> глицерину і 500 см<sup>3</sup> дистильованої води), за кімнатної температури вірус зберігає активність протягом 25 років, а в інфікованих курячих ембріонах за 6 °C – до 7 років. Вірус стійкий до гниття, довго залишається життєздатним у замороженій до мінус 70 °C спермі. Вірус інактивується за температури 50 °C за 3 год. У разі нагрівання до 50 °C інактивація настає за 3 год., 60°C – за 15 хв. Вірус стійкий до дії ефіру, хлороформу й дезоксихолату, чутливий до трипсину, кислої концентрації водневих іонів (за *pH* нижче 6 інактивується за 37 °C протягом 1 хв.), 3 % розчин формаліну інактивує його за 48–72 год.; хінозол, доданий до крові в співвідношенні 1 : 2000 – за 10–30 хв.; 3 % розчин їдкою нагру і 70 % етиловий спирт – протягом 5 хв. (Горшков А. А., 1990; Шуляк Б. Ф., 2007).

**Епізоотологічні відомості.** За даними МЕБ з 1974 до 2004 року. завдяки комплексу протиепізоотичних заходів оздоровили від катаральної гарячки овець 24 країни. Однак у деяких країнах і в сусідній Росії продовжують проводити моніторингові дослідження щодо цієї хвороби, навіть після припинення виявлення хворих тварин. Досвід показує, що внаслідок персистувальних характеристик вірусу й можливості формування ним латентних форм перебігу оздоровлення країни не означає повної ерадикації цієї інфекції. Вірус може зберігатись у природних умовах серед переносників інфекції, господарів і в дикій фауні. Тому в окремих країнах продовжують проводити вакцинацію проти катаральної гарячки овець (Туніс, Ізраїль), в інших – проводять постійний прикордонний контроль за переміщенням худоби (Єгипет, Колумбія, Ізраїль). Вторгнення збудника блутангу в Європу відбувалося здебільшого трьома маршрутами: (i) з Мароко до Іспанії через Гібралтарську протоку, (ii) з Тунісу до Італії Сицилія або Сардинія, і (iii) з Туреччини до Греції та Болгарії через Егейське море, островні або сухопутні кордони між цими країнами (Gomez-Trejedor, 2004; Wilson і Mellor, 2009).

Нині існує декілька версій зміни прояву епізоотій блутангу й активності вірусу. Основними з них є кліматичні зміни (глобальне потепління на планеті, яке призвело до розширення ареалу розповсюдження вектора інфекції) та мутабельність вірусу, а також збільшення концентрації тварин і рівень їхньої взаємодії. Так, на тваринницьких підприємствах, у зоопарках, розплідниках, цирках тощо утримуються тварини сотень видів на всіх континентах, що з урахуванням їхнього переміщення є серйозним чинником розповсюдження блутангу (Сливко В В., 2002). До того ж збудник блутангу може бути занесений з імпортовани-



ми сільськогосподарськими й дикими тваринами, кормами, сировиною та продуктами тваринного походження, біологічними продуктами, з інфікованими переносниками, у разі міграції тварин і птиці, а також вірусоносіями. Одним із чинників, які сприяють цьому, є постійне розширення економічних, культурних і торговельних зв'язків, розвиток туризму тощо (Бакулів І. А. і др., 1990).

У разі занесення вірусу на благополучну територію хвороба набуває стаціонарного характеру, що зумовлено циркуляцією вірусу в організмі переносників і широким колом сприйнятливих тварин, у яких вона перебігає в латентній формі і які є резервуаром збудника в природі. Достовірно встановлено, що в одній неблагополучній зоні можуть циркулювати одночасно декілька антигенних типів вірусу.

За природних умов до збудника захворювання більш сприйнятливі молоді вівці, менше кози. Вівці європейських порід (англійські мериноси, дорсетхорни та інші) більш чутливі, ніж вівці африканських і азіатських порід (алжирські мериносові, суданські, арабські, персидські, каракульські, курдючні). У стаціонарних вогнищах здебільшого хворіють вівці завезених порід, а вівці місцевих – більш стійкі.

Чутливі до захворювання – велика рогата худоба, кози, білохвості олені, сніжні барани, антилопи, гірські газелі, лами, альпаки, лосі, буйволи, слони, верблюди (південно-американські верблюди вважаються стійкими), великорогі барани деяких порід, собаки, рисі й дикі гризуни. Експериментально вдавалося заразити новонароджених мишей, курей, хом'яків. Однокопиті, коти, тхори, кролі, шури й морські свинки несприйнятливі до цього збудника (Coetzee et al., 2012; Henrich et al., 2007; Meyer et al., 2009; Levings et al., 1996; Jauniaux et al., 2008; Brown C.C. et al., 1996; Venter E.H. et al., 1993). Нечасто вірус блутангу вдавалося виділити під час епізотії з організму диких гризунів. Вважають, що дикі тварини і гризуни можуть бути резервуарами вірусу в природі. Накопичено достатньо доказів природного інфікування вірусом блутангу м'ясоїдних на Африканському континенті (*Lycaon pictus*, *Canis spp.*, *Acinonyx jubatus*, *Panthera Leo*, *Crocuta crocuta*, *Genetta maculata*), а також собак і котів у Ботсвані, Кенії, Намібії, Південній Африці, Танзанії, що значно розширює спектр сприйнятливих господарів (Alexander K.A., 1994). У США зареєстрований випадок інфікування собак модифікованою живою вакциною. Мокреці можуть переносити також і вакцинний вірус від щеплених тварин нещепленим.

Крім блутангу, клінічні ознаки в сприйнятливих до вірусу тварин спричинюють близькородинні віруси хвороби Ібаракі та епізоотичної геморагічної хвороби.

Хоча всі жуйні є чутливими до збудника, велика рогата худоба менш чутлива до цього вірусу, ніж вівці. Велика рогата худоба в стаціонарно неблагополучних зонах Африки хворіє дуже рідко. Причиною цього є, по-перше, природна стійкість тварин цього виду і, по-друге, імунізація телят

спочатку через молозиво матерів, потім шляхом природного малопомітного інфікування на пасовищах із наступним персистуванням вірусу та формуванням латентних форм перебігу. Останнє положення, навіть, було доведено в експерименті (Василенко Н. З., 1973). Однак слід зауважити, що серед кіз і великої рогатої худоби в ензоотичних зонах досить широко розповсюджене носійство (персистування вірусу) цього збудника.

Джерело збудника інфекції – хворі тварини, особливо в початково-му періоді захворювання, коли вірус циркулює в крові, а також перехворілі тварини-вірусоносії. В організмі хворих овець вірус міститься в крові (сироватці, плазмі, лейкоцитах), збудник активно розмножується в моноцитах, макрофагах, нейтрофілах, еритроцитах, тромбоцитах та ендотеліальних клітинах кровоносних судин, також у мигдаликах, селезінці, кістковому мозку, мезентеріальних лімфатичних вузлах; його можна виділити з крові плода овець і корів. В овець-реконвалесцентів вірус вдавалося виявляти протягом 3–4 міс.

Провідний шлях передачі вірусу – трансмісивний. Контактно вірус не передається (тварини не заражаються, навіть, у разі користування загальними годівницями). Кулікоїди можуть переносити вірус на відстань до 2–5 км за декілька днів. Однак американськими дослідниками показана можливість зараження в разі парування або штучного осіменіння корів. Концентрація вірусу в секретах та екскретах мінімальна, що робить оральну та аерогенну передачу майже неможливими. Доведена трансплацентарна передача цього вірусу в овець і великої рогатої худоби. Загалом передача збудника з однієї території на іншу може відбуватися декількома шляхами: під час руху тварин (домашні та дикі) або транспортування продукції від тварин (сперма, ембріони); за допомогою інфікованих векторів *Culicoides*, доставлених за допомогою різних тварин (рослини, тварини), або неживих (літаки, кораблі) засобів; за допомогою активного перельоту інфікованих векторів *Culicoides* (локальне розповсюдження); і за допомогою пасивного льоту інфікованих векторів *Culicoides* із вітром над водою (можливе розповсюдження на далекі відстані). Усі ці чинники забезпечують довгострокову і трансконтинентальну передачу вірусу блутангу. Кількість та розповсюдження сприйнятливих господарів, тривалість і інфекційний титр вірусу блутангу під час віремії в господарів, векторної здатності локальної популяції вектора, температури навколишнього середовища, яка визначає розповсюдження вірусу на нових територіях. Трансстадійний і трансваріальний шлях проходження *BTV* у твердих і м'яких кліщах, відповідно, припускає що вони також можуть відігравати певну роль у передачі вірусів і їх перезимуванні (Bouwknegt et al. 2010). Стійка інфекція *T*-клітин овець може забезпечити інший потенційний механізм персистування (Takamatsu et al. 2003). Деякі серотипи *BTV* (наприклад, *BTV*-1, *BTV*-8, *BTV*-26) можуть передаватися горизонтально за відсутності дорослих *Culicoides* (Menzies

et al., 2008; van der Sluijs et al., 2011; Batten et al., 2014), і тому їхня передача може бути незалежною від кліматичних умов.

Наведені вище відомості вказують, що блутанг може виникнути в будь-якій частині земної кулі, де є сприйнятливі тварини й переносники.

Розповсюдження блутангу до 1940 року обмежувалось Африканським континентом. Нині ареал розповсюдження збудника значно розширився. Хвороба, одного разу з'явившись у регіоні, набуває стаціонарного характеру й сьогодні реєструється практично на всіх континентах. З огляду на зазначені характеристики цього вірусу, окремі країни стали ензоотичними з цього захворювання. Аналіз ізолятів вірусу блутангу, виділених в Африці, показав, що вони належать до серологічних типів 1–16, 18, 19, 22, 24, 25–27. До 1964 року в Ізраїлі лише періодично виникали спалахи цього захворювання (переважно серед імпортованих овець), а згодом їх стали реєструвати практично щорічно. Спочатку циркулював серологічний тип 4, у 60-х роках – 10 і 16, у 70-х – серологічні типи 2 і 6. У Саудівській Аравії циркулюють серологічні типи 6, 14, 17, 19 і 20 (Hafez S.M., Taylor W.P., 1985), в Індії – 1, 2, 23, у Китаї – 1–4, 9, 11, 12, 15, 16, 21 і 23 (Kirkland P.D. et al., 2002), у Японії – серологічні типи 1, 2, 12 і 20 (Miura Y. et al., 1982). У США захворювання нині реєструють більш, як у 30 штатах, виділяють серологічні типи 1, 2, 6, 10, 11, 13, 17. Ті ж серологічні типи виділяють у Мексиці (за винятком серологічного типу 2), а в Канаді розповсюджений лише серологічний тип 11. У Центральній Америці виявляють серологічні типи 3, 4, 6, 14, у Карибському басейні серологічні типи 1, 8, 12, 17, в Австралії й Океанії – серологічні типи 1, 3, 9, 15, 16, 20, 21, 23. Ще в 1945 році збудник потрапив у Туреччину із Сирії (Gambles R.M., 1949). Серологічні типи 2, 4 і 9 неодноразово проникали в Європу через Гібралтар. Наприкінці 90-х років минулого століття почалося розповсюдження серологічних типів 1, 2, 4, 9 і 13 в країнах Європи. Захворювання було зареєстроване в Болгарії, Італії, Португалії, Іспанії, Франції, Македонії, Югославії та Хорватії. Виділені в Греції ізоляти належали до серологічного типу 1, який був подібний до індійських варіантів, але відрізнявся від африканських. Епізоотія почалася в 1998 році і розповсюдилась із Північної Африки на території Туреччини, Греції, Італії, Франції та Іспанії (Балеарські острови), зачепила також Алжир, Болгарію, Хорватію, Македонію, Косове, Югославію. Спричинили епізоотію серологічні типи 1 і 16. У 1993 році хворобу зареєстровано в Росії в Республіці Бурятія (місцевість Тапхар). Від хворих тварин виділений вірус серотипу 16. Завдяки жорстким ветеринарно-санітарним заходам, що включали забій усіх овець у вогнищі захворювання (біля 1000 гол. овець) з наступною імунізацією тварин інактивованою вакциною (в радіусі 100–150 км), блутанг у Бурятії досить швидко було ліквідовано (Стрижаков А. А., Новиков М. Б., 1995, 2000). У 2006 році нова епізоотична хвиля за участю серологічних типів 1 та 8 охопила Алжир, Туніс,

Ізраїль, Мароко, Португалію, Іспанію, Італію, Францію, Болгарію і, навіть, Бельгію, Люксембург, Німеччину та Нідерланди.

Вірус блутангу був ідентифікований у Північній Європі у 2006 році і визначений як емерджентна хвороба в цьому регіоні. Збудник був виділений від декількох видів мошок цього регіону й подальші дослідження підтвердили, що, крім *C. imicola*, циркуляцію збудника підтримують *C. dewulfi* і *C. obsoletus*, які широко розповсюджені в центральній і північній Європі (Gomulski LM, 2006). Існує думка, що поява нових спалахів зумовлена зміною кліматичних умов і пов'язана з експансією до країн старого світу нового вектора (*Culicoides imicola*), який є афроазіатським видом мошок (Purse V.V., 2005).

Отже, розповсюдження збудника блутангу відбувається за допомогою переносників – мокреців роду *Culicoides* (*Culicoides variipennis*), комарів деяких видів (*Aedes linefopennis*), кровососок (*Melophagus ovinus*), кліщів. Вектори на благополучні території можуть бути перенесені як із потоками повітря, так і літаками.

Дійсно, основний проміжний господар блутангу *Culicoides imicola* освоїв південь Європи, зокрема узбережжя Франції. Однак на Балканах він відсутній, що дає підстави вважати переносниками вірусу блутангу мокреців місцевих видів (*Culicoides obsoletus*, *Culicoides pulicaris*, *Culicoides dewulfi* тощо). Ймовірно, в умовах більш високої, ніж у ХХ ст., температури вірус блутангу пристосувався до розмноження в слинних залозах цих комах. Не виключено, що важливу роль зіграла зміна самого вірусу блутангу, геном якого здатний до спонтанних мутацій та реасортантного обміну сегментами (антигенний шифт).

Векторна передача вірусу блутангу зумовлює сезонність цього захворювання. Отже, хвороба має сезонний характер і збігається з найбільшою активністю комах виду *Culicoides*, які є природними переносниками вірусу, хоча з майже 1400 відомих видів цих кровосисних комах до вірусу блутангу сприйнятливі менше 20 (Mellor P.S. et al., 2000). Вони не механічні переносники цього вірусу, а є його проміжними господарями. За несприятливих умов (наприклад, температури нижче 15°C) вірус блутангу перситує в тканинах мокреців, але після підвищення температури починає активно розмножуватись. Вірус блутангу зберігається у векторі протягом усього його життя (10–90 дб), але потомству не передається. Мокреці не здатні самостійно перелітати на значні відстані – цьому сприяє вітер. Саме у такий спосіб вони час від часу мігрують із Північної Африки в Європу. Природні бар'єри, такі як океани й пустелі впливають на вільний рух комах і вірусу між різними географічними районами, де присутні компетентні векторні види. Найбільш поширеним відомим вектором *BTV* є *C. imicola*, із середовищем існування, включно з більшою частиною Африки, Середземномор'я, Південної Європи, Заходу й Росії, Південної Азії та країн Східної Азії, включно з

Лаосом, В'єтнамом і Китаєм. Нещодавно *C. imicola* був знайдений у нових районах Південної Європи, що збігається з поширенням BTV на ці регіони (Wilson and Mellor, 2009; Carpenter et al., 2013). В ендемічних районах, де не було виявлено *C. imicola*, у тому числі в Америці, Північній Європі, північному Китаї, Південно-Східній Азії та Австралії, інші види кулікоїдів можуть діяти як вектори для передачі BTV (табл. 3) (Mellor et al., 2009).

Таблиця 3

**Вектори розповсюдження вірусу блутангу**

Регіон	Вектор
Австралія та Південно-Східна Азія	<i>C. brevitarsis</i> , <i>C. actoni</i> , <i>C. fulvus</i> , <i>C. wadai</i>
Східна Азія	<i>C. actoni</i> , <i>C. fulvus</i> , <i>C. homotomus</i> , <i>C. imicola</i> , <i>C. oxystoma</i>
Південна Азія	<i>C. imicola</i>
Західна Азія	<i>C. imicola</i>
Африка	<i>C. imicola</i>
Південна Африка	<i>C. bolitinos</i>
Середній Схід	<i>C. imicola</i>
Середземномор'я	<i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>
Південна і Північна Америка	<i>C. boydi</i> *, <i>C. insignis</i> , <i>C. pusillus</i> , <i>C. sonorensis</i> , <i>C. variipennis</i>
Центральна Америка і Карибський басейн	<i>C. filariferus</i> , <i>C. insignis</i> , <i>C. pusillus</i>
Європа	<i>C. dewulfi</i> , <i>C. imicola</i> , <i>C. obsoletus</i> , <i>C. pulicaris</i>

Примітка:\* цей мокрець виконує роль вектора вірусу блутангу в Каліфорнії (США).

У роки зі сприятливими для комах погодними умовами (вологість, температура, інсоляція) мокреці активніше переносять збудника внаслідок збільшення своєї популяції й розширення ареалу розповсюдження. У міжепізоотичний період вектор підтримує циркуляцію вірусу блутангу на більш низькому рівні в межах ендемічних вогнищ.

Сезонність катаральної гарячки овець здебільшого збігається з періодом дощів (у Кенії – початок листопада–кінець квітня, у Південній Африці – лютий–квітень) і найбільшою активністю комах. Хвороба переважно реєструється в дощові роки й у місцевостях, де переважають вогкість і безвітря: у долинах, на вологих пасовищах, на берегах стоячих водойм або річок із повільною течією. Тварини заражаються під час випасання їх ввечері, вночі або в ранні години. У посушливі роки, у сухий сезон, у жаркі

години дня, а також у разі утримання овець у приміщеннях або на територіях із підвищеним рельєфом, таких, що обдуваються вітрами, збудник не передається, тут захворювання або не реєструється зовсім або трапляється лише у вигляді спорадичних випадків. Щодо цього блутанг має багато спільного з іншою облігатно-трансмісивною хворобою – африканською чумою коней, але на відміну від неї спостерігається також на висоті понад 2000 м. Довга шерсть овець забезпечує певний захист від колючих комах, тому захворювання серед тварин виявляють після стрижки. Купання овець у рідинах, що містять деривати кам'яновугільної смоли, і застосування репелентів знижують небезпеку зараження (Горшков А. А., 1990).

Встановлено що продовження циклу вірусу між комахами та сприйнятливими жуйними тваринами є критичним для вірусної екології. У Сполучених Штатах біологічним вектором є *C. variipennis sonorensis*, що обмежує розповсюдження вірусу на південь та на захід. В Австралії таким вектором є *C. brevitarsis*, а в Африці, Європі та на Середньому Сході – *C. imicola*.

Крім мошок у розповсюдженні захворювання можуть брати участь комарі окремих видів (*Aedes lineatopennis*), кровососки (*Melophagus ovinus*) і, можливо, птахи. Перелітні птахи можуть бути проміжною ланкою, через яку здійснюється непряма трансмісія вірусу від вірусоносіїв до сприйнятливих тварин. Цим, можливо, пояснюється раптове виникнення епізоотичних спалахів захворювання (Василенко Н. З., 1973). Телята, інфіковані *in utero*, стають латентними носіями вірусу (персистування) (Сюрин В. Н. і соавт., 1991). Можливість персистування вірусу у тварин доведена виявленням антитіл у тварин-носіїв у сприйнятливих стадах. Поява антитіл здебільшого є передвісником спалаху цього захворювання. Однак можливе тривале персистування вірусу серед сприйнятливих тварин протягом декількох років, за відсутності спалахів цього захворювання. Антитіла до вірусу катаральної гарячки овець у Намібії (серологічні типи 6, 9, 12) виявляли у 7–34 % зовні здорової великої рогатої худоби (Коломьцев А. А. і соавт., 2006). Дані серологічного моніторингу (Семеніхін А. Л. зі співавт., 1988) у 1987 і 1988 роках показали, що ще за 6 і 7 років до спалахів катаральної гарячки овець у Бурятії й Читинській області виявляли серопозитивних (в ІФА) до вірусу катаральної гарячки овець (Чичикин А. Ю. зі співавт., 1995).

Отже, для катаральної гарячки овець, що характеризується трансмісивним шляхом передачі збудника, поява захворювання пов'язана з активністю інфікованих кровососів-переносників, переважно мокреців, які й визначають сезонність розвитку хвороби. Остання припадає на період максимального виплоду переносників збудника. Термін виникнення епізоотії катаральної гарячки овець або спалахів хвороби в кожній півкулі має свої особливості. Так, для країн Північної півкулі (Болгарія, Греція, Боснія, Іспанія, Португалія, Туреччина) з урахуванням трансмісивного шляху передачі вірусу, час появи хвороби припа-

дає на літньо-осінній період, на червень–грудень, із максимумом спалахів у червні–грудні (від 6 до 3321 спалахів у місяць за аналізований період). Лише в Італії у 2001 – 2004 рр. спалахи катаральної гарячки овець затяглися несподівано до січня–червня, можливо, це було пов'язано з теплою вологою зимою. У Південній півкулі (ПАР, Бразилія, Лесото, Мозамбік) катаральну гарячку овець реєстрували також у весняно-літній період, що припадав на січень-липень, нечасто випадки захворювання спостерігали протягом усього року (у 2002 – 2004 рр. в ПАР). Максимум спалахів припадало на лютий-травень, що становило 6–8 спалахів на місяць. У проміжні сезонні терміни спалахи захворювання припали на країни, близькі до екватора (Індія, Мавританія). Більш напруженою епізоотична ситуація з катаральної гарячки овець була у квітні-грудні, коли кількість спалахів становила 3–661 випадок на місяць (Коломышев А. А. и соавт., 2006).

Захворюваність овець може становити від 10 до 100 %. Летальність може досягати 70–100 %, але здебільшого гине від 2 до 30 % овець (Василенко Н. З., 1973). Тривалість віремії в овець досягає 50 діб, у кіз – 38 діб, у великої рогатої худоби – до 100 діб. Однак інфікування мокреців здебільшого відбувається в період піку віремії, тобто через 6–14 діб після зараження тварин вірусом блутангу. Відсутність імаго мокреців у цей період призводить до припинення поширення спалаху на території. Однак спалах може виникнути знову з початком наступного теплого сезону внаслідок здатності вірусу блутангу «зимувати» в організмі ссавців і мокреців (Takamatsu H. et al., 2003).

**Патогенез.** Вірус персистує в організмі *Culicoides* протягом їхнього життєвого циклу. Після споживання крові, збудник проникає через стінку кишечника комахи й через гемоцель у різні тканини, а потім у слинні залози, де він продовжує реплікуватися. Згодом він починає виділятися зі слиною комахи й передача вірусу здійснюється виключно через укуси останньої. Вектор досягає своєї максимальної активності через 10 днів після поглинання крові від ураженої тварини, у якій спостерігається віремія.

Вірус, який потрапляє підшкірно через *Culicoides*, формує первинну інфекцію шкірних фібробластів, мононуклеарних фагоцитів, дендритних клітин (ДК), лімфоцитів і ендотеліальних клітин (MacLachlan et al., 2009; Darpel et al., 2012). Збудник транспортується до регіональних лімфатичних вузлів, де він реплікується у фагоцитах і ДК (Hemati et al., 2009; MacLachlan et al., 2009; Drew et al., 2010). Вторинна реплікація відбувається в інших лімфатичних тканинах, таких як селезінка, тимус, мигдалики тощо. Під час ранньої віремії вірус виявляють в усіх клітинах крові, згодом переважна кількість збудника асоціюється з еритроцитами, секвеструється в мембрані інвагінації, що забезпечує тривале виживання вірусу за присутності нейтралізуючих антитіл (*NAbs*) (MacLachlan, 2004; MacLachlan et al., 2009). У плазмі крові вірус у низьких титрах виявляється лише на початкових стадіях інфекції, але інфекційний *BTV* може



бути виявлений протягом 35–60 днів (MacLachlan et al., 1990; Barratt-Boyes, MacLachlan, 1994; MacLachlan, 1994). На пізніх стадіях інфекції, вірусний геном може бути виявлений у ПЛР (*RT-PCR*) до 200 днів у великої рогатої худоби і 150 днів у овець, за відсутності інфекційного *BTV* (Katz et al., 1994). Після віремії збудник поширюється на вторинні органи імунної системи (Parsonson 1990; MacLachlan et al. 2009), згодом поширюється на периферійні ділянки, такі як слизова оболонка порожнини рота й копита.

Патологічні зміни зумовлені, головним чином, пошкодженням мікроциркуляторного русла в тканинах-мішенях, що призводить до порушення проникності, екстравазації рідини, порушення цілісності судин і інфарктів у тканини. Крім прямого пошкодження внаслідок вірус-індукованого апоптозу й некрозу, вазоактивні медіатори, що продукуються тромбоцитами, ДК, макрофагами й інфікованими ендотеліальними клітинами пошкоджують ендотелій, заважають його функції і збільшують проникність судин, що призводить до розвитку набряку і випоту (MacLachlan et al., 2009; Drew et al., 2010; Darpel et al., 2012). Крім того, *BTV* індукує виробництво декількох прозапальних медіаторів плазмацитоїдними клітинами й макрофагами, що призводить до геморагічного гарячкового синдрому (Schwartz-Cornil et al., 2008; MacLachlan et al., 2009; Drew et al., 2010, 2010; Sanchez-Cordon et al., 2013). Пряма залежність між концентрацією сироваткових гострофазних білків і вираженістю судинних уражень відзначалась із *BTV-1* та *BTV-8* (Sanchez-Cordon et al., 2013).

Цей вірус є сильним індуктором інтерферону I типу (*IFN*) (MacLachlan, Thompson, 1985; Foster et al., 1991), й очікується, що останнє ефективно протидіє вірусній реплікації. Однак функціональний ефект *IFN* може бути нівельований вірусом *BTV*. Один з основних індукторів відповіді *IFN* типу I є *dsRNA*, але геном *dsRNA BTV* зберігається всередині вірусного ядра протягом усього циклу реплікації, зменшуючи потенціал для індукції цитокіну. Поверхневий шар структури  $VP_7$  ( $T13$ ) серцевини може також зв'язувати молекули *dsRNA*, потенційно секвеструючи їх далі (Diprose et al., 2002). Крім того, *BTV* активно протидіє реакції *IFN* у клітин шляхом попереднього транскрипційного ослаблення експресії індукованого *IFN* гена шляхом  $NS_3$  (Chauveau et al. 2012).

Посилення специфічного впливу *BTV* за допомогою  $NS_1$ , можливо сприяє протидії *IFN*-індукованому інгібуванню трансляції в інфікованих клітинах (Boyse et al., 2012); протидія відповіді *IFN* через  $NS_4$  (Ratinier et al., 2011), можлива також через  $NS_5$  (Stewart et al., 2015); присутня ще 2'-О метилазна функція  $VP_4$ , яка сприяє вірусу, що вже міститься в інфікованих клітинах (Stewart, Roy, 2015). За цієї інфекції присутній також механізм, який порушує фетально-материнський бар'єр. Остаточний механізм до кінця не зрозумілий, хоча мігруючі інфіковані макрофаги причетні до цього процесу (Osburn, 1994).

Сприйнятливість плодів жуйних до *BTV*-інфекції пов'язана з невропатологією головного мозку, а також імунним статусом плоду на момент зараження. Нейронні і гліальні клітини-попередники церебральної субепендимальної області сприйнятливі до *BTV*-опосередкованого цитолізу під час ранньої вагітності, але згодом стають менш чутливими (MacLachlan et al., 2009).

Слабкість тварин пов'язана з ураженням м'язових волокон скелетної мускулатури. Звуження й закупорка капілярів під дією вірусу і продуктів розпаду тканин зменшують приплив поживних речовин до шкіри, що спричиняє ламкість і випадання шерсті. Розмноження вірусу в плодах і ембріонах (особливо 5–6-тижневого віку) призводить до абортів, гіпоплазії головного мозку й укорочення кінцівок плода або народження нежиттєздатних ягнят та муміфікації ембріонів. Збудники цього захворювання легко перетинають плаценту і призводять до репродуктивної недостатності та вроджених аномалій (MacLachlan et al., 2009). У мозку уражених плодів прогресує гострий некротичний менінгоенцефаліт, гідроцефалія, виникають підкіркові кісти й кавітації із залученням мозочка в тяжких випадках (MacLachlan et al., 2009; Coetzee et al., 2013).

Як уже зазначалось, у хворих тварин різко знижується загальна резистентність організму. Секундарна мікрофлора спричинює гнійні процеси в ротовій порожнині, запалення легень та інші ураження, що розвиваються на цій основі, ускладнюється й без того тяжкий перебіг хвороби. Тварини здебільшого гинуть від слабкості і виснаження. Повільне відновлення сил у перехворілих тварин пояснюється тривалим перебуванням вірусу в організмі.

Основні гістопатологічні зміни в ендотеліальних клітинах з'являються переважно на 6–10 добу після зараження й характеризуються фрагментацією ядра, вакуолізацією цитоплазми та загибеллю клітини. За первинними вірусними змінами ендотеліальних клітин настають ішемічні ураження епітелію. На ступінь тяжкості вторинних змін сильний вплив мають збудники секундарних інфекцій. На 6–8 добу після зараження спостерігають появу в сироватці крові специфічних вірусонейтралізуючих антитіл, що збігається за часом із першими ознаками захворювання: гарячкою, первинними ураженнями тканин і максимальною концентрацією вірусних антигенів. За одною з гіпотез, патологічні зміни за блутангу переважно обмежені ділянками зі зниженою температурою тіла, а ураження судинної системи, ексудація сироватки, поява кірок на безшерстих ділянках тіла зумовлені високою чутливістю тварин до впливу сонячних променів (Stair E.L., 1968). Вірусонейтралізуючі антитіла не можуть нейтралізувати вірус, який міститься в клітинах. Крім того, мінливість вірусу, а відповідно відсутність ефективної нейтралізації антигенами пов'язують з антигенним дрейфом.

Патогенез може варіювати відповідно до серотипів вірусу і видів жуйних. У прояві хвороби у великій рогатій худоби й овець є значна

різниця, яка може бути пов'язана з різною чутливістю ендотеліальних клітин до цього вірусу. На відміну від овець, у великої рогатої худоби, переважно розвивається лише субклінічна інфекція (за винятком інфекції, пов'язаної з серотипом 8, який з'явився на півночі Європи). В овець ушкодження ендотеліальних клітин дрібних кровоносних судин провокують везикулярний тромбоз та ішемічний некроз ушкоджених тканин. Якраз ці ушкодження спричинюють розвиток ротових виразок, запалення вінчика копита, м'язовий некроз і крововиливи, які призводять до лицьового й легеневого набряку та появи плеврального й перикардіального ексудату (McLachlan N.J., 1994, 2004).

**Перебіг і симптоми.** У більшості тварин, сприйнятливих до вірусу блутангу (з вівцями включно), інфекція перебігає в латентній формі (персистування вірусу). Тяжкість перебігу захворювання визначається серологічним типом збудника, дозою вірусу, необхідною для зараження, віком, станом здоров'я та імунної системи тварини. Здебільшого клінічно хворіють вівці (інтактні), завезені на неблагополучні території. Високу захворюваність серед тварин реєструють також у разі занесення вірусу на раніше благополучні території. Молодняк хворіє тяжче, хоча ягнята-сисуні проявляють резистентність до вірусу блутангу.

За експериментального зараження овець інкубаційний період хвороби варіює від 2 до 18 діб. Його тривалість за природного зараження значно варіює. Як уже зазначалось, латентна форма перебігу з персистуванням вірусу реєструється як серед овець, так і серед великої рогатої худоби. Нині захворювання в овець проявляється в латентній, миттєвій, гострій, підгострій і хронічній формах. Аналіз послідовних спалахів у Європі показав, що перебіг хвороби в овець у гострій і підгострій формах проявляється з летальністю 2–30 %.

Гостра форма захворювання здебільшого починається гарячкою. Температура підвищується до 41 °С. Гарячка триває протягом 5–10 діб. Спостерігають її не в усіх захворілих тварин. Вона супроводжується пригніченням, підвищеною втомлюваністю, загальною слабкістю, в'ялістю, сонливістю, ступором. З'являються витікання з носа (спочатку серозні, потім слизово-гнійні, іноді кров'яністі) і слиновиділення. Захворілі тварини роблять губами і язиком часті довільні рухи. Через дві доби після початку гарячки спостерігають гіперемію слизової оболонки ротової порожнини. Язик стає синьо-фіолетовим, на краях його з'являються жовті цятки. Слизова оболонка ротової порожнини ерозується і кровоточить, на ній виникають петехіальні й екхімозні крововиливи. На язиці й щоках (на рівні корінних зубів) формуються виразки витягнутої форми (нерідко їх виявляють лише після загибелі). Запах із рота тварин стає смердючим. Ковтання й дихання утруднені. Незважаючи на спрагу, тварини можуть довго стояти, опустивши морду у воду, і не намагаються пити. Дихання стає глибоким і прискореним. Вівці часто дихають

відкритим ротом, за аускультатії чути дихальні шуми і хрипи. Відмічають тахікардію та прискорення пульсу. Збільшуються поверхневі лімфатичні вузли. Здебільшого до кінця першого тижня захворювання ураження слизових оболонок починають загоюватись, але підвищується місцева температура, виникає почервоніння, набряк і больова реакція в ділянці голови (морди, щелеп, вух, рота, язика, очей, повік), вінчика копитець, промежини й вимені. З'являється кульгавість, слабка рухливість суглобів, контрактура та артроз кінцівок, знижується рухливість та кут згину суглобів, змінюється траєкторія кінцівок під час руху, частково або повністю втрачається здатність стояти, лягати й рухатись.

Нечасто викривляється шия, відшаровується роговий башмак копитець, розвиваються парези й загальний параліч. Протягом періоду захворювання в овець знижуються прирости маса тіла й молочна продуктивність (лактація може взагалі припинитись), атрофуються м'язи, інтенсивно випадає шерсть. Захворювання може супроводжуватись абортom, народженням слабких або нежиттєздатних ягнят, підвищенням місцевої температури вимені, мошонки й сім'яників, втратою лібідо і/або ерекції. Гостра форма блутангу часто закінчується загибеллю тварини в перші 6 днів захворювання, нечасто – у наступний період. Однак вівці переважно гинуть ще до того, поки в них розвинеться повна клінічна картина захворювання, водночас багато тяжко хворих тварин можуть одужувати.

Заражені на 5–6 тижднів вагітності вівці абортують, можуть народжувати мертвих ягнят або з ознаками недорозвинутості й мають церебральні та скелетні аномалії (MacLachlan et al., 2009).

Підгостра форма захворювання перебігає менш тяжко і проявляється прогресуючим виснаженням, слабкістю й тортикольозом. Загибель за цієї форми блутангу може наставати через 3–5 тижнів після зараження. За підгострого перебігу загибель настає через 7–9 днів у результаті множинних набряків легень і ускладнення секундарною мікрофлорою, що призводять до задишки, витікань із носової порожнини та загибелі від асфіксії.

За хронічного перебігу вівця може загинути через 3–5 тижнів після інфікування, здебільшого внаслідок бактеріальних ускладнень, особливо пастерельозу, часто від виснаження. Якщо вівці виживають, то через 3–4 тижні після того, як зникає гарячка, у них випадає шерсть. Збитки заповдіюються від загибелі, витрат у разі затяжного перебігу, ламкості вовни, репродуктивних втрат.

Theiler A. (1909) описав також абортивну форму перебігу цього захворювання. Абортивна форма хвороби характеризується короткочасною гарячкою, незначним запаленням слизової оболонки рота і швидким одужанням, у великої рогатої худоби, крім того, зниженням удою.

Отже клінічні ознаки в овець є типовими. Після інкубаційного періоду, який триває 4–6 днів, виникає гарячка до 40,5–42 °С. Тварина пригнічена. Першою ознакою захворювання є підвищення температури тіла, яка

може досить швидко прийти до норми або тривати до 14 днів, у середньому 5–7 днів. Дихання може бути нормальним або прискорюється під час гарячки. На початку підвищення температури спостерігають гіперемію та набряк слизових носа й щік (Uren M.F., 1982). З'являються тріщини на губах та епідермісі з утворенням кірок у цих місцях і на носі. Тріщини на шкірі слизових інфікуються секундарною мікрофлорою й часто некротизуються. Крім ураження копит, виявляють почервоніння шкіри навколо копитного вінчика й точкові крововиливи на шкірі навколо основи рогів, спостерігають середньої тяжкості або тяжкі ураження скелетних м'язів, наростає слабкість і прострація (Erasmus V.J., 1975; Moulton J.E., 1961).

Ушкодження гладких м'язів стравоходу може бути причиною блювань, які передують аспіраційній пневмонії (Erasmus V.J., 1975; Mahrt C.R., 1986; Moulton J.E., 1961). У ягнят клінічні прояви більш виражені і вищий рівень смертності (до 30 %). Через 2 дні після підвищення температури з'являються інші симптоми: набряк губ, носа, морди, підщелепного проміжку, повік, іноді вух; гіперемія ротової та носової порожнини, носа, кон'юнктиви, копитних вінчиків; іноді спостерігають кульгавість та пригнічення. З носової порожнини виділяється серозний, а потім гнійний ексудат. Гіперемію носа та носової порожнини, яка виникає за цього захворювання американські дослідники ще називають –«хвороба морди». Унаслідок уражень вівці споживають менше корму. Через пошкодження в ротовій порожнині вони тримають їжу в роті, щоби вона розм'якла перед тим, як її пережувати. Під час ретельного огляду можна побачити дрібні крововиливи на слизовій оболонці ротової та носової порожнин. У тих місцях, де зуби торкаються щік та язика, виникають виразки. В окремих інфікованих тварин спостерігають набряк язика, який набуває ціанотичного кольору (синій язик) та, навіть, вивалюється з ротової порожнини. Тварини кульгають через запалення вінчика копита (короніти). На межі між шкірою та копитом видно яскраво-червоне стрічкоподібне запалення. Згодом із прогресуванням хвороби кульгавість зумовлюється ураженням скелетних м'язів. Майже в усіх хворих тварин у результаті дерматиту погано росте вовна (Guyot H., 2008).

Гематологічні дослідження показують, що в разі розвитку захворювання в овець трапляється лейкопенія, найбільш виражена на 5–7 добу після інфікування. Нейтрофілію спостерігають у 88 % тварин, лімфопенію – у 95, й еозинофілію – у 77 %. Гемолітична анемія встановлюється за зниженням кількості клітин і гемоглобіну, а також за індексом жовтяничності (Luedke A.J., 1964).

У великої рогатої худоби інфекція проявляється клінічно лише у 5% випадків. Перебіг не такий тяжкий, як у овець. Захворювання супроводжується стоматитом, витіканнями з носа, набряком і виразковістю слизової оболонки ротової порожнини, набряком вимені і/або сосків, гіперемією та некрозом морди, вогнищевим дерматитом. Однак під час епізоотії блутангу

в Європі у 2006 році у великої рогатої худоби розвивались ураження кінцівок, як за ящуру. В умовах експериментального зараження у великої рогатої худоби відмічали аборти та тератогенний вплив вірусу блутангу, однак за природного перехворювання великої рогатої худоби вони відсутні. Повідомлялося також, що у великої рогатої худоби під час епідемічних спалахів у Західній і Центральній Європі, спричинених *BTV-8* реєстрували клінічні ознаки (Thiry et al., 2006; Darpel et al., 2007; Elbers et al., 2008). Зараження корів вірусом блотангу на ранніх стадіях вагітності може призводити до загибелі та розсмоктування ембріонів, абортів або народження слабких телят, або телят з вадами розвитку (MacLachlan et al., 2000; Desmecht et al., 2008; Elbers et al., 2008). У зародків, інфікованих на 70–130 добу вагітності, можуть розвиватися серйозні дефекти головного мозку, що призводить до розвитку тяжких нервових синдромів. Якщо плід інфікований за кілька тижнів до пологів зазвичай розвивається лише легкий енцефаліт (Waldvogel et al., 1992; MacLachlan et al., 2000; MacLachlan et al., 2009).

У кіз блутанг здебільшого перебігає в інапаратній або слабовираженій формі, оскільки кози ще менш сприйнятливі до блутангу, ніж велика рогата худоба, однак у них бувають випадки клінічного прояву інфекції. Так, за експериментального зараження в кіз спостерігали підвищення температури й окремі клінічні симптоми блутангу (Luedke A.J., 1970; Osburn V.I., 1994). Під час спалаху цієї хвороби в Ізраїлі, який було зареєстровано в 1950 році, в окремих кіз, що заразилися збудником, набрякали губи, спостерігалася гіперемія слизової оболонки ротової порожнини, з рота в значній кількості виділялася слина (Шуляк Б. Ф., 2007).

Деякі дослідники зазначають що блутанг у великої рогатої худоби й кіз характеризується тривалою віремією, проте клінічний перебіг у цих видів переважно асимптоматичний (Tweddle, Mellor, 2002).

В оленів блутанг перебігає так само важко, як і в овець, зі значною летальністю, причому більшість тварин гине ще в перші дні після зараження. Олені також можуть бути інфіковані близькородинними орбівірусами, які спричиняють епізоотичну геморагічну хворобу (Mellor P.S., Wittmann E., 2002; Mertens P.P.C. et al., 2004). Окремі дослідники вважають, що саме олені підтримують циркуляцію (латентні інфекції з персистуванням вірусу) збудника в дикій природі (Falconi et al., 2011; Lorca-Oro et al., 2014; Rossi et al., 2014; Ruiz-Fons et al., 2014).

**Патолого-анатомічні зміни.** Трупни виснажені. Шкіра гіперемійована, виявляють окремі ділянки екзантематозного дерматиту. На кон'юнктиві помітні петехії. Підшкірна клітковина й міжм'язова тканина набряклі, брудно-жовтого кольору, мають драглеподібну консистенцію, сполучна тканина й фасції просочені серозною жовтуватою рідиною. У м'язах виявляють численні дрібні (діаметром не більше 0,5 см) крововиливи, які добре видно за огляду тонких зрізів на світлі (Neitz W.O., Riemerschmid G., 1944). Набрякають також тканини губ, язика, глотки,

гортані й підщелепного простору. Набрякова рідина драглиста або з домішкою крові. Цю рідину можна виявити в грудній та черевній порожнинах і в перикарді.

Слизова оболонка ротової порожнини гіперемована, набрякла, ціанотична, з крововиливами. На губах, язиці, внутрішній поверхні щік і навколо носових отворів виявляють виразки. Бувають випадки гангрені язика. У шлунково-кишковому тракті виражені катарально-геморагічні явища (гастроентерит). Вони характеризуються гіперемією, набряклістю, крововиливами і виразками на слизових оболонках стравоходу, рубця, сичуга й тонкого кишечника. Аналогічні зміни виявляють на слизовій піхви. Легені набряклі. Під епі- і ендокардом в основі легеневої артерії, міокарді, під язиком, на піднебінні, у стравоході, передшлунках, тонкому відділі кишечника, сечовому міхурі, уретрі, трахеї, лімфатичних вузлах і селезінці виявляють численні варіабельні за інтенсивністю крововиливи. Печінка й нирки збільшені і кровонаповнені. Селезінка й лімфатичні вузли, крім того, (заглоткові, підщелепні, шийні, передлопаткові, мезентеріальні) помірно збільшені, почервонілі, на розрізі набряклі. Навколо основи рогів і на вінчику виявляють червонувато-синє кільце. У грудній порожнині, як правило, виявляють декілька літрів тягучої рідини. Легені часто бувають набряклими, а бронхи наповнені пінистою рідиною (Erasmus V.J., 1975).

У великої рогатої худоби в більшості випадків патолого-анатомічні зміни відсутні або мають мінімальні прояви (Parsonson, 1990). Проте, під час спалахів у Європі, спричинених *BTV-8* спостерігали набряк легенів (MacLachlan et al., 2009). У білохвостих оленів розвивалася дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія й геморагічний діатез (Howerth et al., 1988). У лам і альпаків спостерігали тяжкий набряк легенів, гідроторакс і випотівання ексудату на перикарді (Henrich et al., 2007; Meyer et al., 2009).

У ході гістологічного дослідження виявляють зміни слизової оболонки травного каналу, скелетних м'язів і судин. Виявляють дистрофію й некроз епітелію язика, сичуга, тонкого відділу кишечника; дегенерацію м'язових волокон, набряки і крововиливи в міжм'язовій сполучній тканині; глибокі зміни ендотелію судин: некроз, каріорексис, утворення вакуолей у цитоплазмі, набрякання ядер і цитоплазми.

**Діагностика.** Діагностику блутангу проводять комплексно на підставі клініко-епізоотологічних показників та лабораторних досліджень у державних лабораторіях ветеринарної медицини. Матеріалом для лабораторних досліджень є кров.

Епізоотологи звертають увагу на появу захворювання в теплу, дощову пору року та відсутність контагіозності, наявність значної кількості колючих комах, ураження передусім овець тощо. Враховують типові клінічні ознаки: раптове підвищення температури тіла до 42,5 °С, гіперемія шкіри голови, губ, слизових оболонок ротової порожнини,



що вкриваються кровоточивими виразками; унаслідок безперервного своєрідного руху язика з ротової порожнини витікає піниста слина; носові виділення зі слизових переходять у гнійні, засихають з утворенням кірок навколо носа; виникає набряк губ і морди; у більшості тварин змінюється колір язика, який набуває червоно-синього відтінку; в окремих тварин спостерігається почервоніння й опухання вінчика основи шкіри копитець, досить болючого в разі проведення пальпації. Виникають кон'юнктивіт, почервоніння та гангрена дійок, аборти, викривлення ший, кульгавість, пододерматити. Унаслідок цих уражень, а також дегенеративних змін скелетних м'язів утруднюється рух хворих тварин, вони не можуть приймати корм, що призводить до виснаження й загибелі і патолого-анатомічних змін (виснаження, набряки підшкірної та міжм'язової сполучної тканин, крововиливи в скелетних м'язах, у медіа- і адвентиції легеневої артерії, некрози слизової оболонки рота і язика та некротичних фокусів на сосочкових м'язах лівого шлуночка). У багатьох регіонах світу блутанг у овець та в інших жуйних має субклінічний характер, так що необхідно проводити ізоляцію вірусу на курячих ембріонах, культурах клітин та вівцях.

Проби крові овець відбирають у початковій стадії хвороби (коли ще відсутні типові клінічні ознаки, але температура тіла піднімається до 40,6 °C і вище). До крові додають гепарин, цитрат натрію або рідину Едінгтона. На більш пізніх стадіях захворювання як досліджуваний матеріал використовують мезентеріальні лімфатичні вузли або селезінку, суспензією заражають 10–11-денні курячі ембріони (останні гинуть у разі позитивної реакції через 4–8 діб), первинну культуру клітин нирок ягнят (специфічний цитопатичний ефект настає також через 4–8 діб після зараження), мишенят або овець.

Індикацію вірусу можна проводити в РІФ, ІФА, ПЛР. За необхідності проводять секвенування геному. Виділений вірус ідентифікують у РН або ІФА за допомогою типоспецифічних сироваток. Метод молекулярної гібридизації дозволяє встановлювати родинні зв'язки ізолятів вірусу блутангу (Hamblin, 2004; OIE, 2015).

Біологічну пробу на вівцях ставлять, використовуючи для зараження кров, відібрану під час гарячки. За необхідності проводять «сліпі» пасажі. Двом інтактним вівцям (попередньо перевіреним серологічно) вводять внутрішньовенно 10,0 см<sup>3</sup> крові від хворих, або суспензію з органів загинлих овець (селезінки, лімфатичних вузлів), або культуральний вірус. Симптоми хвороби за експериментального зараження овець значно варіюють. В одних тварин спостерігають незначні гарячку, гіперемію і припухання слизових оболонок, в інших хвороба перебігає тяжко й закінчується загибеллю. За необхідності може бути проведено декілька «сліпих» пасажів. Для наступних пасажів використовують кров вівці попереднього пасажу. Характерним для катаральної гарячки овець вважають підвищення температури до 41 °C і вище на 6–8 добу

після зараження з наступним розвитком клінічних ознак захворювання (Василенко Н. З., 1973; Глушков А. А., 1990).

Вірус, введений внутрішньовенно, підшкірно, інтраназально, на скарифіковану слизову оболонку ротової порожнини не спричиняє у великої рогатої худоби розвитку клінічних симптомів захворювання. Лише в окремих випадках вдавалося спричинити короткочасне підвищення температури тіла, втрату апетиту, лейкопенію. В умовах експерименту спричинити клінічні ознаки у великої рогатої худоби, притаманні природному зараженню, не вдається. У тварин до зараження й через 21–30 діб після нього беруть кров для дослідження сироватки в РЗК або ІФА. Поява специфічних антитіл вказує на наявність у досліджуваному матеріалі вірусу катаральної гарячки овець (Сюрин В. Н. и соавт., 1991). Російський дослідник А. А. Стрижаков (2000) повідомив про розробку високочутливих і специфічних – сендвіч методу ТФ ІФА й методу двофазного інгібування ТФ ІФА – для диференційної діагностики блутангу від захворювань, спричинених спорідненими збудниками орбівірусних інфекцій: епізоотичної геморагічної хвороби та хвороби Ібаракі.

Згідно з положеннями «Інструкції щодо профілактики та боротьби з блутангом (2009), якщо тварини не вакциновані проти нього, то в лабораторії ветеринарної медицини проводять ІФА для виявлення антитіл. У невакцинованих телят до 2-місячного віку з неблагополучного пункту також проводять дослідження сироватки крові методом ІФА для виявлення антитіл. У вакцинованих і в разі виявлення антитіл у невакцинованих тварин проводять ПЛР для виявлення антигену або РНК-вірусу блутангу. Підтвердження діагнозу на блутанг проводиться в Державному науково-дослідному інституті з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДЛДВСЕ).

Діагноз на блутанг вважається встановленим, якщо вірус блутангу виділений та ідентифікований від тварини (продуктів тваринного походження) або якщо антиген вірусу або вірусна РНК, специфічні для одного чи більше серотипів вірусу блутангу, виявлені й ідентифіковані в зразках від однієї чи більше тварин із типовими клінічними ознаками або в епізоотично пов'язаних із підтвердженим чи підозрілим щодо блутангу випадком.

Визначити серотип вірусу можна звичайною ПЛР реальному часі (*RT-PCR*). Таким чином визначається РНК одного із сегментів, специфічних для групи. Кілька реальних *RT-PCR* аналізів (на основі *Seg-1*, *Seg-5*, *Seg-7*, *Seg-9* або *Seg-10*), спрямовані на виявлення 24 «класичних» серотипів. Ці діагностичні методи розроблені не так давно й демонструють високий рівень чутливості (Wade-Evans et al., 1990; Katz et al., 1993; Jimenez-Clavero et al., 2006; Ortu et al., 2006; Anthony et al., 2007; Show et al., 2007; Wilson et al., 2009; Yin et al., 2010). Не так давно розроблений *Seg-9 TaqMan RT-PCR* для виявлення всіх 27 відомих серотипів (Maan et al., 2015).

Для ідентифікації серотипів можуть бути використані звичайні *RT-PCR* аналізи, спрямовані на виявлення *Seg-2* (Johnson et al., 2000;

Zientara et al., 2006; Mertens et al., 2007; Maan et al., 2012; Reddy et al., 2016). Ці методи були і продовжують використовуватися для ідентифікації потрапляння різних типів *BTV* до Європи, Бразилії, Індії, Австралії і США. Розроблені географічно-регіональні мультиплексні *RT-PCR* аналізи для виявлення всіх серотипів, присутніх у регіоні, можуть бути придатними для початкового швидкого скринінгу, виявлення та диференціації циркулюючих серотипів, але не забезпечують виявлення нових екзотичних серотипів або топотипів (Johnson et al., 2000; Reddy et al., 2016).

Аналіз на основі *RT-PCR* може не виявити варіанти існуючих серотипів, які в цьому разі можна ідентифікувати за допомогою РН. Окремі автори зазначають значні варіації послідовності в *Seg-2* між різними топотипами (20–30%) того ж серотипу (Maan et al., 2009). Тому потрібно постійно оновлювати послідовності праймерів і зондів для типізації, для виявлення типів вірусів, які циркулюють у регіоні. Саме сегментований геном вірусу часто сприяє виникненню нових реасортантів, особливо в ендемічних зонах де циркулює значна кількість серологічних варіантів (типів і топотипів).

**Диференційна діагностика** передбачає необхідність виключення ящуру, контагіозної ектими овець і кіз, везикулярного стоматиту, віспи, злоякісної катаральної гарячки, некробактеріозу, хвороби Найробі, гарячки долини Ріфт.

*Ящур, контагіозна ектима* овець і кіз, *віспа* овець характеризуються високою контагіозністю, їхня поява не пов'язана із сезонністю та масовим льотом колючих комах, на окремих стадіях вони можуть бути диференційовані за клінічними ознаками (табл. 4). Для *ящуру* характерні афтозні ураження ротової порожнини, вимені, кінцівок. Проводять біопробу на морських свинках, індикацію та ідентифікацію вірусу в РН, РЗК, ІФА. За контагіозної ектими виявляють специфічні пустульозні ураження слизових оболонок ротової порожнини та шкірного покриву в ділянці пута, вінчика, міжкопитної щілини. Проводять індикацію збудника безпосередньо в матеріалі. *Везикулярний стоматит* диференціюють на підставі результатів ІФА з антигенами зі стінок везикул або везикулярної рідини від хворих тварин. *Віспу* визначають за даними мікроскопічних досліджень пофарбованих за Морозовим мазків із внутрішньої поверхні свіжих папул і виявленням на жовтому фоні препарату поодиноких та розміщених купками елементарних тілець, зафарбованих у темно-брунатний колір. Для *злоякісної катаральної гарячки* притаманна спорадичність, ураження очей, іноді нервові симптоми. Кінцево проводиться вірусологічне дослідження. За *некробактеріозу* уражуються переважно кінцівки, бактеріологічним дослідженням у патологічному матеріалі виявляють збудник. *Хвороба Найробі* супроводжується явищами геморагічного діатезу й тяжкого гастроентериту. Для гарячки долини Ріфт притаманні дистрофія печінки та вогнищеві некрози (Василенко Н. З., 1973; Глушков А. А., 1990; Корнієнко А.Є. та ін., 2011, Vexiga R., 2008).

**Диференційна діагностика катаральної гарячки овець  
(за Поло і Джовером, 1966)**

<b>Хвороба</b>	<b>Сприйнятливі тварини</b>	<b>Контагіозність</b>	<b>Розвиток хвороби</b>	<b>Симптоми</b>	<b>Ураження</b>
Катаральна гарячка овець	Вівці, велика рогата худоба (молоді тварини більш чутливі)	Не контагіозна	Повільний, з високим відсотком загибелі баранів	Гарячка, пригнічений стан, ціаноз язика, губ і ясен; запалення вінчика, кульгавість, нерухомість, викривлення ший	Гіперемія слизової оболонки ротової порожнини і язика; набряк та інфільтрація м'язової тканини червонуватою рідиною
Віспа овець	Вівці, велика рогата худоба, кози, верблюди, свині, мавпи, людина	Досить контагіозна	Швидкий, незначна летальність	Гарячка, висипання на ділянках, не вкритих шерстю (морда, вим'я, мошонка)	Везикули, папули і пустули
Ящур	Велика рогата худоба, вівці, свині, кози, олені і буйволи	Надзвичайно контагіозна	Швидкий, значний відсоток загибелі молодяку	Гарячка, слино виділення, утворення афт на язичці, морді, у міжкопитній щілині	Афти й ерозії на слизовій оболонці ротової порожнини, язичці і в міжкопитній щілині
Контагіозна ектима	Вівці, кози, людина, кролі	Контагіозна	Повільний, незначна летальність	Гіперемія слизової оболонки губ, іноді ураження вінчика, що спричинює кульгавість	Гіперемія ураженої слизової оболонки з утворенням папул, везикул, пустул і струшів
Везикулярний стоматит	Кони, мули, велика рогата худоба і свині	Контагіозна	Швидкий	Слиночечка й гіперемія слизової оболонки рота і вінчика	Ерозії й везикули на поверхні уражених ділянок

**Лікування.** Специфічні засоби лікування цього захворювання відсутні. В ензоотично неблагополучних країнах (де не передбачено стемпінг-ауту – негайного безкровного забою і знищення) – хворих тварин захищають від жару, вітру й дощу, особливо від прямих сонячних променів. Їм частіше міняють воду й дають м'які, легкоперетравні корми. Ротову й носову порожнини промивають слабкими антисептичними розчинами. Призначають руменаторні, проносні та інші симптоматичні засоби.

**Імунітет.** Вівці, що перехворіли на блутанг, набувають довічно-го імунітету до того серологічного типу вірусу, що спричинив захворювання. Можлива реінфекція вірусом іншого типу протягом того ж сезону або наступного року (Хоувел). Активний імунітет у реконвалесцентів супроводжується утворенням вірусонейтралізуючих і комплементозв'язувальних антитіл. Нейтралізуючі антитіла досягають найвищих титрів до 30-ї доби і зберігаються в овець протягом 12 міс. Комплементозв'язувальні антитіла виявляють уже на 10 добу після появи гарячки, досягають максимуму до 30 доби і містяться в крові протягом 6–8 тижнів. Ягнята, що народилися від імунних вівцематок, набувають пасивного колострального імунітету тривалістю до 3–6 міс. Залишкові антитіла можуть нейтралізувати вакцинний вірус, якщо проводиться щеплення таких тварин живою вакциною.

Для імунізації з 1946 року застосовували живу полівалентну вакцину Александера, що складається з чотирьох штамів вірусу, атенуйованих шляхом серійних пасажів у курячих ембріонах за зниженої температури. Наприкінці 80-х років ХХ ст. в ПАР була виготовлена суха вакцина з 14 антигенних типів цього вірусу (Хоувел). Вакцину вводять підшкірно в дозі 1,0–2,0 см<sup>3</sup>. Імунітет настає через 10 діб і триває до року. Живі вакцини також використовували під час ліквідації спалахів цього захворювання у 80-х роках минулого століття в Іспанії та Португалії (Сергеев В. А., 1993).

Отже, живі атенуйовані вакцини розроблені декілька десятиліть тому. Вони також із успіхом використовувалися в США та Ізраїлі, короткостроково використовувалися в Італії, інших країнах Європи (Dungu et al., 2004; Shimshony, 2004; Savini et al., 2008; McVey and MacLachlan, 2015). Проте циркуляція вакцинного вірусу в крові призводить до потрапляння останнього в організм векторів, а потім і до невакцинованих тварин (Veronesi et al., 2010), можлива реасортація останнього з польовими штамми, у таких випадках часто виникають аборти, загибель ембріона, тератогенність, вірус виділяється із спермою, що призводить до стаціонарності захворювання в багатьох країнах.

Інактивовані вакцини більш дорогі (складне виробництво, порівнюючи з живими модифікованими), однак вони значно безпечніші. У Європі використовувалися моновалентні (*BTV-1*, *BTV-4*, *BTV-8* і *BTV-9*) і двовалентні (*BTV-1/BTV-4*, *BTV-1/BTV-8*, *BTV-2/BTV-4*) препарати. В Індії використано, навіть, п'ятивалентний препарат (*BTV-1*, *BTV-2*, *BTV-10*,

*BTV-16 та BTV-23*) (Savini et al., 2008; Reddy et al., 2010). Нейтралізуючі антитіла після щеплення такими препаратами зберігаються протягом принаймні 3 років після вакцинації, хоча рекомендується щорічна вакцинація для боротьби з хворобою.

**Профілактика й заходи боротьби.** Складність профілактики й боротьби з блутангом зумовлена плуралітетом вірусу, трансмісивним шляхом передачі збудника захворювання, а також можливістю тривалого прихованого носійства збудника широким колом господарів, циркуляцією в одній географічній зоні одночасно декількох антигенноспоріднених збудників. Тому в неблагополучних і загрозованих зонах виняткове значення має розробка комплексних довгострокових програм боротьби з вірусом. Як свідчить світовий досвід, для успішної боротьби з епізоотіями блутангу та інших особливо небезпечних хвороб тварин вирішальну роль відіграють два основних чинники. *По-перше*, важливе значення має регулярне планування проведення широкомасштабних діагностичних досліджень і епізоотологічного моніторингу в зонах ризику, колись неблагополучних та загрозованих щодо блутангу зонах; *по-друге*, попередження епізоотій блутангу й боротьба з ним неможливі без наявності і своєчасного застосування комплексу ефективних засобів імунпрофілактики та науково обґрунтованих заходів із профілактики і ліквідації цього захворювання.

Інфекційна катаральна гарячка в Україні не реєструється. Тому основну увагу слід приділяти запобіганню її занесення з імпортованими тваринами (вівці, кози, велика рогата худоба) і дикими жуйними тваринами. Обов'язковим є профілактичне карантинування всіх завезених тварин із проведенням у разі потреби вірусологічних та серологічних досліджень. У неблагополучних країнах заходи профілактики й ліквідації цієї хвороби здійснюються згідно з внутрішніми ветеринарними вимогами. Поряд з обов'язковим інформуванням МЕБ про появу хвороби, основними заходами боротьби в країнах Африки та Азії є: знищення комах-переносників вірусу катаральної гарячки овець, вакцинація, терапевтичні заходи, заборона ввезення тварин і продуктів їхнього забою, карантин та інші заходи, що гарантують безпеку країни й контроль від занесення інфекції ззовні. В ензоотично неблагополучних державах щорічно проводять профілактичну вакцинацію (Корнієнко Л. Є. Та ін., 2011; Bruckner G., 2008)

Для недопущення занесення хвороби з неблагополучних регіонів деякі країни забороняють імпорт великої рогатої худоби, овець і кіз, а також екзотичних жуйних для зоопарків на невизначений час. У країнах, де відсутні такі жорсткі заборони, ввезення жуйних з ензоотичних неблагополучних зон допускається в зимові місяці й лише після попереднього 30-денного карантинування. Після введення тварин їх ставлять на подальший 30-денний карантин у стійла, де відсутні комахи. Овець досліджують у РЗК та ІФА, проводять ПЛР-діагностику. Для профілактики хвороби в ензоотичних із цього захворювання країнах рекомендується

також скошувати траву в низинах, переводити тварин на підвищені ділянки або поміщати худобу на ночівлю в приміщення, вільні від комарів; застосовувати репеленти. У разі виникнення захворювання забороняють стрижень овець. Хворих овець мітять, ізолюють і вбивають безкровним методом, решту тварин вакцинують (Глушков А. А., 1990).

Нині профілактична імунізація овець залишається найбільш ефективним заходом профілактики й боротьби з блутангом у небезпечних регіонах. У Південній Африці та в інших регіонах застосовують три полівалентні вакцини, кожна з яких складається з 5 різних серотипів вірусу, атенуйованих серією пасажів на курячих ембріонах. Моновалентні модифіковані культуральні живі вірусні вакцини застосовуються на території США. Живі атенуйовані вакцини не застосовують у період життєдіяльності *Culicoides*, які можуть переносити вакцинний вірус від вакцинованих тварин до невакцинованих, що може призводити до антигенного шифту або дрейфу за участю вакцинного вірусу напередбачених епізоотичних наслідків. Вакцинація кітних вівцематок та тільних корів атенуйованою живою вакциною протягом першої половини чи першого триместру вагітності часто призводить до абортів чи народження потомства з вадами. Контроль хвороби відрізняється в регіонах, де вона не є ендемічною. Під час спалаху, коли хворобу спричиняють один чи декілька серотипів, у вакцину закладають атенуйований серотип вірусу, який спричинив хворобу. Адаже використання інших вакцинних штамінів не забезпечує захисту. Контроль переносників шляхом застосування інсектицидів чи захист від переносників тварин шляхом перегону їх у приміщення в період інтенсивного льоту комах знижує кількість укусів *Culicoides* та зменшує ризик спалаху цієї інфекції.

Заходи з профілактики та боротьби з блутангом у нашій країні проводяться згідно з положеннями «Інструкції щодо профілактики та боротьби з блутангом» (2009).

Епізоотичним вогнищем у разі виникнення блутангу вважають господарства, двори громадян, пасовища, мисливські угіддя, а також інші об'єкти, де є хворі на блутанг тварини. Неблагополучний пункт – населений пункт за адміністративним поділом, на території якого встановлене епізоотичне вогнище хвороби. Неблагополучна зона – зона радіусом 20 км навколо епізоотичного вогнища. Стаціонарно неблагополучна зона – частина території, на якій епізоотичне вогнище існує протягом трьох і більше років. Загрозлива зона – територія радіусом 100 км навколо епізоотичного вогнища, на яку можливий переліт переносників вірусу з епізоотичного вогнища. Визначається з урахуванням рози вітрів (переважного напрямку і швидкості вітру) на конкретній території. Сюди належать господарства або населені пункти, що межують з епізоотичним вогнищем і неблагополучними пунктами або розташовані в прикордонних районах країни, у районах міжнародних аеропортів, морських портів



і прикордонних залізничних станцій. Зона нагляду – зона глибиною 50 км від загрозованої зони. Благополучна зона – частина території області, республіки, району, де протягом не менше двох років не реєстрували захворювання сприйнятливих до блутангу тварин.

Заходи щодо запобігання занесенню збудника блутангу. Проведення систематичної дезінфекції транспорту, який використовується для транспортування з-за кордону живих тварин, сперми, яйцеклітин, ембріонів, продуктів та сировини тваринного походження. У разі імпорту живих жуйних тварин забезпечується їхній захист від кровосисних комах протягом усього маршруту перевезення. Дозволяється імпорт жуйних тварин, сприйнятливих до блутангу, сперми, яйцеклітин, ембріонів із країн та регіонів відповідно до вимог Санітарного кодексу наземних тварин МЄБ, що підтверджується міжнародним ветеринарним сертифікатом. Проведення карантинування імпортованого поголів'я сприйнятливих до блутангу тварин з обов'язковими лабораторними дослідженнями. Державні інспектори ветеринарної медицини повинні здійснювати постійний ветеринарно-санітарний контроль та нагляд за імпортованим поголів'ям жуйних тварин.

За появи клінічних ознак чи позитивно реагуючих тварин під час карантинування в разі підтвердження діагнозу хворих тварин забивають безкровним методом та спалюють, а всіх інших тварин або повертають до країни-експортера (власнику), або забивають на м'ясокомбінатах наприкінці зміни за згодою двох сторін. Експорт хворої худоби категорично заборонений.

*Профілактика блутангу.* Постійно здійснюється серологічний моніторинг щодо блутангу. Для моніторингу відбирають кров від великої і дрібної рогатої худоби для дослідження методом ІФА. Кількість моніторингових досліджень необхідно коригувати щороку відповідно до наявного поголів'я великої і дрібної рогатої худоби. Виведення тварин на пасовище дозволяється після попередньої їхньої обробки засобами, що забезпечують захист від укусів комах. У разі постановки тварин на стійлове утримання після закінчення випасу проводять їхній обов'язковий клінічний огляд. Проводиться також профілактична дезінсекція тваринницьких приміщень і заходи, спрямовані на знищення стаціонарних ареалів мешкання комах – переносників збудника хвороби.

Протиепізоотичні заходи за підозри на блутанг. Власники тварин та лікарі ветеринарної медицини за підозри в захворюванні тварин на блутанг зобов'язані повідомити головного державного інспектора ветеринарної медицини району про підозру або виявлення хворих на блутанг тварин. Державний інспектор ветеринарної медицини району, який отримав повідомлення про підозру на блутанг, негайно повідомляє головного державного інспектора ветеринарної медицини області та встановлює карантинні обмеження на 72 год. (до підтвердження діагнозу).

Головний державний інспектор ветеринарної медицини області негайно повідомляє Головного державного інспектора ветеринарної медицини України про виникнення підозри на блутанг.

Тварин, підозрюваних у захворюванні, до приїзду спеціальної комісії відокремлюють від клінічно здорових тварин. У випадку виникнення підозри захворювання тварин на блутанг на пасовищі всіх тварин негайно переводять на стійлове утримання в окремо виділене приміщення. Від підозрюваних у захворюванні тварин відбирають кров та направляють у державну лабораторію ветеринарної медицини для встановлення діагнозу.

Спеціальна комісія проводить епізоотологічне розслідування для визначення джерела інфекції та визначає заходи з ліквідації хвороби. Усіх без винятку тварин, приміщення, інвентар, транспортні засоби, що обслуговують цих тварин, обробляють інсектицидними засобами або репелентами (згідно з настановами щодо застосування) у строки, що виключають можливість виживання комах-переносників до закінчення періоду їхнього льоту.

Забороняється: забивати, випасати, продавати і здійснювати будь-яке переміщення тварин у господарстві та в інші місцевості; використовувати, продавати, вивозити за межі господарства від них продукцію: сперму, ембріони, яйцеклітини, вовну, шкірсировину, м'ясо та м'ясну продукцію, продукти забою тварин.

У разі підозри захворювання на блутанг диких жуйних тварин за рішенням Державної надзвичайної протиепізоотичної комісії організуються бригади із їхнього відстрілу, відбирають кров та направляють у державну лабораторію ветеринарної медицини для встановлення діагнозу.

Заходи щодо ліквідації блутангу. Після підтвердження діагнозу на блутанг рішенням державної надзвичайної протиепізоотичної комісії встановлюються *карантинні обмеження* на неблагополучний пункт і визначаються епізоотичне вогнище, неблагополучна зона, загрозна зона та зона нагляду.

Заходи ліквідації блутангу в неблагополучному пункті. Тварин, підозрюваних у захворюванні, відділяють від загального стада в окреме приміщення й до встановлення діагнозу забезпечують їхній захист від кровосисних комах. Від усіх підозрюваних у зараженні тварин неблагополучного пункту відбирають кров для дослідження методом ІФА за умови, що тварини не вакциновані проти блутангу. Якщо тварини вакциновані проти блутангу і виявлені антитіла, кров досліджують методом ПЛР на наявність антигену або РНК-вірусу блутангу. Після підтвердження діагнозу хворих тварин забивають безкровним методом і спалюють. Шкуру з трупів знімати заборонено. Підозрюваних у зараженні тварин неблагополучного пункту досліджують з інтервалом 15–20 днів. У разі повторного виявлення хворих тварин їх забивають безкровним методом і спалюють, а всіх інших здають на забій.

Забій підозрюваних у зараженні тварин з неблагополучного пункту проводиться лише з дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району на окремо визначеному м'ясопереробному підприємстві в межах загрозової зони окремою партією наприкінці зміни. М'ясо та продукти забою, отримані від підозрюваних у зараженні тварин, підлягають термічній обробці за температури (навіть біля кісток) не менше 80 °C протягом 3 год. Забороняється використовувати кров на переробку. Продукти забою, що не підлягають переробці, спалюють. Після забою тварин проводять дезінфекцію, дезінсекцію всіх місць, де вони перебували. Тварин транспортують до м'ясопереробних підприємств на спеціальному транспорті, що забезпечує захист від кровосисних комах. Шкіру від підозрюваних у зараженні тварин дезінфікують. Лікувати хворих тварин заборонено. За підозрюваними в зараженні тваринами встановлюють щоденний клінічний нагляд. Підозрюваних у зараженні тварин у неблагополучному пункті захищають від кровосисних комах протягом усього періоду карантинних обмежень. Забороняється будь-яке перегрупування жуйних тварин у господарстві без дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району.

Забороняється також переміщення тварин за межі неблагополучного пункту без дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району. У неблагополучному пункті припиняють відтворення стада жуйних тварин. Забороняється збирання, обробка, зберігання та використання сперми для штучного осіменіння тварин, яйцеклітин та ембріонів від хворих та підозрюваних у зараженні тварин. Запаси продукції, що отримані від хворих тварин (сперма, ембріони, яйцеклітини) за 60 днів до появи захворювання, вважають матеріалом ризику і спалюють. Підозрюваних у зараженні тварин, від яких отримують продукцію для відтворення в неблагополучному пункті, досліджують на наявність антитіл або антигену з інтервалом 15–20 днів.

Тварин із неблагополучного пункту, яких запліднювали спермою від хворих плідників або використовували як реципієнтів для пересадки ембріонів за 60 днів до появи захворювання, відносять до групи ризику й піддають дворазовому лабораторному дослідженню з інтервалом 15–20 днів. Благополучні господарства щодо блутангу, які використовували сперму, ембріони, яйцеклітини від хворих тварин із неблагополучного пункту за 60 днів до виникнення захворювання, відносять до групи ризику. Тварин у таких господарствах піддають дворазовому лабораторному дослідженню з інтервалом 15–20 днів.

Для транспортування хворих тварин та трупів використовують спеціальний транспорт, що забезпечує захист від кровосисних комах. У неблагополучному пункті проводять дезінфекцію та дезінсекцію, а також заходи, спрямовані на знищення стаціонарних ареалів мешкання

комах – пере- носників збудника хвороби. М'ясо та продукти забою від вимушено забитих сприйнятливих тварин неблагополучної зони спляють.

Вовну, отриману від підозрюваних у зараженні овець, обробляють інсектицидами та дозволяють вивозити на переробні підприємства після зняття карантинних обмежень.

Проведення заходів у неблагополучній, загрозовій зоні та зоні нагляду. Здійснюється постійний ветеринарно-санітарний контроль та нагляд за сприйнятливими до блутангу тваринами. Здійснюють серологічний контроль не менше, як 2 % тварин, сприйнятливих до цього захворювання, за умови, що тварини не були вакциновані.

Забороняється переміщення тварин за межі неблагополучної й загрозової зон без дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району, і проводять заходи, що захищають тварин від укусів комарів. Тварин, від яких отримують продукцію для відтворення (сперму, яйцеклітини, ембріони), у неблагополучній і загрозовій зонах досліджують на наявність антитіл або антигену з інтервалом 15–20 днів до зняття обмежень.

Зняття карантинних обмежень із неблагополучних пунктів. Оздоровленням від блутангу через 60 днів після останнього випадку знищення хворої тварини вважається неблагополучний пункт, на території якого проведені всі необхідні оздоровчі заходи та лабораторне дослідження крові тварин до отримання двох підряд негативних результатів на відсутність антигену або відразу після проведення всіх необхідних оздоровчих заходів за умови здачі на забій усіх підозрюваних у зараженні сприйнятливих тварин із неблагополучного пункту.

Карантинні обмеження з неблагополучного пункту знімаються за результатами перевірки проведення оздоровчих заходів рішенням державних надзвичайних протиепізоотичних комісій. Після зняття карантинних обмежень на неблагополучний пункт накладають обмеження на 1 рік, протягом якого забороняється: вивозити і продавати жуйних за межі колишнього неблагополучного щодо блутангу пункту, крім тварин на забій; забій таких тварин проводять на визначеному в області м'ясокомбінаті окремою партією наприкінці зміни; комплектація стада раніше неблагополучних господарств дозволяється лише з регіонів, благополучних щодо блутангу, за умови негативних результатів лабораторного дослідження на наявність антитіл або антигену вірусу блутангу; протягом року тварини, що були завезені для комплектації стада в раніше неблагополучне господарство, підлягають лабораторному дослідженню на блутанг у кількості не менше 2 %.

## КЛАСИЧНА ЧУМА СВИНЕЙ

Класична чума свиней (лат.: *Pestis suum*; син. назва: європейська чума свиней; абр.: КЧС) – інфекційна, високононтагіозна вірусна хвороба, яка характеризується за гострого перебігу гарячкою, ознаками септицемії й геморагічного діатезу, за підгострого і хронічного – крупозної пневмонії і крупозно-дифтерійного коліту.

Хвороба внесена МЕБ до списку транскордонних захворювань і є предметом контролю служб державної ветеринарної медицини в усіх країнах світу.

**Економічні збитки.** Хвороба вражає свійських і диких свиней і становить значну економічну загрозу для ведення й розвитку свинарства. КЧС є ендемічною в частині країн Східної Європи, Південно-Східної Азії, Центральної й Південної Америки. Хоча хвороба викорінена в домашніх свиней та диких кабанів у Західній Європі, вона залишається ендемічною в популяціях диких кабанів у Східній Європі, що становить загрозу для господарств, які утримують свійських свиней.

**Історична довідка.** В історії вивчення класичної чуми свиней (КЧС) можна виділити декілька періодів. *Перший* – 1833 – 1903 / 1905 рр. – охоплює проміжок часу, коли з комплексу хвороб свиней, які називали в Північній Америці «*Plague suis*» (дослівно чума свиней), було виділено й ідентифіковано особливу нозологічну форму захворювання у свиней «*Hog cholera*». Отже, в окремих випадках сальмонел, яких виділяли за КЧС як секундарну мікрофлору, ототожнювали зі збудником чуми (Fuchs, 1968; Kernkamp, 1961; USDA, 1889). *Другий період* – (1903 – 1962 рр.) охоплює проміжок часу від встановлення вірусної природи збудника чуми (Швейнітц і Дорсе, 1903; Дорсе, Бальгон і Мак-Брайд, 1905) до початку застосування методу флуоресціюючих антитіл. У цей же період у США (1936) Мак-Брайд і в Україні І. Й. Кулеско (1939) виготовили інактивовані кристалвіолетвакцини. Починаючи з 50-х рр. минулого століття, стали застосовувати вірусвакцини з атенуйованих лапінізованих штамів вірусу чуми (Ровак, SFA, Гудзон і К). *Третій період* (1962 – 1985 рр.) – це період, коли на зміну дорогим та небезпечним дослідям на свинях (що суттєво стримувало дослідницьку діяльність) було запропоновано швидкий і економічний метод імунофлюоресценції. *Четвертий період* (з 1986 року до наших днів) розпочинається з часу використання гібридної технології для вивчення цього вірусу, епітопного аналізу антигенної структури генома, застосування молекулярних методів досліджень тощо.

Нині вчені розглядають три теорії екзистенції (існування) класичної чуми в природі. Згідно з *конституційною теорією* вірус завжди персистував серед поголів'я свиней, але до XIX століття він не набув розповсюдження на відносно стійкому безпородному свинопоголів'ї з природними умовами розведення, вирощування та утримання тварин.

Конституційно зумовлена стійкість свиней приховувала прояв чуми, а – переведення свинарства на інтенсивні технології й чистопородне розведення сприяли епізоотичному прояву хвороби. Інша теорія – *теорія резервуару*, згідно з якою вірус екзистував на інших видах тварин і лише під час переведення на інтенсивні технології, він перенісся й адаптувався до організму свиней. Підставою для такої гіпотези є антигенна спорідненість збудників класичної чуми свиней і вірусної діареї великої рогатої худоби. Згідно з третьою теорією – *теорією імпорту* (завезення), вірус екзистує серед поголів'я в країнах з екстенсивними технологіями вирощування свиней, де КЧС не зумовлює значних збитків і заноситься в країни з інтенсивним свинарством і високочутливим поголів'ям, завдаючи значних економічних збитків.

У період 2009–2019 рр. хворобу реєстрували в Бутані (2010–2016, 2018), Болівії (2009–2016, 2018), Бразилії (2009, 2018–2019), Болгарії (2009), Камбоджі (2010–2018), Китаї (2009–2018), Колумбії (2013–2019), Кубі (2009–2019), Домініканській Республіці (2015–2019), Еквадорі (2009–2019), Німеччині (2009), Гватемалі (2010, 2012–2013), Гаїті (2009–2019), Угорщині (2009), Індії (2009–2018), Індонезії (2009–2018), Ізраїлі (2009), Японії (2018, 2018), Південній Кореї (2009, 2013–2014, 2016–2017), Лаосі (2010–2015), Литві (2011), Мадагаскарі (2009–2019), Мексиці (2009), Монголії (2012, 2014–2016), М'янмі (2013–2015), Непалі (2009–2019), Перу (2009–2019), Філіппінах (2009–2018), Росії (2009–2019), Сербії (2010–2011), Таїланді (2009–2019), Тиморі (2016–2018), Україні (2015), В'єтнамі (2009–2019).

**Збудник** – дрібний (діаметр 40 нм), оболонковий, плюс-РНК-вмісний вірус (CSFV), який має ікосаедричний нуклеокапсид. Відкриття близької антигенної спорідненості між вірусом КЧС і вірусної діареї великої рогатої худоби стало підґрунтям для групування цих двох збудників до групи пестивірусів. Пізніше її доповнили вірусом прикордонної хвороби овець. За результатами вивчення структури й організації геномів вірусів родини *Togaviridae* у 1985 році таксономічне становище пестивірусів було переглянуто й була створена нова родина *Flaviviridae*, до якої в 1991 році включено рід *Pestivirus*. На 3-му симпозіумі з проблем пестивірусів рекомендована номенклатура, яка включає 4 основні групи роду *Pestivirus*: *Pestivirus I* (вірус діареї великої рогатої худоби I – BVDVI); *Pestivirus II* (вірус класичної чуми свиней II – CSAMII); *Pestivirus III* (вірус прикордонної хвороби овець III – BDVIII); *Pestivirus IV* (вірус діареї великої рогатої худоби IV). Між цими вірусами встановлені антигенні й генетичні зв'язки. Свині можуть заразитися вірусами будь-якої з перерахованих груп.

Штами CSFV поділяються на три основні генетичні групи (Lowings et al., 1996), кожна з яких має три або чотири підгрупи (1.1, 1.2, 1.3; 2.1, 2.2, 2.3; 3.1, 3.2, 3.3, 3.4) (Paton et al., 2000). Філогенетичний аналіз демонструє зв'язок між генотипом вірусу та його географічним походженням (Greiser-Wilke et al., 2000). Ізоляти 1 групи виділяють на території Пів-

денної Америки (Pereda et al., 2005) та Росії (Vlasova et al., 2003). Більшість вірусів, які належать до групи 2, були виділені під час спалахів у Західній, Центральній чи Східній Європі (Blome et al., 2010) та деяких азіатських країнах (Blacksell et al., 2004; Kamakawa et al., 2006; Pan et al., 2005). Представники 2 групи вірусу останнім часом були виділені в Колумбії та Південній Америці (Garrido Naro et al., 2018). Віруси 3 групи виявляють переважно в Азії (Parchariyanon et al., 2000; Beer et al., 2015). Дослідження із диференціації цих груп вірусів проводять у Довідковій лабораторії з КЧС у Ганновері (Німеччина). Ця база даних є корисним інструментом для виявлення можливого вірусного джерела під час спалахів, які виникають у раніше благополучних регіонах (Postel et al., 2016).

Слабовірулентні штами вірусу погано розмножуються в культурі клітин, інфекційність і імуногенність у них знижена, а специфічна імунофлюоресценція в культурі клітин незначна і сповільнена. Резистентність до нагрівання за 56 °С – ознака високовірулентних штамів, а втрата інфекційності за такого температурного впливу властива авірулентним штамам.

Carbrey E.A. (1988) розподілив виділені ізоляти за вірулентними властивостями на 4 категорії: 1. *Високовірулентні* – свині хворіли й гинули (45% ізолятів); 2. *Слабовірулентні* – свині хворіли переважно в хронічній формі й одужували або гинули після тривалого перебігу (27 % ізолятів); 3. *Авірулентні* (ті, що природно імунізували) – свині майже або зовсім не реагували на впровадження вірусу й залишалися здоровими під час наступного зараження вірулентним вірусом (22 % ізолятів); 4. *Персистувальні віруси* – віруси, які індукують персистування вірусу (переважно латентну інфекцію) та імунологічну толерантність. У свиней проявлялися клінічні ознаки чуми, але розвивалася латентна інфекція, з часом вони виглядали клінічно здоровими, однак у них у крові вірус виявлявся в значних концентраціях. Таких ізолятів було біля 6 %.

Проте, виділяючи четверту групу штамів, які зумовлюють персистування вірусу й імунологічну толерантність, автор не дає критеріїв їхніх відмінностей від слабовірулентних і авірулентних. Ознака персистування вірусу й імунологічна толерантність зумовлені не тільки й не стільки вірусом, як пренатальним і неонатальним періодом інфікування (один із механізмів персистування).

Встановлено, що в організмі інших видів тварин, крім парнокопитих, вірус КЧС не розмножується, за виключенням кролів, у яких після численних переміжних пасажів із використанням свиней вдалось відтворити інфекційний процес. Таким способом було атенуйовано вірулентний вірус КЧС і отримано лапінізований штам «К» (Китайський; у Європі – штам «С»), який і нині є базовим під час виготовлення живих вакцин.

Вірус розмножується в гомологічних (свинячих) і гетерологічних (великої рогатої худоби, овець, кіз) культурах клітин без прояву цитопатичної дії. Нині в лабораторіях для культивування й титрування вірусу пе-



реважно застосовують перещеплювану культуру клітин нирки поросяти PK-15, яку вирощують на живильному середовищі, що містить фетальну сироватку крові великої рогатої худоби, перевірену на відсутність вірусу діареї великої рогатої худоби, антитіл до нього і вірусних інгібіторів.

В організмі перехворілих і щеплених тварин збудник утворює вірусонейтралізуючі (виявляються в РН), преципітувальні (РДП, РРІД, РІЕ-ОФ) і комплементозв'язувальні антитіла (РЗК, РТЗК).

Із-за наявності ліпопротеїдної оболонки вірус класичної чуми свиней інактивується хлороформом, ефіром, детергентами (дезоксихолат натрію, нонідет Р40) і сапонінами. Він зберігається у свіжоохолодженому м'ясі 45–71 день, замороженому – більше 4 років, у солоній шинці – 60–120 днів, копченій шинці й салямі – 19–85 днів, пармській шинці – до 313 днів. У м'ясі, рідкому гної вірус КЧС може виживати протягом 2-х тижнів за 20 °С, і більше 6 тижнів за 4 °С. CSFV відносно стабільний за рН від 5 до 10. Інактивація вірусу відбувається через 10 хв за 60 °С, але він виживає до 30 хв за 68 °С в дефібринованій крові. На стінах і цеглі в приміщеннях вірус зберігається до 7 діб (Weesendorp et al., 2008).

**Епізоотологічні відомості.** Нині хворобу не реєструють у популяції домашніх свиней в Австралії, Новій Зеландії, Північній Америці та Західній Європі (Beer et al., 2015). Території Південної Америки, Чилі та Уругваю також оголошені вільними від КЧС. В Аргентині не виявляють спалахів з 1999 р., адже країна припинила вакцинацію у 2004 році (Vargas Terán et al., 2004). Значні райони Центральної та Південної Америки продовжують контролювати захворювання за допомогою вакцинації (Morilla, Carvajal, 2002). Нині CSF залишається ендемічною в Азії (Luo et al., 2014; Roychoudhury et al., 2014). Епізоотична ситуація в країнах Африки недостатньо визначена, хворобу виявляли на Мадагаскарі та Південній Африці (Sandvik et al., 2005). Такі країни як Данія, Норвегія, Швеція, Фінляндія, Люксембург, Угорщина, Ірландія, Великобританія, США благополучні з КЧС до нинішнього часу.

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини, свині з латентною інфекцією й перехворілі свійські й дикі свині – вірусоносії (персистування вірусу). Залишаючись невиявленими в загальному стаді такі тварини становлять особливу небезпеку в розповсюдженні хвороби й підтриманні епізоотії. До КЧС сприйнятливі всі вікові групи й породи свиней.

За природних умов зараження свиней відбувається оральним, назальним, аерогенним, кон'юнктивальним, генітальним і різними парентеральними способами. Під час зараження свиней вірулентними штамми значні його концентрації вдається виявляти в крові і тканинах. Хворі тварини виділяють збудника в навколишнє середовище зі слиною, сечею, калом, назальним і слізним секретамі. Можливість передачі CSFV зі спермою була підтверджена під час епізоотії в Нідерландах (Hennecken et al., 2000). Зі спермою вірус може передаватись під час

штучного осіменіння (de Smit et al., 1999; Floegel et al., 2000). Виділення вірусу відбувається до самої загибелі тварини. Під час зараження поросних (не вакцинованих) свиноматок слабовірулентними штамами вірусу, особливо в першій половині поросності, відбувається трансплацентарне інфікування плодів, яке закінчується абортами або народженням мертвих (муміфікованих) чи слабких порослят. У таких порослят можуть бути відсутні клінічні ознаки хвороби, але вони здатні розповсюджувати вірус протягом 4–6 тижнів, зумовлюючи стан вірусоносійства за КЧС (Edwards, 2000; Fritze-meier et al., 2000; Weesendorp et al., 2011).

Розповсюдження вірусу з одної ферми на іншу можливе під час переміщення заражених свиней, які знаходяться в інкубаційному періоді або тварин із латентною інфекцією (персистування вірусу). Досить небезпечним у цьому відношенні є дорожній транспорт. Перевезення свиней на далекі відстані може призвести до незафіксованих контактів, у цьому разі ситуація ускладнюється, якщо зараження відбувається низьковірулентними штамами. Із-за повільного розповсюдження такого вірусу інфікування може відбуватися й бути непоміченим протягом тижнів і місяців. Перевезення поросних свиноматок-вірусоносійок може стати причиною занесення вірусу на іншу ферму після опоросу і відповідно появи порослят-вірусоносійок і призводити до запізненої постановки діагнозу.

Занесення вірусу в благополучні райони й на далекі відстані можливе із свининою або свинячими продуктами. Свині можуть заразитися під час згодовування їм помиїв, відходів із боєнь і м'ясокомбінатів без відповідної термічної обробки.

Фахівці ветеринарної медицини, техніки штучного осіменіння можуть переносити вірус із контамінованими інструментами. Застосування однієї голки, інструментів під час обробки тварин за наявності тварин-вірусоносійок створює значну небезпеку перезараження. Механічна передача *CSFV* відбувається через гризунів, собак та котів (Dewulf et al., 2001). Транспортні засоби (вантажівки, причепа, автомобілі), забруднені зараженими калом і сечею також становлять значну небезпеку (Weesendorp et al., 2008).

Вірус передається аерогенним шляхом, було доведено реальне його розповсюдження між приміщеннями з примусовою вентиляцією, які знаходяться на близькій відстані одне від одного.

Отже, свині з латентною інфекцією – найбільш важливий резервуар вірусу, потім йдуть свинина і свинячі продукти, виготовлені з м'яса інфікованих тварин, які зберігаються в холодильниках переробних підприємств в охоложеному вигляді, і становлять потенційний ризик для ферм, які використовують відходи боєнь для годівлі свиней. Тварини-вірусоносійки, ті що перебувають в інкубаційному періоді, і свиноматки-вірусоносійки є основними джерелами інфекції.

Латентно інфіковані дикі кабани – також резервуар вірусу, вони можуть інфікувати домашніх свиней через кормовий ланцюг або в разі

контактів під час вигулу свиноматок перед паруванням або штучним осіменінням. Виділення естрогенів у цей час сприяє приваблюванню диких кабанів, у тому числі носіїв збудника КЧС, і в процесі парування відбувається зараження свиноматок.

На епізоотологію КЧС впливають різні чинники: тип господарства, розмір ферм, щільність популяції свиней, система транспортування і продажу, вірулентність циркулюючих штамів вірусу, контролюючі й ліквідаційні заходи, тип і схеми застосування вакцин, ефективність діагностики.

Стратегія боротьби й ліквідації вогнищ КЧС у нашій країні ґрунтується на жорсткому режимі вакцинації й застосуванні ветеринарно-санітарних заходів, і має певні позитивні результати, однак повністю викоринити хворобу поки що не вдалося. Незважаючи на те, що протягом більш як 20 років застосовувалися живі вакцини в 1993 – 1996 рр. КЧС була зареєстрована в різних регіонах України, у тому числі й серед щеплених свиней. У 1993 – 1996 рр. в Україні за умов широкомасштабної вакцинації встановили 108 вогнищ КЧС, у цьому разі захворіло 38443 гол, з них загинуло 20989. Спалахи захворювання серед диких кабанів виникали в Україні у 2001 і 2014, 2015 рр. (спалахи у грудні 2014 і січні 2015 року в Київській області об'єднані в один).

Епізоотичний моніторинг КЧС у диких свиней в Україні проведений у 2001 – 2013 рр. показав наявність антитіл у 11 % досліджених тварин (Ситюк М.П., 2015).

Найбільш сприйнятливі до зараження відлучені поросята, які перебувають на дорощуванні (40–60 %), менше – новонароджені поросята і, як виключення свиноматки і кнурі. У дрібних відгодівельних господарствах, у яких вакцинацію проводять не завжди, КЧС поширюється досить швидко. Однак комплекс ветеринарно-санітарних заходів, який включає забій усіх тварин і запровадження карантинних заходів, забезпечує швидку ліквідацію вогнища. У великих господарствах і свинарських комплексах із кількістю свиней, яка перевищує 10 тис гол, проведення таких заходів у короткий термін не завжди можливе. Ось чому після видалення хворих і підозрюваних у захворюванні свиней, усіх підозрюваних в зараженні свиней незалежно від терміну попереднього планового щеплення піддають негайній вакцинації. Однак у таких випадках ліквідувати КЧС не завжди вдається і створюються умови для формування стаціонарного вогнища.

Слід мати на увазі, що уражені тварини можуть почати виділяти вірус протягом декількох днів після зараження та до появи клінічних ознак. У разі зараження слабовірулентними штамми виділення вірусу до початку характерних клінічних ознак може тривати до 13–19 днів (Durand et al., 2009). Однак через неспецифічний характер клінічних ознак, особливо в разі зараження штамми середньої або низької вірулентності, хвороба може залишатися непоміченою в стаді протягом 4–8 тижнів, що збільшує ризик подальшого розповсюдження.

**Патогенез.** Мигдалики – орган початкової локалізації і проникнення вірусу в організм свині. Первинне розмноження збудника в них починається між 7 і 48 годинами після зараження. У цей період вірус розмножується в епітеліальних клітинах поверхні мигдаликів і крипт, потім переноситься лімфатичними судинами до надгортанних, підщелепних, білявушних і шийних лімфатичних вузлів де його виявляють через 16 год після зараження. Через 16–24 год. після інфікування вірус проникає в капіляри судин і спричиняє первинну віремію, він також може бути виділений із селезінки та інших органів. Подальшим місцем реплікації вірусу є регіональні і вісцеральні лімфатичні вузли, головний і кістковий мозок, солітарні лімфатичні фолікули й пейерові бляшки слизової оболонки кишечника, паренхіматозні органи. Встановлено, що в крові (лейкоцитах), селезінці й лімфатичних вузлах міститься найбільша кількість вірусу. Поширення вірусу всередині організму здебільшого завершується менше, ніж за 6 днів. Вірус КЧС зумовлює патологічну дію на різні типи клітин: ендотеліальні, лімфоретикулярні, епітеліальні (наприклад, мигдаликів) і макрофаги, які є головними клітинами-мішенями для його розмноження.

*CSFV* проявляє імуносупресивну дію, адже нейтралізуючі антитіла можуть з'являтися лише через 2–3 тижні після зараження. Лейкопенія, зокрема, лімфопенія притаманні цій інфекції на самих ранніх стадіях (Susa et al., 1992). З усієї субпопуляції лейкоцитів найбільш страждають *B*-лімфоцити, *T*-хелпери та цитотоксичні *T*-лімфоцити.

Іншим, надзвичайно важливим в епізоотологічному відношенні моментом є тератогенний ефект вірусу, тобто трансплацентарне (конгенітальне) зараження плодів свиноматки, інфікованої раніше низьковірулентним штамом вірусу. *CSFV* здатний долати плаценту та інфікувати плоди в будь-якому періоді вагітності. У результаті цього відмічають загибель ембріонів або плодів із наступним їх розсмоктуванням або муміфікацією. Тератогенна дія вірусу залежить від періоду поросності свиноматки. У разі більш раннього інфікування (40–45 дні поросності) часто виникають аномалії в розвитку ембріонів і плодів; зараження в 45–65-денному віці призводить до вродженого персистування вірусу в новонароджених поросят, що супроводжується уповільненим ростом після відлучення (синдром карликовості), періодичними діареями, слабкістю задніх кінцівок, тремором і віремією. Такі поросята гинуть через тиждень після народження або впродовж 2 міс. (Vannier et al., 1981; Van Oirschot, Terpstra, 1977).

Комплекс патологічних явищ за чуми також розглядають як індуковані вірусом розлади ферментативних систем організму, зокрема, ураження підшлункової залози з надходженням у кров хімотрипсину й розвитком аутоімунного процесу.

Van Oirschot J.T., Terpstra С. (1989) розглядають цю інфекцію як змагання між вірусом і імунною системою організму. У випадку зараження вірусом КЧС із низькою вірулентністю, реплікація останнього відбува-

ється повільніше й імунна відповідь може попередити розповсюдження збудника й організмі. Баланс між процесами проліферації й регресії в лімфоїдних тканинах відіграє провідну роль у перебігу й наслідках інфікування цим збудником.

Як уже зазначалося, вірус КЧС має виражену афінність до клітин лімфоретикулярних органів (клітини-мішені). Розмножуючись у лімфоретикулярних органах вірус спричиняє сильне виснаження лімфоїдної тканини, атрофію тимусу, «мармуровість» лімфатичних вузлів, інфаркти селезінки. Регресивні зміни в лімфоїдних тканинах проявляються лімфоцитопенією, тромбоцитопенією і вірусемією. Патогенетичний механізм, який є підґрунтям виснаження лімфоцитів такий. Руйнування лімфоцитів може відбуватися внаслідок безпосереднього цитотоксичного впливу вірусу КЧС, а також може бути спричиненим посиленням вивільненням глікокортикостероїдів із гіперпластичної кори наднирників (Knoetig et al., 1999; Bensaude et al., 2004).

Під час гострого прояву КЧС розвиваються численні порушення гомеостазу, синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, який проявляється у вигляді геморагічного діатезу. Підґрунтям цього синдрому є вірусне ушкодження судинного ендотелію. Найшвидше дифузна активація системи коагуляції крові спричинена вивільненням прокоагулюючих речовин із клітин у лімфоїдних тканинах, ендотеліальних клітинах судин і епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту після ушкодження збудником КЧС.

Важливим наслідком масової активації системи коагуляції є зменшення кількості тромбоцитів і деяких чинників коагуляції, які спричиняють синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції й петехіальні геморагії. Тромбоцитопенія є провідним чинником у патогенезі геморагічного діатезу за КЧС. В експериментах доведено, що вірус КЧС зумовлює ушкодження циркулюючих тромбоцитів, починаючи з другого дня після зараження. Доведено також руйнування мегакаріоцитів у кістковому мозку, яке також є важливим патогенетичним чинником.

Експериментально встановлено, що плід повинен бути інфікований за 60–65 днів до опоросу, щоби виникло персистування вірусу (латентна інфекція). Отже, *по-перше*, інфікування й руйнування лімфоїдних клітин, індукує порушення функцій імунної системи і, як наслідок, у плодів розвивається тривала імунологічна толерантність; *по-друге*, клітини інфіковані цим вірусом не містять, або містять незначну кількість вірусного антигену на поверхні уражених клітин й у такий спосіб можуть уникати атаки з боку імунної системи.

Пренатальне й неонатальне інфікування вірусом КЧС низької вірулентності індукує не лише імунологічну толерантність, але і тривале, якщо не зажиттєве персистування вірусу. Інфекційний вірус можна виділити з крові й більшості тканин. Латентно інфіковані поросята можуть

жити протягом декількох місяців і постійно виділяти вірус. Клінічні ознаки можуть проявлятися мінімально або бути повністю відсутніми. У таких тварин спостерігають малорослість, атрофію тимусу й генералізоване лімфоїдне виснаження. За умови зараження порослих свиноматок високовірулентним вірусом вони або гинуть, або у випадку виживання абортують, народжують слабких, нежиттєздатних порослят, які через декілька днів гинуть. На відміну від хронічної форми перебігу КЧС, за латентної інфекції здебільшого не виявляють специфічних антитіл та комплексів антиген-антитіло. Відповідно, пренатальне й раннє неонатальне інфікування порослят вірусом КЧС може індукувати імунологічну толерантність. Ймовірно, що вірус КЧС інфікує специфічні до цього вірусу лімфоцити або регуляторні супресорні, або хелперні Т-клітини, й у такий спосіб заважає напрацюванню специфічних антитіл, опосередковано порушуючи імунорегуляторні (медіаторні) системи імунної відповіді.

Отже, латентно інфіковані поросята (персистування вірусу) відіграють важливу роль у передачі вірусу КЧС в умовах господарств, їх виявлення й наступний забій – необхідний захід у боротьбі з КЧС.

Імунологічна ареактивність (толерантність) латентно інфікованих тварин має специфічний характер: такі тварини дають імунну відповідь на інші антигени. Однак лімфоцитопенія, ослаблений синтез імуноглобулінів тощо, негативно впливають на стійкість інфікованих тварин до факторних інфекцій бактеріального та іншого походження.

Латентною інфекцією з типовим персистуванням вірусу за КЧС вважають таку, що триває понад 30 днів. За умов персистування вірусу реєструють хронічні й, так звані, «*late onset disease*» – латентні (пізні і віддалені) форми інфекції (Van Oirschot J.T., Terpstra C., 1989).

**Перебіг і симптоми.** Перебіг КЧС визначається вірулентністю вірусного штаму і його дозою, віком й імунологічною реактивністю господаря. Нині під час перебігу КЧС відомі всі існуючі форми хвороби: надгостра, гостра, хронічна й латентна. Симптоми КЧС сильно варіюють – від гострого перебігу зі смертельними наслідками до м'яких, швидкоплинних форм із наступним одужанням.

*Надгострий* перебіг спостерігають у популяції неімунних свиней. У цих тварин виявляють підвищену температуру тіла – до 41 °С і раптову загибель на 2–5 день після зараження.

Перші ознаки *гострого* перебігу – пригнічення, втрата апетиту, яка характеризується спочатку зменшенням поїдання корму, а надалі тварина лише заглиблює рило в корм. Протягом 2–6 днів після зараження температура тіла у свиней, як правило, вище 40 °С, але може досягати 42 °С. Максимальну температуру здебільшого відмічають між 4 і 8 днями після появи перших клінічних ознак хвороби. Одночасно з цим загальна кількість лейкоцитів знижується з 8500–9000 мм<sup>3</sup> (норма) до 2500–3000 мм<sup>3</sup>, збільшується кількість еозинофільних і базофільних гранулоцитів,

спостерігають анемію з анізоцитозом, пойкилоцитозом і поліхромазією, зниження рівня тромбоцитів із 500–550 тис/мм<sup>3</sup> (норма) до 100 тис/мм<sup>3</sup>. На початку захворювання рееструють виділення з очей, злипання повік, кон'юнктивіт, часті блювання, запори, які змінюються діареєю. Згодом хворі тварини туляться одне до одного. В останній стадії хвороби спостерігають хитку ходу, потім парези. На ранній стадії хвороби зазначають гіперемію шкірних покривів, яку добре видно у свиней білих порід. Червоні цятки, на кінцевій стадії хвороби розповсюджуються на черево, рило, вуха й середню частину кінцівок. Специфічні цятки на вухах спостерігають під час гострої форми, але здебільшого їх видно за хронічного перебігу. Більшість тварин гине на 10–14 день від початку хвороби. Зазначають сильні порушення системи кровообігу. Перебіг хвороби може тривати до 20–25 днів і тоді класифікується як *підгострий*. Залежно від імунного статусу поголів'я, вірулентності штаму, який спричинив захворювання, смертність буває високою (40–100 %) або низькою (30–40 %).

За *хронічної* форми перебігу КЧС хвороба триває понад 25–90 днів, закінчується вона летально або тварини виживають (залежно від імунологічної резистентності і вірулентності штаму), у цих випадках тварини, що одужали є носіями вірусу (персистування), а прояв інфекції характеризується як *латентний* (Cariolet et al., 2008; Floegel-Niesmann et al., 2009). Інфікування свиней помірно- або низьковірулентними штамами вірусу призводить до прояву різноманітних клінічних ознак. В одних тварин спостерігають гострий перебіг хвороби, в інших – приховані форми з тривалим персистуванням і віремією. Спочатку в таких свиней рееструють лише підвищення температури тіла і зниження апетиту з наступним тривалим періодом, протягом якого ознаки хвороби відсутні. Останні проявляються чітко незадовго до загибелі. Нерідко тварини виживають. Як правило, хвороба перебігає повільно, у цьому разі часто проявляються вторинні бактеріальні інфекції. У результаті тривалої гіпертермії й метаболічних порушень хронічно хворі тварини втрачають щетину (облисіння), більшою мірою уражаються легені (кашель), шлунково-кишковий тракт (періодична діарея), центральна нервова система (прострація або конвульсії). У таких випадках летальність може становити до 60 %.

*Латентний* перебіг – переважно результат трансплацентарного зараження плодів порісних свиноматок, інфікованих низьковірулентними штамами вірусу КЧС. Провідні клінічні ознаки такого перебігу аборт або народження мертвих поросят, вроджений тремор (дрижання) у новонароджених поросят (наслідки ушкодження мозочку), синдром карликовості, уроджене персистування вірусу протягом перших місяців життя. Незважаючи на віремію, інфіковані поросята виглядають здоровими. Перші ознаки хвороби можуть проявлятися через 8–9 тижнів після народження. У тварин спостерігають лейкопенію, відставання в рості, відсутність апетиту, депресію, кон'юнктивіт, дерматит, пері-



одичну діарею і згодом розвиток парезів. Поросята з уродженим персистенням вірусу КЧС імунотолерантні й не здатні до напрацювання вірусонейтралізуючих антитіл до вірусу. Латентна форма інфекції проявляється і в дорослих свиней та свиноматок за умови інфікування їх слабовірулентними штамами вірусу, іноді навіть на фоні проведеної імунізації або після перехворювання (Zimmerman, J. et al., 2019).

**Патолого-анатомічні зміни.** Підозра на КЧС здебільшого виникає під час посмертного патолого-анатомічного дослідження загиблих або вимушено забитих тварин. Патолого-анатомічні зміни за КЧС різнобічні й пов'язані передусім з формою перебігу хвороби.

За гострої форми КЧС характерними макроскопічними ураженнями є геморагічний діатез із петехіальними крововиливами, здебільшого в нирках, сечовому міхурі й лімфатичних вузлах, потім на селезінці, гортані, шкірі, слизових оболонках (носової перетинки, трахеї, кон'юнктиви, шлунку, кишечнику, сечового міхура) і серозних оболонках (перикарді, плеврі, очеревині). Секундарна бактеріальна інфекція може посилювати й, навіть, видозмінювати патологічну картину. Шкірні ураження включають еритему, ціаноз, петехіальні геморагії. У початковій стадії хвороби лімфатичні вузли здаються збільшеними й набряклими. За гострої й підгострої форм у підщелепних, шийних, бронхіальних, мезентеріальних і пахових лімфатичних вузлах проявляються зовнішні і внутрішні геморагії, які зумовлюють їхню крапковість на розрізі.

З видимих змін у ротовій порожнині реєструють ерозії і виразковість язика, гортані й мигдаликів. Інфаркти на селезінці вважаються патогномонічними змінами за КЧС. Вони різко окреслені, темно-червоного або білого кольору, неправильної форми і злегка підняті. У нирках із видимих уражень спостерігають петехіальні геморагії на поверхні й у корковому шарі, колір їхній може бути блідим або світло-брунатним. У шлунку часто виявляють застійні явища й геморагії на слизових оболонках дна, які іноді асоційовані з ерозіями. Ранні ураження в тонкому відділі кишечнику – гіперемія слизової оболонки, яка супроводжується катаральним ентеритом. Спостерігають фібринозний або дифтеритний ентерит, асоційований із некрозом лімфофолікулів на ілеоцекальному клапані. Патогномонічними також вважаються ураження, які проявляються за підгострої форми перебігу КЧС – так звані бутони-виразки, які є сферичними, чітко окресленими виразками, розміром у діаметрі до кількох міліметрів, асоційовані із солітарними фолікулами. Бутони-виразки, здебільшого реєструють у разі затяжного перебігу хвороби.

За хронічного перебігу спостерігають менш виражені ознаки КЧС у вигляді петехіальних геморагій деяких органів. У товстому відділі кишечнику іноді виявляють бутони-виразки, а також дифузний дифтеритно-некротичний ентерит. Лімфатичні вузли в деяких випадках збільшені, типові геморагічні зміни з крапковістю на поверхні розрізу

здебільшого відсутні. Розширення епіфізарної лінії на кістково-хрящовому з'єднанні ребер є характерною ознакою КЧС за хронічного перебігу хвороби, коли здебільшого ознак, властивих цій хворобі, відсутні. У загиблих, латентно інфікованих поросят (персистування вірусу) унаслідок трансплацентарного зараження на розтині виявляють атрофію тимусу, яка частково супроводжується збільшенням лімфатичних вузлів. Характерні для КЧС петехіальні геморагії відсутні (van der Molen, van Oirschot, 1981; Floegel-Niesmann et al., 2009; Zimmerman, J. et al., 2019).

**Діагноз** на КЧС встановлюють на підставі комплексу епізоотологічних, клінічних, гематологічних, патолого-анатомічних даних і, остаточно лабораторних методів досліджень у Державному науково-дослідному інституті лабораторної діагностики і ветеринарно-санітарної експертизи Держпродспоживслужби. Слід визнати, що фермери і ветеринарні працівники виявили 75 % останніх епізоотичних спалахів CSFV на основі клінічних і епізоотологічних спостережень (Elbers et al., 2002; Floegel-Niesmann et al., 2009; Mittelholzer et al., 2000).

Для дослідження направляють проби патологічного матеріалу: селезінку, лімфатичні вузли, кров, кістковий мозок і грудну кістку, відібрані в перші дві години після падежу або забою хворої тварини.

У випадку раптової загибелі свиней, високої температури тіла й ознак геморагічного діатезу необхідно підозрювати КЧС. Попередній діагноз можна встановити в польових умовах, якщо повністю відома попередня епізоотична ситуація і є типові клінічні ознаки й патолого-анатомічні зміни, властиві для КЧС. В умовах господарства можна визначити кількість лейкоцитів. За КЧС у значній кількості хворих тварин виявляється лейкопенія. У нормі в 1 мм<sup>3</sup> крові здорових свиней кількість лейкоцитів коливається від 8 до 16 тис. За тяжких форм захворювання свиней на КЧС їхня кількість в 1 мм<sup>3</sup> знижується до 4–2 тис. За підозри чуми кров для дослідження кількості лейкоцитів потрібно відбирати у тварин із найбільш давнім процесом і, якщо можна, у більшої кількості тварин.

Лабораторна діагностика за КЧС ґрунтується на виявленні в кристатичних зрізах (або відбитках) з проб органів загиблих і вимушено забитих хворих свиней специфічних антигенів вірусу в реакції прямої імунофлюоресценції (РІФ). За гострого і хронічного перебігу хвороби результативність методу становить 43–90 %.

Одночасно від підозрюваних тварин виділяють польовий вірус із використанням методу інокуляції 20 % суспензіями досліджуваних органів перещеплюваної культури клітин нирки поросяти (PK-15). Вірус не проявляє цитопатичної дії на культурі клітин, його розмноження контролюють також із застосуванням РІФ. Під час розмноження вірусу його антигени достовірно виявляють у цитоплазмі інфікованих клітин через 24–48 год. після інокуляції, а в разі високих концентрацій вірусу в органах – через 10–12 год. Результативність лабораторних досліджень у цьому разі становить до 100 %.

Для серологічної ідентифікації використовують РІФ. За даними громадської Європейської референс-лабораторії з КЧС (м. Ганновер, Німеччина) та Національного ветеринарного дослідного інституту (м. Пулави, Польща), які щорічно організують порівняльні випробування лабораторних методів виявлення пестивірусів, імунопероксидазний метод виявлення антигену вірусу КЧС у культурі клітин виявився більш чутливим і специфічним, ніж твердофазні ІФМ із використанням відповідних тест-систем. Останні часто дають псевдопозитивні і псевдонегативні результати.

Серологічна (ретроспективна) діагностика, ґрунтується на виявленні вірусоспецифічних антитіл у сироватці крові свиней (РН, РДП, РІЕОФ, ІФМ), підозрюваних у перехворюванні КЧС, однак під час застосування вакцин цей метод діагностичного значення не має. Метод ІФА часто використовується для обстеження сусідніх стад навколо вогнища захворювання під час спалаху до зняття заходів контролю. ІФА для виявлення антитіл до *CSFV* корисний для проведення епізоотологічних обстежень та для моніторингу зон, вільних від *CSFV*. Конкурентні ІФА ґрунтуються на конкуренції між анти-*CSFV* (сироватковими антитілами) і специфічними до *CSFV* моноклональними антитілами спрямованими проти вірусного глікопротеїну *E2* (*gp55*). Антигенне перехрестя з антитілами до інших пестивірусів є максимально зменшеним у конкурентному форматі *ELISA*.

За необхідності ставлять біологічну пробу. Постановка біологічної проби на імунних та неімунних проти КЧС свиней дозволяє диференціювати КЧС від інших інфекційних хвороб, насамперед від африканської чуми свиней (АЧС). Однак значна вартість цього методу та небезпека поширення вірусу, а також порівняно тривалий час досліду обмежує його широке використання. Крім того, деякі вчені вважають, що біологічна проба не завжди ефективна в разі низьковірулентних штамів КЧС. Біопробу здійснюють на чутливих до КЧС 5–6-місячних підсвинках із благополучних щодо інфекційних захворювань господарств. Для досліду необхідно створити умови біобезпеки та повної ізоляції, які виключають можливість спонтанного інфікування тварин й розповсюдження вірусу. Свиней інфікують патологічним матеріалом (10 % суспензія), відібраним від підозрюваних у захворюванні тварин (гепаринізована кров відібрана в гарячковому стані, селезінка, лімфатичні вузли). Суспензію в дозі 2–5 см<sup>3</sup> вводять кожній тварині. Біологічну пробу вважають позитивною якщо свині після інюкуляції патологічного матеріалу захворюють протягом 21 дня й під час розтину їхніх трупів виявляються типові ознаки чуми або після видужання вони набувають стійкого імунітету проти зараження високовірулентним вірусом. Контролем у біологічній пробі є свині, імунні до вірусу КЧС. Після інфікування патологічним матеріалом і наступного контрольного зараження стандартним вірусом вони не повинні захворіти. Біопробу вважають негативною, якщо свині протягом 21 дня після інюкуляції патологічного матеріалу залишаються здоровими, а після реінфекції високовірулентним вірусом захворюють на чуму.

*rRT-PCR*-аналізи нині є кращими методами для виявлення вірусної РНК. Ці аналізи мають високу чутливість (діагностичну та аналітичну) та специфічність, особливо на основі зондів (Hoffmann et al., 2005, 2011; Le Potier et al., 2006). Кілька специфічних *CSFV*-наборів *rRT-PCR* доступні у вільному продажу (Le Dimna et al., 2008). Також використовуються спеціально розроблені діагностичні набори для виявлення геному штаму *C (K)* атенуйованої вакцини (Liu et al., 2011). Навіть були розроблені набори для одночасного виявлення геному вірусів АЧС (*CSFV*) та АЧС (*ASF*) (Haines et al., 2013).

**Диференційна діагностика.** КЧС потрібно диференціювати передусім від АЧС, пастерельозу, сальмонельозу, бешихи, хвороби Ауескі, грипу. За АЧС більш різко виражений геморагічний діатез, нирки повнокровні, лімфатичні вузли в стані значного геморагічного запалення. За КЧС пригнічення, втрата апетиту, порушення травлення, запалення легень, парези, лейкопенія, кон'юнктивіт, крововиливи в шкірі розвиваються паралельно з розвитком гіпертермії. За АЧС вказані зміни з'являються лише в останні 1–2 дні хвороби. За АЧС геморагічні зміни найбільш виражені в лімфовузлах внутрішніх органів, за КЧС – насамперед уражаються зовнішні лімфовузли (підщелепні, заглоткові, білявушні). На відміну від АЧС збільшення селезінки за КЧС не спостерігається, як виняток випадки ускладнення хвороби сальмонелами. Властиві для АЧС серозно-геморагічна пневмонія з різким набряком міжчасточкової сполучної тканини, серозний гепатит із вираженим набряком жовчного міхура не спостерігається під час КЧС. За АЧС, на відміну від КЧС не розвивається дифтеритне запалення кишечника. Виключити АЧС можна шляхом постановки біопробы на імунних до КЧС свинях. Якщо матеріал містить збудника АЧС піддослідні тварини захворіють на 3–5-у добу й через 2–4 доби загинуть. Добрі результати дає застосування реакції гемадсорбції на клітинах лейкоцитарних культур свиной. Вірус КЧС на відміну від збудника АЧС не спричинює гемадсорбцію. Остаточну диференціацію проводять вірусологічними й молекулярними методами. *Пастерельоз* перебігає у формі ензоотичних спалахів. За цього захворювання слабо виражений геморагічний діатез, відсутні інфаркти в селезінці та мармуровість лімфатичних вузлів. На *сальмонельоз* хворіють переважно поросята у віці 1,5–6 міс. У них геморагічний діатез виражений слабо, не буває геморагічного лімфаденіту й інфарктів селезінки. Струпи в товстому відділі кишечника плоскі, пухкі. У печінці виявляють сальмонельозні вузлики й некрози. *Бешиха* супроводжується серозним дерматитом (бешихова еритема, «кропив'янка» на шкірі), загальним венозним застоєм, збільшенням селезінки, гіперемією повік і гломерулонефритом. *Хвороба Ауескі* здебільшого перебігає майже із 100 % летальністю в поросят-сисунів. У них виявляють гострий катаральний гастроентерит, крупозно-дифтеритний тонзиліт, міліарні (просоподібні) некрози в печінці й селезінці. Обов'язково проводять біопробу на кролях або кошенятах. *Грип* свиной виключається вірусологічним дослідженням матеріалу, відбраного з верхніх дихальних шляхів (наявність гемаглютинації вірусовмісного матеріалу

в перших пасажах на курячих ембріонах, феномен гемадсорбції в культурі клітин, виявлення цитоплазматичних включень під час риноцитоскопії).

**Лікування** хворих на КЧС свиней не розроблене й недоцільне (перситування вірусу після перехворювання), хворих і підозрілих у захворюванні свиней негайно забивають.

**Імунітет.** Імунна відповідь на введення вірусу КЧС залежить від антигенних властивостей вірусу, імунологічної зрілості тварин і фізіологічного стану організму. Провідним показником імунітету за КЧС є рівень вірусонейтралізуючих антитіл, який забезпечує захист від зараження вірулентними штамами вірусу. Роль клітинного імунітету за КЧС визначена недостатньо. У клітинній культурі більшість штамам CSFV росте без прояву цитопатичного ефекту й без індукування інтерферону (*IFN*-альфа) інфікованими клітинами. Дійсно, інфекція CSFV змушує клітини набувати більшої здатності протистояти апоптозу (Ruggli et al., 2003; Renson et al., 2014). Такі спостереження свідчать про те, що CSFV знижує клітинну протівірусну активність, а ураження, які він спричинює у свиней мають імунопатологічну основу.

Магеринські антитіла можуть захищати поросят протягом 8–12 тижнів після народження (Kaden, Lange, 2004). Однак перешкоджають напрузованню повноцінного імунітету в разі застосування атенуйованих вакцин (Vandeputte et al., 2001).

Країни ЄС займають чітку позицію на заборону вакцинації свиней. Адже використання вакцин має економічні наслідки: господарствам із таких територій, забороняють міжнародну торгівлю протягом 1 року. Проте така політика заборони на вакцинацію турбує фахівців ветеринарної медицини, особливо в місцях із надзвичайно високою щільністю поголів'я (Koenen et al., 1996; Mintiens et al., 2003). Як приклад, фахівці наводять спалах 1997 р. в Нідерландах, де було обмежено рух поголів'я й була застосована непотрібна евтаназія значної кількості тварин.

Для профілактики КЧС розроблено 2 типи вакцин: інактивовані й живі. У минулому інактивовані вакцини (формалінізовані або кристалвіолетвакцини) застосовували широко, однак, через їхню низьку імуногенність перейшли на застосування живих вакцин. Перші штами для виготовлення живих вакцин отримали атенуацією вірулентного вірусу КЧС серійними пасажами в організмі кролів (штами Ровак, Гудзон). Використавши цей принцип атенуації, у Китаї отримали лапінізований штам *CLS* (*Chines Lapinized Strain*), який у Європі називають штам С, а в країнах Східної Європи – штам К. За численними повідомленнями, живі вакцини, виготовлені на основі штаму К, безпечні для порослих свиноматок, новонароджених поросят, генетично стабільні (Blome et al., 2017).

Сучасні живі вакцини висоімуногенні й безпечні, на 3 добу після внутрішньом'язового введення створюється стійкість до зараження, на 7–9 добу вони індукують синтез вірусонейтралізуючих антитіл. Рівень вірусонейтралізуючих антитіл ( $6-8 \log_2$ ) досягає максимальних

значень через місяць після вакцинації і зберігається протягом «економічного» життя тварини. За титру вірусонейтралізуючих антитіл у сироватці крові  $3 \log_2$  і вище заразити тварин вірулентним вірусом у дозі  $10^{4.0}$  ЛД<sub>50</sub> не вдається. Поросята отримані від раніше вакцинованих свиноматок, після споживання молозива стійкі до зараження вірулентним вірусом КЧС протягом 7–8 тижнів після народження.

У таблиці 5 наведено препарати, які застосовують у країнах СНД для профілактики КЧС (Собко Ю., 1999).

Таблиця 5

**Характеристика вакцин, що застосовуються в країнах СНД**

Живі вірусвакцини проти КЧС	Субстрат для отримання вакцинного вірусу	ІмД50 в одній дозі для щеплення	Термін появи імунітету після щеплення (дів)	Тривалість імунітету
АСВ (Україна, Росія)	Органи та кров кроля	100	6–7	Більше 1 року
«Пестивак» (Словаччина)	Органи та кров кроля	100	14	Більше 1 року
«Лапест» (Польща)	Органи та кров кроля	100	14	Більше 1 року
ВДНКІ (Росія)	Первинно-трипсинізована культура клітин нирки ембріона свині	1000	14	Більше 1 року
ЛК-ВНДІВВіМ (Росія)	Первинно-трипсинізована культура клітин нирки ембріона свині, тестикули ягняти	1000	4–6	Більше 1 року
ЛК-К (Росія)	Перещеплювана культура клітин нирки свині РК-15	Більше 10000	4–6	Більше 1 року
ЛК-М (Україна)	Первинно-трипсинізована культура клітин тестикул ягняти	1000–10000	4–6	Більше 1 року

Нині існує кілька думок щодо концепції боротьби з КЧС із застосуванням засобів специфічної профілактики, які зводяться в основному до двох суперечливих думок. Одні вчені вважають, що проблему ліквідації КЧС можна вирішити за допомогою комплексу заходів, у тому числі тотального застосування сучасних живих вакцин. Інші дотримуються стратегії ліквідації КЧС без застосування вакцин, а лише на основі оперативної діагностики і знищення інфікованого вірусом поголів'я. Таку думку аргументують тим, що жодній державі не вдалося звільнитися від КЧС, засто-

совуючи живі вакцини. Крім того, у разі застосування живих атенуїзованих вакцин неможливо відрізнити вакцинованих свиней від тварин-носіїв польового вірусу. Кожна з цих позицій має свої переваги й недоліки. Немає сумніву в одному: під час вибору стратегії боротьби з КЧС необхідно враховувати всі характерні для цього регіону умови, включно з економічними.

У більшості країн Європи свиней не вакцинують проти КЧС, оскільки цей вірус (у тому числі й вакцинні штами) має здатність персистувати в організмі тварин, що значно ускладнює діагностику захворювання й тим самим перешкоджає його викориненню. У низці країн діють програми ліквідації КЧС, які ґрунтуються на оперативній діагностиці та знищенні інфікованого вірусом поголів'я. У них передбачені й інші протиепізоотичні заходи. Незважаючи на величезні витрати на виконання вищезгаданих програм, у цих країнах трапляються не лише спорадичні випадки КЧС, а й ензоотії та епізоотії. Це можна пояснити високою концентрацією тварин у деяких районах, латентними інфекціями з перситуванням вірусу КЧС серед свиноголів'я, у багатьох випадках неможливістю виявлення джерела інфекції, переміщенням на великі відстані свиней, перевезенням свинини та продукції з неї (Van Oirschot, 1990).

В Україні та країнах СНД у комплексі заходів боротьби з КЧС основна роль належить масовій вакцинації свиней проти КЧС. Завдяки цьому заходу в нашій країні останнім часом КЧС зафіксовано лише у вигляді окремих випадків. Вочевидь, нині повністю відмовитися від вакцинації свиней проти КЧС було б недоцільним з економічних міркувань, оскільки це могло б призвести до збільшення частоти виникнення захворювання і відповідно до значних економічних збитків.

Нині створені субодичинні (рекомбінанти) вакцини проти КЧС, застосування яких дозволяє проводити *DIVA*-стратегію для диференціації вакцинованих тварин від тварин-носіїв польового вірусу.

**Профілактика й заходи боротьби.** До початку 90-х років ХХ ст. склалися дві системи боротьби з КЧС: *жорстка* – з проведенням стемпінгаут (санітарного поголівного забою свиней) без проведення вакцинації й *альтернативна* – з проведенням часткового забою (хворих і підозрілих у захворюванні) і вакцинації решти поголів'я. За першою схемою працюють Нідерланди, Німеччина, Італія, Іспанія, Бельгія, Швейцарія та інші. За другою схемою працюють Болгарія, Аргентина, Малайзія, Індонезія, Молдова, Росія, Україна та інші.

Заходи щодо профілактики КЧС включають: – комплектування свиноферм лише здоровими тваринами з благополучних щодо КЧС господарств. З колишніх неблагополучних господарств – не раніше як через рік після їхнього оздоровлення від цього захворювання шляхом повної заміни свиней та проведення комплексу завершальних ветеринарно-санітарних заходів. Тварин, що надходять у господарства, тримають у профілактичному карантині 30 днів і допускають в основне стадо лише



з дозволу спеціаліста ветеринарної медицини; – постійно здійснюється епізоотичний нагляд за популяцією диких свиней зі своєчасним виявленням трупів, патолого-анатомічним розтином та обов'язковим вірусологічним дослідженням; – проводиться облік, реєстрація й картографія вогнищ КЧС серед диких свиней; – диких свиней, виловлених для зоопарків та інших підприємств, піддають обов'язковому серологічному дослідженню на наявність антитіл до вірусу чуми; – вакцинопрофілактику виконують в усіх господарствах, незалежно від форм власності, відповідно до плану протиепізоотичних заходів.

Забороняється: – ввозити свиней, продукти їхнього забою, корми, обладнання, інвентар, підстилку тощо з неблагополучних пунктів і загрозованих щодо КЧС територій; – комплектувати свиноферми поголів'ям із господарств, де використовують для годівлі тварин харчові та боєнські відходи; – використовувати для годівлі свиней не знезаражені харчові та боєнські відходи; – відвідування свиноферм сторонніми особами, а також в'їзд усіх видів транспорту, не пов'язаного з їхнім обслуговуванням.

У разі підозри в захворюванні свиней на КЧС керівники господарств, власники тварин, спеціалісти ветеринарної медицини, які обслуговують господарства чи населені пункти, зобов'язані: – негайно повідомити головного лікаря ветеринарної медицини району, міста, району в місті; – закріпити персонал із догляду за тваринами безпосередньо за кожним приміщенням; – припинити вивезення свиней і продуктів їхнього забою, кормів, обладнання, інвентарю, гною та підстилки за межі ферми, а також переміщення свиноголів'я в межах господарства і приміщень; – заборонити щеплення будь-яких вакцин свиням у приміщенні, на фермі, де виникла підозра в захворюванні на КЧС, та забій тварин до встановлення діагнозу; – не допускати виїзду всіх видів транспорту без дезінфекційної обробки за межі свиноферми.

Головний лікар ветеринарної медицини району, міста, району в місті під час одержання повідомлення про підозру в захворюванні свиней на КЧС зобов'язаний: – негайно прибути на місце, з'ясувати епізоотичний стан, вжити заходів із встановлення діагнозу та запобіганню поширенню захворювання; – провести клінічний огляд із вибірковою термометрією свиноголів'я приміщення або ферми з урахуванням першочергового обстеження благополучних і в останню чергу неблагополучних свинарників (секторів); – встановити джерело збудника хвороби та шляхи його занесення; – пронумерувати 15–20 голів хворих тварин і взяти в них кров для підрахунку кількості лейкоцитів безпосередньо з вушних кровоносних судин у капілярну піпетку; – повідомити обласне управління Держпродспоживслужби.

У разі встановлення діагнозу на КЧС головний лікар ветеринарної медицини району, міста, району в місті терміново подає матеріали до ДНПК про визнання господарства чи населеного пункту неблагополучним із КЧС та проєкт рішення щодо введення в ньому карантину

та визначення загрозової території. Одночасно повідомляє про встановлення захворювання державним службам ветеринарної медицини області й сусідніх районів. За умов карантину забороняється: – ввозити на карантиновану територію та вивозити за її межі свиней (за винятком вивезення тварин на м'ясокомбінат для забою); – вивезення з неблагополучного пункту сирих продуктів забою від свиней, крім тих, що вивозять на переробку відповідно до рішення надзвичайної протиепізоотичної комісії або головного державного інспектора ветеринарної медицини; – забій та перегрупування свиней у господарстві без дозволу спеціаліста ветеринарної медицини; – виїзд усіх видів транспорту з карантинованої території, вхід у тваринницькі приміщення особам, не причетним до догляду за тваринами; – вихід обслуговуючого персоналу з карантинованої території в робочому одязі та взутті; – у межах карантинованої та загрозової територій проведення виставок, ярмарків, екскурсій, а також торгівля свинями та продуктами їхнього забою.

Керівники господарств, ферм, орендарі, власники тварин, фахівці ветеринарної медицини повинні: – виставляти охоронно-карантинні пости на карантинованій території зі шлагбаумами, дезбар'єрами й параформаліновими камерами, цілодобовим чергуванням, забезпеченням людей спецодягом і спецвзуттям; – вивішувати знаки з написом «Карантин. Вхід і в'їзд заборонений», а також знаки, що сповіщають про об'їзні шляхи карантинованих територій, обладнувати приміщення для працівників охоронно-карантинного поста; – організувати роботу санітарних пропускників із перевдяганням та перевзуванням обслуговуючого персоналу; – спецодяг та спецвзуття підлягають щоденній обробці в параформаліновій камері; на вході у тваринницьке приміщення встановлювати резервуари з дезрозчином.

У свинокомплексах із промисловою технологією та господарствах із вирощування й відгодівлі свиней за обмеженого обсягу захворювання забивають поголів'я неблагополучних приміщень, а в інших приміщеннях проводять вакцинацію проти КЧС незалежно від строків попередньої імунізації згідно з настановою із використання вакцин. Питання про шляхи оздоровлення таких господарств за поданням головного державного інспектора ветеринарної медицини вирішується надзвичайною протиепізоотичною комісією.

Власникам тварин, у дворі яких виникло захворювання свиней на КЧС, до ліквідації хвороби та зняття карантину забороняється доглядати свиней в інших господарствах.

На м'ясокомбінат свиней та продукти їхнього забою доставляють автомобільним транспортом із кузовами, що не пропускають рідину, по розробленому маршруту в супроводі спеціаліста ветеринарної медицини. Забороняються зупинки в населених пунктах та забій свиней у дорозі. На кожную партію свиней або ж продукти їхнього забою, що пе-

ревозять, видають окреме ветеринарне свідоцтво. Автомобілі на виїзді з господарства, а також із території м'ясокомбінату старанно очищають від гною та забруднення, дезінфікують 2 % розчином формальдегіду або 3 % розчином їдкого натрію. Спецодяг і взуття обслуговуючого персоналу під час перевезення тварин знезаражують.

Забій хворих і підозрілих у захворюванні на КЧС тварин проводять на санітарних бойнях, у забійних цехах м'ясокомбінатів або на спеціально обладнаних забійних пунктах із дотриманням ветеринарно-санітарних вимог, що запобігають перенесенню збудника.

Туші і продукти забою від тварин, хворих і підозрілих у захворюванні КЧС, випускати в сирому вигляді забороняється. Свині, які щеплені проти чуми й мають перед забоєм підвищену температуру або в них після забою виявляють патолого-анатомічні зміни внутрішніх органів, за санітарної оцінки розглядаються, як хворі на чуму. За наявності дегенеративних змін або інших патологічних змін у м'язах (абсцеси тощо) тушу з внутрішніми органами направляють на утилізацію. За відсутності патологічних змін у туші й у внутрішніх органах рішення про їхнє використання приймають після бактеріологічного дослідження на сальмонели. У разі виявлення в м'ясі або внутрішніх органах сальмонел, внутрішні органи направляють на утилізацію або знищують, а туші випускають після проварювання або направляють на виготовлення консервів. За відсутності сальмонел тушу, шпик, внутрішні органи дозволяється переробляти на варені, варено-копчені ковбаси й консерви або направляти на проварювання.

Групи свиней у карантині осередку знищують відповідно до чинних правил або ж піддають технічній утилізації й переробці на м'ясокісткове борошно під контролем спеціалістів ветеринарної медицини.

Приміщення, у яких перебували хворі й підозрілі в захворюванні тварини, а також цехи м'ясокомбінатів і забійних пунктів піддають механічному очищенню й дезінфікують. Для дезінфекції використовують розчини їдкого натру (2–3 %), формальдегіду (2,5 %) і водну суспензію хлорного вапна (15–20 %). На території, загрозливій із КЧС, посилюють ветеринарний нагляд за всіма господарствами та дворами, проводять переоблік і клінічний огляд усіх свиней, забороняють їхнє перегрупування без дозволу спеціалістів ветеринарної медицини. Профілактичне щеплення проти КЧС у всіх господарствах і населених пунктах виконують з урахуванням строків раніше проведених вакцинацій.

Карантин із неблагополучного з КЧС пункту знімають через 30 днів після останнього випадку захворювання, загибелі чи забою хворих свиней, за умови проведення всіх ветеринарно-санітарних заходів передбачених інструкцією. Розміщення свиней на території колишніх неблагополучних господарств (ферм) проводиться з письмового дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини області.

Дикі кабани, є потенційним джерелом і резервуаром вірусу КЧС. Fritze et al. (2000) наводять цифри, що в 52 % випадків спалахи серед свійських свиней виникали внаслідок передачі вірусу від диких кабанів. У країнах Європи з 90-х рр. минулого століття для специфічної профілактики хвороби в диких кабанів застосовують пероральну вакцинацію для обмеження поширення вірусу та його зберігання в межах природної популяції (Rossi et al., 2015; Pol et al., 2008). Крім класичних заходів щодо контролю CSFV у диких кабанів у країнах Європи використовували вибіркове полювання на молодих свиноматок (Kaden, Lange, 2001; Kaden et al., 2002; Rossi et al., 2010).

## ЛЕЙКОЗ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Лейкоз великої рогатої худоби (лат.: – *Bovine leucosis*; англ.: – *Leucaemia in cattle*; син.: гемобластоз, хронічна інфекційна хвороба пухлинної природи, походження) – повільне інфекційне захворювання пухлинної природи, основна ознака якого зляжкісне розростання клітин кровотворної тканини із порушенням їхнього дозрівання, у результаті чого відбувається дифузійна інфільтрація органів цими клітинами, з’являються пухлини.

**Історична довідка.** Лейкоз у великої рогатої худоби першим описав О. Siedamgrotzky (1878). Автор у 1871 р. повідомив про лейкози собак і свиней. Термін лейкоз спочатку використовувався для опису неопластичних проявів трансмісивного лейкозу / лейкозу в курки (Ellermann and Bang, 1908). В Україні лейкоз великої рогатої худоби почали реєструвати у 60-х рр. минулого століття. Виникнення лейкозу пов’язують із завезенням племінних тварин у 1940, 1945 – 1947 рр. із Європи. З різноманітних новоутворень великої рогатої худоби, що трапляються під час посмертного дослідження забійних тварин, лімфоми (в США їх називають лімфосаркомою, у спеціальній літературі також трапляється назва – зляжкісна лімфома) були одними з найбільш часто ідентифікованих типів (Dukes et al., 1982; Vernau et al., 1992). Ранні дослідження показали, що ювенальні лімфосаркоми (у віці до 2 років) та тимусний і шкірний лейкози є спорадичними та відокремленими від лейкозу великої рогатої худоби. Згодом остання теза була підтверджена численними дослідженнями, які показують, що лише лейкоз ВРХ асоційований із вірусом лейкемії великої рогатої худоби та справді ним індукується.

Вивчення етіології лейкозів великої рогатої худоби можна умовно розподілити на три періоди. *Перший період* – з описання захворювання в цього виду тварин у 1878 році. і до початку 60-х років ХХ століття. Він характеризувався дослідженнями клінічних ознак захворювання, дослідями з зараження й епізоотологічними спостереженнями: вважали, що причиною хвороби є інфекційний агент або воно передається

за спадковістю. У *другий період* (з початку 60-х років до 1969 року) був досягнутий прогрес у вивченні лейкозів мишей і котів, остаточно був встановлений етіологічний агент лейкозу великої рогатої худоби – вірус. Перші відомості про вірус були отримані в 1963 році R. Ducher et al., які виділили в молоці хворих на лейкоз корів структури, які морфологічно нагадували зрілі віріони. Унаслідок електронно-мікроскопічних досліджень, проведених після зараження тварин безклітинними матеріалами й епізоотологічних спостережень були отримані дані, які підтверджували вірусну природу лейкозу. У 1969 році група американських дослідників (Miller et al.) встановила, що лімфоцити хворих на лейкоз корів в умовах короткочасного культивування *in vitro* продукують вірус. Протягом *третього періоду* вивчення лейкозів, який продовжується й нині, встановлена природа виділеного вірусу, який отримав назву – вірус лейкозу великої рогатої худоби (ВЛ ВРХ) і тепер більш досконало вивчаються механізми його персистенції, патогенезу тощо.

До 1960 року лейкоз ВРХ був поширеним захворюванням у молочних стадах у Північній / Східній Європі та Північній Америці. У 1964 році МЕБ рекомендувало всім країнам створювати програми контролю за лейкозом ВРХ. Основна рекомендація полягала в тому, щоб уникнути торгівлі племінними тваринами зі стад, уражених захворюванням. У 1967 році МЕБ заявило, що лейкоз ВРХ є найбільш поширеною пухлиною хворобою великої рогатої худоби, яка спричиняє значні економічні втрати в Європі та Північній Америці, і рекомендувала країнам створити діагностичні системи контролю на основі гематологічного дослідження. У країнах, де не було вжито заходів контролю, хвороба, як правило, стала ендемічною (EFSA, 2015).

**Економічна значущість.** Збитки, яких завдають лейкози тваринництву, пов'язані з передчасною вибраковкою високопродуктивних тварин (недоотримання продуктів тваринництва); загибеллю тварин і утилізацією туш на м'ясокомбінатах; витратами неблагополучних господарств на оздоровчі заходи; витратами на проведення обмежень, що накладають на господарства в разі їх неблагополуччя (такі витрати особливо значні в племінних господарствах); виключенням із племінної роботи клінічно здорових тварин – нащадків хворих на лейкоз тварин (втрата цінних генетичних ліній); утилізацією накопиченої сперми племінних биків-плідників, у яких серологічно підтверджений лейкоз. Крім того, встановлено достовірне зниження харчової цінності молока, інфікованих ВЛ ВРХ корів через зменшення показників загального білка й більшості амінокислот, у тому числі 5 незамінних. Продукти від хворих на лейкоз тварин (молоко, м'ясо) містять метаболіти триптофану та інших циклічних амінокислот (Гаврилова Г. А. и др., 2003; Храмов В. В. и др., 2003).

**Характеристика збудника.** Вірус лейкомії великої рогатої худоби (ВЛВ), збудник ензоотичного лейкозу великої рогатої худоби, є екзо-

генним дельтаретровірусом родини *Retroviridae*. *BLV* тісно пов'язаний із вірусами *T*-клітинної лейкемії людини (*HTLV* від I до III) та вірусами *Simian T*-клітинної лейкемії (*STLVs*), деякі з них також пов'язані з проліферативними або неврологічними захворюваннями людини й нелюдиноподібних приматів (Maclachlan N.J. et al., 2011; Barbeau B. et al, 2014). *BLV* має стабільний геном, не спричиняє хронічної віремії та не має певного місця провірусної інтеграції. Незважаючи на відсутність переважних сайтів провірусної інтеграції, пухлини, що генеруються вірусом у одного індивіда, як правило, є моноклональними та мають єдиний інтеграційний сайт. Вірус уникає імунної відповіді низьким рівнем вірусної реплікації. Здається, що реплікація блокується на рівні транскрипції, але механізм не повністю зрозумілий.

*BLV* – це одноланцюговий РНК-вмісний вірус, який містить генетичну інформацію про структурні білки та ферменти (*gag*, *env*, зворотна транскриптаза, протеаза та інтеграза). Три білки: нуклеокапсид, капсид та матриця виробляються зчитуванням з *gag*, тоді як *env*-ген кодує поверхневі та трансмембранні білки. Поверхневі та трансмембранні білки координовано працюють, щоби здійснити зв'язування та злиття з рецепторами клітинної мембрани під час впровадження вірусу (Lairmore M.D., 2014). Провірус *BLV* також кодує додаткові гени з *pX* області геному, які транскрибуються альтернативним сплайсингом: *Tax*, *Rex*, і менш великими білками  $R_3$  і  $G_4$ . Ці неструктурні білки мають важливий вплив у клітинній взаємодії вірус-господар. *Tax* і *Rex* є модуляторами експресії вірусних і клітинних генів на рівні транскрипції та посттранскрипції. Інші неструктурні білки  $R_3$  і  $G_4$  впливають на реплікацію *in vivo* та патогенез (Willems L. et al., 1994). *BLV* *micro*РНК експресуються не тільки в пухлинах, але й у безсимптомній фазі інфекції. Хоча, показано, що *micro*РНК модифікують щонайменше шість цільових генів, пов'язаних з апоптозом, імунітетом, сигналізацією клітин та онкогенезом (Gillet N.A. et al., 2016).

*Персистування вірусу.* У разі ураження вірусом лейкозу клітина переважно не гине, клітинна проліферація збільшується або залишається на попередньому рівні. Збудник має у своєму складі особливий фермент РНК-залежну-ДНК-полімеразу (зворотну транскриптазу або ревертазу), здатну в присутності дезоксирибонуклеозидтрифосфатів синтезувати вірусоспецифічну ДНК на матриці геномної РНК ретровірусу. Вірусний геном повністю або частково інтегрується з геномом клітини господаря (лімфоциту) (один із механізмів вірусного персистування). Експериментально або спонтанно уражена вірусом лейкозу до або після народження велика рогата худоба залишається інфікованою на все життя, незважаючи на постійну присутність вірусонейтралізуючих антитіл, інших антитіл які виявляються в серологічних реакціях (РДП, РЗК). Нездатність антитіл елімінувати ВЛ ВРХ у великої рогатої худоби пояснюється тим, що цей вірус, як правило, присутній в інфікованих лімфоци-

тах у непродуктивному стані й захищений від дії антитіл. Розмноження останнього не є необхідною умовою для його розповсюдження в популяції тварин. Інфіковані лімфоїдні клітини можуть передавати вірусний генетичний матеріал нащадкам під час розмноження клітин. Від клітини до клітини вірус може передаватися також без продукції вірусних часток за допомогою механізму *cellular kissing* (клітинного дотику або поцілунку).

ВЛ ВРХ не містить гени, які кодують білки, що відповідають за клітинну трансформацію. Вірус реплікується через ДНК-копію, яка інтегрується з хромосомою господаря. Провірус змінює експресію клітинних генів, які перебувають поблизу ділянки інтеграції, і зокрема клітинних генів *onc*, завдяки чому і відбувається трансформація клітин. Встановлено, що розвиток персистувального лімфоцитозу й пухлинної стадії лейкозу у відповідь на інфекцію ВЛ ВРХ генетично детермінований. Чутливість тварин до зараження ВЛ ВРХ також перебуває під генетичним контролем. Екзогенне походження ВЛ ВРХ, переважно горизонтальний шлях розповсюдження вірусу, відсутність гетерологічних видів тварин, які б могли бути природними резервуарами вірусу, повільне розповсюдження ВЛ ВРХ між господарствами (здебільшого це завезення інфікованих тварин) дають підставу вважати, що викоріненню інфекції з біологічної точки зору можливе.

Вірус лейкозу великої рогатої худоби є лімфотропним вірусом, він уражає імунокомпетентні клітини та органи імунної системи (селезінку, лімфатичні вузли тощо), що може призводити до імунної депресії та розвитку інших інфекційних, інвазійних та хвороб незаразної патології.

Отже, вірус лейкозу великої рогатої худоби може існувати в організмі в різних формах: екзогенна або інфекційна (РНК вірусів у плазмі та сироватці крові у вірусних частках) та провірусна (ДНК у геномі лімфоїдної клітини). Подвоєння (реплікація) РНК-вмісного вірусу лейкозу відбувається через стадію ДНК-провірусу, пов'язаного з геномом лімфоцитів. РНК частки вірусу лейкозу в організмі не продукуються, або провірусна форма може переходити в екзогенну – інфекційну форму.

Зрілий віріон вірусу лейкозу великої рогатої худоби має еліпсоїдну форму, у якій центральню розташований нуклеотид діаметром 40–90 нм. Центральна частина нуклеотиду відокремлена від зовнішньої вірусної оболонки проміжним шаром. Зовнішня вірусна оболонка складається з лабільної двоконтурної мембрани (73–120 нм), на поверхні зовнішнього шару якої є вирости (шипички) з гудзикоподібними потовщеннями на кінцях, завдовжки 8–11 нм. Вони утворені двома вірусними глікопротеїдними білками *gp30*, *gp51*, які відповідають за типоспецифічність (Calafat J., Ressang A., 1977). Вірусні білки – найбільш важливі структури віріону, оскільки вони забезпечують імунологічну відповідь організму. Імунну відповідь забезпечують внутрішній білок *p24* та поверхневий *gp51*. Японські вчені використовують методи визначення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів



виявили 6 генотипів за поліморфізмом гена поверневого (*env*) білка вірусу *gp51*. У країнах СНД розповсюджені 1-й і 6-й типи.

Вірус лейкозу великої рогатої худоби розмножується в культурах клітин великої рогатої худоби, овець, мавп та інших тварин, а також у культурах клітин людини. У біотехнологічних дослідженнях із метою отримання вірусовмісної суспензії використовують латентно інфіковані цим вірусом культури клітин овечого походження (*FLK*).

Низькі температури консервують вірус. Інактивація вірусу відбувається за 30 хв за температури 56 °С. За 60 °С збудник інактивується за 1 хв., за 70–74 °С – 17 сек. Сонячні промені інактивують вірус лейкозу великої рогатої худоби протягом 4 год., ультрафіолетові промені – за 30 хв. Збудник нестійкий до дії загальнозживаних дезінфікуючих речовин (Домбровський та ін., 2003).

**Епізоотологічні відомості.** Зараження *BLV*, природно, відбувається, головним чином, у великої рогатої худоби, зебу, буйволів та капібар. Інші види, такі як вівці, кози, кролі, свині, коні, коти, собаки, морські свинки, миші можуть бути заражені експериментально.

Інфекція *BLV* широко поширена в країнах, що займаються скотарством. Оцінка *BLV*-інфекції в молочних стадах США у 2007 році показала, що 83,9 % з них були серопозитивними щодо *BLV* (Schwartz I., Levy D., 1994; USDA, 2007, 2008). Дослідження великої рогатої худоби, проведене під час забою худоби в США у 2014 – 2015 рр., показало до 38,6 % серопозитивних щодо *BLV* зразків, що вказувало на значно більш високі показники зараження молочної худоби (Bauermann F.V. et al., 2017). Національне дослідження проведене в Канаді в 1980 році показало, що 40 % молочних стад та 11 % відгодівельних стад інфіковані (Samagh B.S., Kellar J.A., 1982). В Аргентині у 2001 році 84 % молочних стад були уражені лейкозом (Trono K.G. et al., 2001). З іншого боку, більшість країн Європейського Союзу, включаючи Францію, Німеччину, Швецію, Іспанію, Данію, Швейцарію, Великобританію, Бельгію та багато інших, офіційно не реєструють *BLV*. Такі країни, як Італія, Польща та Португалія, на значних частинах своєї території офіційно вільні від *BLV*, у той час як інфекція реєструється обмежено в окремих регіонах (European Commission, 2014). Австралія зазначає, що лейкоз було ліквідовано в молочних стадах країни, проте спорадично уражених тварин продовжують виявляти (Voges H., 2011).

Поширеність *BLV*-інфекції варіюється залежно від країни. У багатьох європейських країнах, Австралії та Новій Зеландії існують програми ліквідації, які призвели до мізерних показників зараження *BLV*. У США діє програма добровільного контролю інфекції. Превалентність має тенденцію до збільшення в молочних стадах, особливо зі значною кількістю великої рогатої худоби. Взагалі поширеність вірусної інфекції зростає з віком.

В Україні за період 1994–2019 рр. було виявлено 3915551 хвору тварину і нараховувалось 8173 оздоровлених від лейкозу великої рогатої худоби

господарств. Найбільша кількість хворих тварин виявлена в 1996 (493111 голів), 1997 (624517), 1998 (578837) і 1999 рр. (430689 голів). Кількість неблагополучних пунктів (більше 1000) реєструвалась практично у ці самі роки: у 1995 р. – 1801, у 1996 р. – 2485, у 1997 р. – 3703, у 1998 р. – 4469, у 1999 р. – 4011, у 2000 р. – 3452, у 2001 р. – 2454, у 2002 р. – 1787, у 2003 р. – 1247 відповідно. Коефіцієнт захворюваності був піковим у 1998–2000 рр. і становив – 3,68–4,31%, найвищі показники вогнищевості зареєстровані у 2011–2014 рр. – 202,6–270,7, найвищі показники неблагополучності зафіксовані у 1997–2000 рр. – 11,79–15,26%. У 2019 р. коефіцієнт захворюваності худоби на лейкоз становив – 0,05%, вогнищевість – 176,3, неблагополучність – 0,03%. У 2011 р. нараховувалось 30 неблагополучних господарств, у наступні 2012–2019 рр. кількість таких пунктів становила відповідно 14, 2, 2, 6, 9, 10, 17 і 9 відповідно. Найбільш близькими до повного оздоровлення країни були 2013–2014 рр. – по 2 неблагополучних пункти і відповідно по 445 і 407 хворих тварин. Проте нині ситуація з лейкозу ВРХ знов починає ускладнюватись (Корнієнко Л.Є. та ін., 2020).

Велика рогата худоба заражається *BLV* через елементи крові (лімфоцити, лейкоцити) та продукти крові, які містять заражені лімфоцити. Після зараження у великої рогатої худоби антитіла виробляються протягом усього життя, насамперед, на білок оболонки *gp51* та білок капсиду *p24*. *B*-лімфоцити містять інтегрований провірус, але не часто експресують вірусні білки на своїй клітинній поверхні. Точне місце вірусної реплікації та експресії, яке порушує імунну відповідь, залишається нез'ясованим.

В експериментальних умовах шляхи передачі вірусу здебільшого можуть бути успішно реалізовані. Однак багато з них навряд чи реалізується природним шляхом. Значна частина рідин тіла тварини, включно із сечею, калом, слиною, виділеннями з дихальних шляхів, спермою, матковими рідинами та ембріонами, були досліджені на здатність передавати вірус і вважаються неінфекційними. Зрідка (особливо під час різних запальних процесів у цих органах, коли там скупчуються лімфоцити) у цих рідинах усе ж вдається виділити вірус. Молозиво від корів, інфікованих збудником, містить вірус, і експериментально було підтверджено його інфекційність. Однак молозиво також містить значну кількість антитіл, і вважається, що захисні ефекти колостральних антитіл переважають інфекційний потенціал, коли молозиво згодують відповідно фізіологічних і зоогігієнічних норм.

Передача *BLV* переважно горизонтальна. Тісний контакт між *BLV*-негативною та *BLV*-позитивною великою рогатою худобою вважається чинником ризику. Різні ветеринарні та господарські практики, такі як татування, знероження, ректальні дослідження, ін'єкції та відбір крові сприяють передачі вірусу від тварини до тварини. Окремі види великих мух, також можуть передавати вірус. Вертикальна передача може відбуватися трансплацентарно після набуття плодом імунної компе-

тентності (третій місяць вагітності), хоча й із низькими показниками (від 3 % до 8 %), внутрішньородова передача реалізується під час пологів у разі контакту із зараженою кров'ю або після пологів від матері до теляти через приймання зараженого молозива. Будь-який матеріал, забруднений кров'ю або багатий лімфоцитами, сприяє зараженню тварин *BLV* (Hopkins S.G., DiGiacomo R.F., 1997; Lassauzet M.L. et al., 1991; Romero C.H. et al., 1983; Juliarena M.A. et al., 2016; Ooshiro M. et al., 2013).

Лімфосаркома великої рогатої худоби може бути спорадичною або виникати внаслідок інфікування вірусом лейкозу ВРХ (*BLV*). Спорадична лімфосаркома великої рогатої худоби не пов'язана з інфекцією *BLV*. Незважаючи на відсутність асоціації, тварини зі спорадичною лімфосаркомою можуть бути інфіковані вірусом. Спорадична лімфосаркома проявляється в трьох основних формах: ювенальна, тимусна і шкірна. Ювенальна лімфосаркома здебільшого реєструється у тварин старших 6 місяців, тимусна лімфосаркома уражує велику рогату худобу 6–24-місячного віку, а шкірна лімфосаркома найбільш розповсюджена у великої рогатої худоби 1–3-річного віку.

**Патогенез.** Основна клітинна мішень *BLV* – це лімфоцити групи *B*, хоча інші типи клітин, такі як моноцити,  $T_8$ -лімфоцити  $CD_8$  та гранулоцити, також уражуються (Schwartz I., Levy D., 1994). Після того, як *BLV* заражає клітину, геном РНК копіюється в ДНК за допомогою кодової вірусом зворотної транскриптази. Після експериментальної інфекції відбувається рання та інтенсивна реплікація вірусу шляхом експресії віріонів, зараження цільових лімфоцитів, зворотної транскрипції та інтеграції провірусу в геном господаря (також відомий як інфекційний цикл). Кілька клонів, що утворюються на цій ранній фазі інфекції, сприяють досягненню піку провірусного навантаження, який дістається максимального рівня на 4–8 тижнів після інфікування. Після того, як спричиняються клітинні та гуморальні специфічні імунні реакції, відбувається масове виснаження цих початкових клонів, а вірусне навантаження значно зменшується. Потім інфекція поширюється шляхом клональної експансії заражених клітин-господарів, не маючи ознак зворотної транскрипції (Florins A. et al., 2007; Pomier C. et al., 2008; Gillet N.A. et al., 2013). Специфічні антитіла здебільшого спрямовані на структурну оболонку *gp51* та білки капсиду *p24*. Ця противірусна дія зберігається протягом усього життя тварини, останнє свідчить про те, що імунна система постійно стимулюється антигенами *BLV* (Florins A. et al., 2007).

Відмітною ознакою інфекції *BLV* є відсутність експресії вірусного білка на всіх стадіях захворювання. Фактично, *B*-лімфоцити, що містять інтегрований провірус, не виробляють відповідних рівнів білка або вірусної РНК, які виявляються *in vivo*. Таке явище також спостерігається за *HTLV-1* (*T*-лімфотропний вірус приматів із роду дельгартровірусів, який спричинює в людей такі злоякісні новоутворення лімфоїдної і кровотворної тканин, як *T*-клітинний лейкоз і *T*-клітинну лімфому), і пов'язане із субоп-

тимальними підсилювачами, розташованими в промоторі *LTR*. Коли ці субоптимальні підсилювачі перетворюються на консенсусні послідовності мутацією, і базальна транскрипційна активність промотору сильно підвищується, то реплікація вірусу *in vivo* значно зменшується. Схоже, що ці недосконалі підсилювачі були еволюційно відібрані дельгартетровірусами для придушення вірусної експресії, що дозволяє підтримувати їх у господарях, стикаючись із сильною адаптивною імунною відповіддю (Merezak C. et al., 2001). Однак, коли ці клітини виділяються та культивуються *in vitro*, провірус знижує репресію й відбувається швидке збільшення експресії вірусу, що вказує на підтримання провірусу на стадії репресії *in vivo* (Ferrer J.E., 1980). Показано, що ацетилювання гістонів спричинює експресію *BLV in vitro*, а репресія також була пов'язана з метилованням промотору *BLV* (Pierard V. et al., 2010), останнє вказує на те, що епігенетичні чинники можуть відігравати важливу роль у регуляції експресії вірусу.

*B*-лімфоцити, інфіковані *BLV*, мають своєрідний фенотип, оскільки вони зазвичай експресують два незвичайні маркери на їхній зовнішній мембрані:  $CD_5$  (послаблювач клітинної сигналізації) та  $CD_{11}$  (інтегрин). Ці інфіковані *BLV* клітини зберігаються нескінченно у свого господаря, й організм не може звільнитися від інфекції. Як уже зазначалось, інфіковані вірусом клітинні клони не експресують значного рівня вірусних білків, але транскрибують значну кількість вірусних мікро-РНК. Хоча всі механізми патогенезу цієї хвороби до кінця не вивчені, припускають, що ці вірусні мікро-РНК мають велику вагу. Іншим провідним чинником у патогенезі є вірусний білок під назвою *Tax*, останній діє як онкоген, стимулюючи проліферацію клітин. Він також активізує експресію всіх інших вірусних структурних білків. Клітини, що експресують вірусні цитогени, усуваються з периферійної крові за допомогою ефективної цитотоксичної та гуморальної імунної відповіді, тоді як у цьому разі імунна відповідь не в змозі націлити свої механізми на клітини, у яких є, так би мовити «тиха» вірусна експресія. Отже, неможливо виявити значні рівні вірусних білків у *B*-клітинах периферійної крові.

Отже, у тварин, інфікованих *BLV*, відбувається постійний оберт заражених клітин, які стимулюються до розмноження, але майже одночасно руйнуються імунною відповіддю. Цей процес пов'язаний з аномальною експресією низки цитокінів (наприклад, *IL-2*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, *TNF $\alpha$*  та *IFN $\gamma$* ), що мають протилежні ефекти в імунній регуляції. Під час цієї взаємодії вірусу з господарем лімфоїдні органи, особливо селезінка, відіграють головну роль у боротьбі з інфекцією. Після періоду затримки від декількох місяців до декількох років цитотоксичні та асоційовані з хелперними клітинами функції слабшають у *BLV*-інфікованих тварин. Тому тварини, інфіковані *BLV*, виявляють значно менші відсотки спонтанного одужання в разі інших захворювань, таких як мастит (Brenner et al., 1989; Trainin et al., 1996).

З часом прогресування захворювання основна частка *B*-клітин під час персистувального лімфоцитозу має тенденцію до зменшення проліферації, тоді як інша субпопуляція продовжує розмножуватися та стимулювати імунну відповідь. Зрештою, генетичні модифікації (такі як мутації *p53* та хромосомні аберації) відбуваються в інфікованій клітині, спричинюючи виникнення лімфом (Dequiedt et al., 1995; Zhuang et al., 1997; Tajima et al., 1998; Florins et al., 2008; Frie and Coussens, 2015).

Протягом еволюції зв'язок між *BLV* та його природним господарем, великою рогатою худобою, розвивався до мінімальної патогенності, унаслідок чого інфіковані вірусом тварини здебільшого не мали клінічних симптомів захворювання. Інфекція *BLV* добре відповідає «принципу айсберга», характерному для багатьох вірусних захворювань. У (приблизно 70 %) зараженої великої рогатої худоби перебіг захворювання здебільшого безсимптомний, тоді як у третини зараженої великої рогатої худоби розвивається постійне і порівняно стабільне збільшення кількості лімфоцитів групи *B* у периферійній крові, що називається стійким лімфоцитозом (*PL*) (Ferrer J.E, 1980). *PL* є результатом порушення гомеостазу *B*-клітин, та складного балансу між проліферацією та швидкістю апоптозу. Як наслідок порушення клітинної проліферації та зменшення загибелі клітин, знижується кількість *B*-клітин великої рогатої худоби, що, нарешті, призводить до накопичення заражених клітин у крові (Debasq C. et al., 2003). Виникнення кінчика айсберга, тобто пухлинного захворювання, реєструється приблизно у 1–5% заражених тварин (Ferrer J.E et al., 1979). Патологічний стан є наслідком накопичення трансформованих лімфоцитів в одному або декількох органах після тривалого періоду зараження 1–8 років. Ураження з'являються у вигляді як білих, твердих пухлинних мас, так і у вигляді дифузної інфільтрації тканин у будь-якому органі; однак здебільшого уражуються передшлунки, серце, вісцеральні та периферійні лімфатичні вузли, селезінка, матка та нирки. Розвиток цих пухлин всередині основних органів призводить до низки функціональних дефектів, які кінцево несумісні з життям тварини (Radostitis O. et al., 2007).

Інфікована велика рогата худоба, з нормальними гематологічними показниками (тобто та, у якої не розвивається лімфоцитоз або лімфосаркома), становить приблизно 70 % зараженої великої рогатої худоби, може бути розподілена щонайменше на дві групи, які можна диференціювати за рівнем їхнього провірусного навантаження в периферійній крові та за титрами антитіл до основних антигенів *BLV*. Тому, після зараження *BLV*, у частини великої рогатої худоби розвивається високе провірусне навантаження (*HPL*) у периферійній крові (> 100 000 провірусних копій *BLV* / мкг ДНК) та високі титри антитіл до найбільш антигенного білка *BLV* – *gp51*. Ці тварини класифікуються, як тварини з персистувальним лімфоцитозом і статистично не відрізняються від великої рогатої худоби за рівнем провірусного навантаження периферійної крові або гуморальної імунної

відповіді на вірус. Інша група великої рогатої худоби, яка включає майже 60 % великої рогатої худоби, обіймає тих тварин, які розвивають дуже низьке провірусне навантаження в периферійній крові після зараження *BLV* та низьку гуморальну імунну реакцію проти основних антигенів *BLV*. Така велика рогата худоба, як правило, містить <100 *BLV* провірусних копій у периферійній крові, і їх не можна виявити за допомогою звичайних використовуваних молекулярних методів – полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та ПЛР у режимі реального часу. Низька відповідь на антитіла до *BLV p24* характерна для статусу персистувального лімфоцитозу, оскільки ці специфічні антитіла здебільшого не виявляються у великої рогатої худоби, або виявляються в дуже низьких титрах (Juliana M.A. et al., 2007).

Отже, наслідки зараження великої рогатої худоби вірусом *BLV* призводять до трьох ситуацій. Тварини залишаються постійно інфікованими здебільшого без прояву зовнішніх ознак зараження (1). У приблизно у 29 % зараженої *BLV* великої рогатої худоби розвивається персистувальний лімфоцитоз (2), тоді як у менше, ніж 5 % *BLV*-інфікованої великої рогатої худоби розвивається лімфосаркома (3). Лімфосаркома зрідка спостерігається у тварин старше 2 років і здебільшого реєструється у віковій групі від 4 до 8 років. Вона, включає спорадичну й ензоотичну форми, і є однією з головних причин здавання корів на забій (Nagy D.W., 2017).

Персистувальний лімфоцитоз іноді називають пренеопластичним синдромом, але немає переконливих доказів того, що уражена худоба має підвищений ризик розвитку лімфосаркоми. Лімфоцити, тварин за персистувального лімфоцитозу, не є неопластичними, хоча вони можуть мати легкі реактивні зміни, що відповідають нормальному мазку крові великої рогатої худоби. Персистувальний лімфоцитоз вважається доброякісним станом, пов'язаним із *BLV*-інфекцією. З цієї причини її часто не помічають. Однак ці корови є резервуаром і джерелом збудника інфекції. Збільшення кількості лімфоцитів пояснюється 45-кратним збільшенням заражених  $CD_5^+$  та 99-кратним збільшенням заражених  $CD_5^-B$ -клітин. Висловлено припущення, що в корів, які мають стійкий лімфоцитоз, може бути підвищений ризик внутрішньоутробного зараження телят, і це може призводити до зниження вироблення молока та зміни молочних компонентів (Nagy D.W., 2017).

**Клінічні ознаки.** Інкубаційний період (до появи змін у периферійній крові) за умов експериментально зараження становить 15–30 діб, у разі природного інфікування від 15–30 до 250–500 діб.

Упродовж захворювання на лейкоз виділяють *передлейкозну, початкову, розвернуту й термінальну* стадії хвороби. З розвитком патологічного процесу вказані стадії йдуть одна за іншою.

Передлейкозну стадію діагностують за допомогою серологічних і вірусологічних досліджень, у цьому разі, будь-яких гематологічних змін ще не виявляють.

За початкової стадії лейкозу, зазначають кількісні і якісні зрушення в складі клітин крові. Збільшується кількість лейкоцитів, підвищується процент лімфоцитів, з'являються малодиференційовані, незрілі, різних розмірів і патологічної форми, клітини.

Розгорнута стадія хвороби характеризується, крім гематологічних зрушень, різним проявом специфічних і неспецифічних ознак. Їхній прояв залежить від морфологічних форм лейкозу і місця локалізації патологічного процесу. У тварин погіршується загальний стан, відмічається швидка втомлюваність, погано засвоюються корми, знижується надій, прогресує виснаження, порушується травлення (діарея, запори, атонія й тимпанія передшлунків), послаблюється серцева діяльність, спостерігається ціаноз і пожовтіння слизових оболонок, погіршується дихання, з'являються набряки в ділянці підгруддя, черева, вимені, кульгавість на одну або обидві тазові кінцівки, утруднюється виділення сечі, виникають аборти, настає яловість збільшується одна або кілька часток вимені. Специфічними ознаками лейкозу є збільшення поверхневих (передлопаткових, білявушних, надколінних, підщелепних, надвименних) і внутрішніх лімфовузлів (які можна пропальпувати в разі ректального дослідження); поява пухлинних розростань у різних ділянках тіла, екзофтальм, збільшення селезінки й печінки (Домбровський О. Б. та ін., 2003).

За лейкозу знижується молочна продуктивність і якість молока в корів. У хворих на лейкоз тварин надой молока зменшуються на 5,4–10,2 %, а в інфікованих ВЛ ВРХ корів – на 2,0–7,0 %. У молоці й сироватці крові таких тварин значно знижується кількість загального білка й більшості амінокислот. Отримані дані свідчать про недоцільність тривалого утримання в стаді інфікованих (серопозитивних) корів під час оздоровлення господарств від лейкозу. В інфікованих тварин, особливо у клінічній стадії, змінюються обмінні, біохімічні процеси і, як наслідок, відбуваються зміни якісних характеристик молока і м'яса та накопичення в них шкідливих для організму тварин і людей продуктів обміну, зокрема метаболітів триптофану, які мають канцерогенну дію.

За термінальної стадії хвороби швидко розвивається патологічний процес. Чітко проявляються неспецифічні ознаки. Кількість лейкоцитів у периферійній крові інколи зменшується, у цьому разі переважають їхні патологічні форми. Останнє призводить до виснаження кровотворних органів, блокування імунної системи і закінчується загибеллю тварини.

Така ж послідовність із тими самими характеристиками може характеризувати клініку лейкозу за схемою: інкубаційний період, безсимптомне вірусоносійство, клініко-гематологічна стадія прояву хвороби. За характером перебігу розрізняють гостру, підгостру і хронічну форми лейкозу. *Інкубаційний період* – від моменту потрапляння збудника до сприйнятливого організму й до виявлення специфічних антитіл. У *стадію безсимптомного вірусоносійства* (продромальна стадія) інфі-



кованих тварин виявляють серологічними методами. Цей період може тривати від кількох міс. до 3 і більше років. Залежно від багатьох чинників ця стадія у 5–7 % інфікованих тварин переходить у гематологічну (зміни крові у вигляді лімфоцитозу) або характерні клінічні зміни (збільшення поверхневих та доступних внутрішніх лімфатичних вузлів, екзофтальмію, пухлинні розростання в різних частинах тіла). *Клініко-гематологічна стадія* характеризується гематологічними та/або клінічними змінами. Алейкемічні зміни крові виявляють за відсотковим вмістом лімфоцитів, які відбуваються без змін загальної кількості лейкоцитів. Сублейкемічні зміни – поступове збільшення кількості лейкоцитів, переважно лімфоїдних форм. Лейкемічна стадія характеризується гіперлейкоцитозом (понад 40 тис мкл) та збільшенням мало-диференційованих молодих клітин у лейкоцитарній формулі.

Симптоми, пов'язані з розвитком лімфосаркоми, дуже мінливі, оскільки ураження певних органів і характеризує переважні клінічні ознаки.

*Ювенальна лімфосаркома* часто характеризується раповим початком дифузної гіперплазії лімфоїдів із залученням вісцерального органу або без нього. Втрата маси тіла, гарячка, тахікардія, задишка, набряк та парез задніх кінцівок описані за цієї форми лімфосаркоми. Значний лімфоцитоз (> 50 000 / мкл) часто супроводжує цю смертельну форму лімфосаркоми великої рогатої худоби. За *тимусної* форми лімфосаркоми може уражатися шийка матки або внутрішньогрудинна оболонка й реєструють асоційовані ураження. Клінічні ознаки, пов'язані з цією формою лімфосаркоми, сильно залежать від місця розташування та розміру пухлини. У таких тварин спостерігають задишку, здуття, зригування, тахікардію, набряк передгруддя та підвищення температури. Уражена клітина характеризується як незрілий, погано диференційований лімфоцит. *Шкірна лімфосаркома* представлена у вигляді шкірних бляшок діаметром 1–5 см на шиї, спині, хребті та стегнах. Також часто виявляють збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. Ця форма лімфосаркоми може проявлятися спонтанною ремісією; однак можуть виникати й рецидиви (Домбровський О.Б. та ін., 2003).

**Патолого-анатомічні зміни.** У початковій, а іноді й у розгорнутій стадії лейкозу видимі патолого-анатомічні зміни відсутні. У тварин забитих у термінальній стадії захворювання, та в тих, що загинули від лейкозу, патологічні зміни виявляються в усіх органах кровотворної системи (лімфатичних вузлах, селезінці, кістковому мозку).

Усі форми лейкозу характеризуються збільшенням, у різному ступені, лімфатичних вузлів. За лімфолейкозу вони збільшені на всій площині, та не зростаються з оточуючими тканинами, капсула знімається легко, на розрізі вузли сіро-білого кольору, соковиті й салоподібні. Лімфатичні вузли за лімфогранулематозу, лімфосаркоми й гістіоцитарної саркоми горбисті, капсула зростається з паренхімою, на розрізі часто

знаходять крововиливи та некрози; в органах черевної, тазової порожнини, на серозних оболонках відмічають пухлинні розростання вузлів у вигляді конгломератів сіро-білого, жовто-сірого кольору.

В органах черевної та тазової порожнини (печінка, нирки, серцевий м'яз, органи травлення, матка, сичуг тощо), скелетних м'язах, діафрагмі та в інших органах виникають інфільтративні розростання лімфоїдної тканини. На серозних покритвах спостерігаються пулинні розростання у вигляді конгломератів біло- або жовто-сірого кольору.

У кістковому мозку виявляють осередкове розростання лімфоїдних та ретикулярних клітин, які мають вигляд сірих і жовтувато-зелених гнізд м'якої консистенції й заміщають червоний кістковий мозок.

Селезінка за лімфоїдного, слабодиференційованого й мієлоїдного лейкозів збільшена. За перших двох форм вона брунатно-червоного кольору з чітко вираженою червоною й білою пульпою завдяки гіперплазії фолікулів. У більш пізній стадії хвороби відсутня межа між білою та червоною пульпою. За мієлоїдного лейкозу селезінка червоно-малинового кольору, фолікули погано помітні, а в окремих ділянках відсутні, тканина ніздрюватої консистенції з крововиливами. За лімфоретикулосаркоми селезінка не збільшена. Лімфосаркома може проявлятися у вигляді жовто-засмаглої, дискретної вузлуватої маси або дифузного інфільтрату тканини. Останнє призводить до збільшення органу, його блідості (дегенеративні зміни). Гістологічно пухлинні маси складаються зі щільно упакованих мономорфних лімфоцитарних клітин.

За патолого-анатомічного розтину уражених лейкозом овець у 90 % виявляється збільшення розмірів селезінки і внутрішніх лімфатичних вузлів у 6–7 разів (Домбровський О. Б. та ін., 2003).

**Діагностика.** Вірусна інфекція підтверджується серологічними або вірусологічними методами. Стійкий лімфцитоз визначається гематологічним дослідженням, а неопластичні пухлини виявляються гістологічним дослідженням після біопсії або забою. Слід мати на увазі, що позитивна серологічна реакція або вірусологічне дослідження за *BLV* підтверджує вірусну інфекцію, але не наявність лімфосаркоми.

Серологічне дослідження є найпоширенішим і надійним способом діагностування інфекції *BLV*. Імунодифузію в агаровому гелі (*AGID*) досі більшість країн визнають офіційним тестом для імпорту / експорту, однак ІФА (*ELISA*) є найпоширенішим тестом для звичайної діагностики. Результати серологічного дослідження в телят можуть бути недостовірними, адже якщо вони отримували молозиво від корів, позитивних на *BLV*, у їхній крові містяться антитіла, які здебільшого зникають у віці 4–6 місяців. Головною перевагою *ELISA* перед *AGID* є його підвищена чутливість. У великому серологічному дослідженні, проведеному із сироватками молочної худоби в Аргентині, чутливість ІФА становила 97,2 %, тоді як тест *AGID* показав чутливість 79,7 % (Trono et al., 2001). Коли об'єднані сироватки використовували-

ся для класифікації статусу всього стада, ІФА дозволив виявити антитіла в стадах із поширеністю менше 1 %, тоді як тест *AGID* виявив лише 50 % стад, виявлених *ELISA* (Mammerickx et al., 1985). Додатковою перевагою ІФА є те, що можна перевіряти не тільки сироватку, але й молоко (De Boer et al., 1989; Have і Hoff-Jørgensen, 1991; Klintevall et al., 1991). Це особливо корисно для дослідження збірного молока (Portetelle et al., 1989). Чутливість непрямого ІФА визначатиме кількість тварин, які можуть бути включені до масового зразка молока (OIE, 2013). Наразі наявні набори дозволяють об'єднати до 100 проб сироваток, а тестування збірного молока є універсальною методикою й застосовується як основний тест моніторингу молочних стад.

ПЛР – це чутливий та специфічний аналіз для виявлення *BLV*-інфекції в лімфоцитах периферійної крові. Цей тест дозволяє виявити провірусну ДНК *BLV* у лімфоцитах інфікованих тварин та диференціювати телят носіїв вірусу від негативних телят за наявності материнських антитіл.

Діагноз на лімфосаркому повинен ставитись із застосуванням цитологічного або гістопатологічного дослідження.

Діагноз на лейкоз вважають установленим (положення *Інструкції з профілактики й боротьби з лейкозом ВРХ*) за наявності одного з таких позитивних результатів: за серологічного дослідження в РІД (*AGID*); за дослідження за допомогою ІФА та ПЛР. У разі виявлення в благополучному господарстві в окремих тварин клініко-гематологічних, патолого-анатомічних або гістологічних змін діагноз уточнюють за допомогою РІД, ІФА або ПЛР.

**Диференційна діагностика.** Необхідно виключити *актиномікоз* (бактеріологічне дослідження, місце локалізації уражень, лікувальний ефект на ранніх стадіях хвороби), *туберкульоз* (алергічне й бактеріологічне дослідження), *паратуберкульоз* (враховують провідну клінічну ознаку – продуктивний ентерит, кінцево проводять алергічне або серологічне дослідження), *бабезіози* (мікроскопія).

**Лікування.** Лікування вірусної інфекції або лімфосаркоми у великій рогатій худоби не розроблене, хоча парентерально введені кортикостероїди можуть тимчасово зменшити вираженість клінічних ознак.

**Імунітет.** Адсорбована інактивована вакцина проти лейкозу великої рогатій худоби в колишньому СРСР уперше була розроблена в Інституті ім. А. Кірхенштейна (Латвія) в 1980 році. Робота була продовжена в Україні. Препарат «Лейкопол» застосовувався в Полтавській області. Автори декларували імуногенність на рівні 80 %, проте наукових доказів таких положень не наводили (Домбровський О.Б. та ін., 2003).

За останні кілька десятиліть було здійснено низку спроб розробити вакцину проти *BLV*. Усі вакцини на основі інактивованого вірусу, із суспензії заражених клітин або очищених білків не змогли ефективно захистити від контрольного зараження *BLV*, незважаючи на індукцію сильної специфічної нейтралізуючої гуморальної імунної відповіді (Miller and Van Der Maaten, 1978). Інші версії препаратів, які ґрунтувалися на за-

стосуванні рекомбінованого вірусу, сприяли формуванню гуморальної імунної відповіді на основі нейтралізуючих антитіл, і клітинної імунної відповіді на основі цитотоксичних реакцій, але також виявилися не-ефективними для корів (Portetelle et al., 1991). ДНК-вакцини, що містять ген *env* під контролем промотору цитомегаловірусу, лише забезпечили частковий захист для протидії *BLV*. Незначна ефективність цих вакцин виявилась, ймовірно, через неадекватну або короткочасну стимуляцію всіх компонентів імунної системи. Порівняно новий підхід у виготовленні вакцин проти лейкозу ґрунтувався на використанні рекомбінантного живого ослабленого вірусу *BLV* (Rodríguez et al., 2014). Однак, результати цих дослідів також виявилися неоднозначними для трактування.

Отже, у світі нині не має жодної надійної вакцини проти *BLV*, і для розробки такого препарату потрібно багато років. Як і за інших ретровірусних захворювань, здатність вірусу ухилятися від адаптивних імунних реакцій, раннє встановлення прихованих вірусних резервуарів та відсутність чітких імунних корелятивів захисту становлять безпрецедентні проблеми для розробки вакцини. Вакцинацію тварин атенуйованим ретровірусом слід реалізовувати обережно. Як і у випадку з іншими ретровірусами, слід враховувати історичну неспроможність інших вакцин спричинювати стерильний імунітет та провокувати приховану інфекцію. Онкогенний потенціал інтеграції вірусів та повернення до патогенних форм є найбільш очевидним ризиком. З іншого боку, стійке зараження тварин, вакцинованих ослабленим штамом, може призвести до обмеження торгівлі живою худобою та побічними молочними продуктами через внутрішній ризик, пов'язаний із поширенням збудника генно-інженерним способом. Можливість введення генетично модифікованого живого ретровірусу, який би потенційно поширювався та розвивався, навіть обмежено, має етичну проблему і вселяє занепокоєння щодо безпеки таких препаратів (Juliaarena M.A. et al., 2017).

**Профілактика й заходи боротьби.** Програми викоринення цієї інфекції в країнах світу здебільшого ґрунтуються на виконанні певного протоколу: 1) *ідентифікування заражених тварин за допомогою серологічного тесту.* Наявність специфічних для *BLV* антитіл у сироватці крові або молоці є надійним показником зараження великої рогатої худоби старше 6 місяців. Слід мати на увазі, що антитіла до *BLVp24* відсутні або виявляються в дуже низьких титрах у зараженій великій рогатій худоби з персистувальним лімфоцитозом. Чутливість тесту, який зазвичай використовується для діагностики інфекції має велике значення. Як правило, імуноферментний аналіз, який ґрунтується на антигені *gp51* виявляє приблизно на 10 % більше реагуючих, ніж тест імунодифузії в агаровому гелі з іншим антигеном; 2) *негайне видалення серопозитивних тварин зі стада.* До 10 % телят, народжених від інфікованих корів, заражаються внутрішньоутробно, а, отже, слід подбати про збереження негативного статусу телят, народжених здоровими, для забезпечення *BLV*-негативних заміну у стаді; 3) *повторне тес-*

тування стада через 30–60 днів; 4) використання ПЛР для тестування телят та як додатковий тест для уточнення результатів випробувань у стадах із низькою поширеністю інфекції; 5) повторне тестування та видалення позитивно реагуючих тварин зі стада; тест проводиться з певною періодичністю поки стадо не буде вільним. Потім тестування повторюється кожні 6 місяців. Стадо оголошується вільним від лейкозу, якщо протягом 2 років не було виявлено позитивно реагуючих тварин. Крім того, нові тварини, які заводяться в стадо мають бути досліджені за 30 і 60 днів до постановки в стадо з негативним результатом (Bartlett P.C. et al., 2014; Suh G.H. et al., 2005; Shettigara P.T. et al., 1989; Lassauzet M.L. et al., 1989).

Профілактика передусім ґрунтується на усуненні руху крові або елементів крові від заражених тварин до здорових. Для телят провідною є годівля їх молозивом і молоком від серонегативних корів. Однак епідеміологічні дані здебільшого свідчать про те, що захисний ефект колостральних антитіл переважає ризик зараження, особливо в стадах із високою поширеністю інфекції. Крім того, у такому разі слід мати на увазі, що материнські антитіла елімінуються в крові таких телят лише через 6–9 місяців. Зниження ризику передачі *BLV* через молозиво може бути досягнуто нагріванням його до температури 63 °C протягом 30 хв. У цьому разі також може бути розглянута заміна повноцінної годівлі високоякісним молокозамінником. Молоко з кров'ю в жодному разі не можна згодовувати телятам (Nagy D.W. et al., 2007; Van Der Maaten M.J. et al., 1981; Sprecher D.J. et al., 1991).

Інструменти, які використовуються для кастрації, татуювання, маркування вух або імплантації, повинні бути належним чином очищені та продезінфіковані після кожної тварини.

У разі ректальних досліджень для кожної корови мають використовуватись одноразові рукавички. Штучне запліднення або пересадження ембріонів має відбуватися лише із використанням негативних реципієнтів.

Додаткові рекомендації включають дезінфекцію обладнання, яке контактувало з кров'ю або тканинами тіла та унеможливило реалізацію ятрогенного шляху передачі. Для забору крові та ін'єкцій повинні використовуватись одноразові голки. Під час вакцинації бажано використовувати голки для одноразового використання, хоча ризик передачі *BLV* під час вакцинації низький. Засоби, що забруднюються кров'ю, повинні бути очищені після кожної тварини. Переливання крові та вакцини, що містять кров, наприклад, проти бабезіозу та анаплазмозу, гемотерапія, є особливо потужними способами поширення захворювання, тому тварин-донорів необхідно ретельно обстежувати.

Досвід оздоровлення неблагополучних із лейкозу господарств України показав, що найбільш ефективною й економічно обґрунтованою є система профілактики й оздоровлення тваринницьких ферм, яка включає разом із використанням методів раннього виявлення інфікованих і хворих тварин, санацію стада, ведення селекційно-генетичного аналізу,

спрямованого на створення популяцій тварин із підвищеною стійкістю до захворювання на лейкоз. Усі ці моменти включає «Інструкція з профілактики та оздоровлення великої рогатої худоби від лейкозу» затверджена наказом Державного комітету ветеринарної медицини України 21.12.07.

*Заходи в благополучних щодо лейкозу стадах, фермах, господарствах.* Благополучним щодо лейкозу ВРХ є стадо, ферма, господарство, у яких у разі досліджень за допомогою РІД, ІФА або ПЛР отримані негативні результати.

Серологічні дослідження тварин проводять за допомогою РІД і ІФА починаючи із 6-місячного віку. У разі потреби використовують ПЛР.

У господарствах різних форм власності та населених пунктах, які є благополучними 5 років і більше, дослідження проводять один раз на рік, а менше 5 років двічі на рік. Бугаїв-плідників у племпідприємствах, корів у господарствах-постачальниках молока для виготовлення продуктів дитячого харчування, корів у племінних господарствах та тварин-продуцентів крові для біофабрик та біоцехів досліджують через кожні 6 місяців. Тварин, завезених із племінною й господарчою метою, досліджують на лейкоз за допомогою РІД, ІФА або ПЛР: у господарстві-постачальнику – не раніше, ніж за 30 діб до реалізації; у господарстві-покупці – у період карантинування.

У разі встановлення позитивного діагнозу на лейкоз у період карантинування в завезених тварин усе поголів'я, яке надійшло, повертається господарству-постачальнику (продавцю) або забивається (за його згоди).

Забороняється введення інфікованих вірусом лейкозу тварин у благополучні стада. Формування фермерських, орендних та індивідуальних господарств проводять тільки серологічно негативними тваринами. Тварин, завезених із племінною й господарчою метою, досліджують на лейкоз за допомогою РІД, ІФА або ПЛР: у господарстві-постачальнику – не раніше, ніж за 30 днів до реалізації; у господарстві-покупці – у період карантинування.

Реалізація тварин із благополучних господарств дозволяється без обмежень за умови, що такі тварини за 30 днів до цього були досліджені серологічно з негативним результатом.

*Заходи в неблагополучному щодо лейкозу господарстві, фермі, стаді.* Господарство, ферму, стадо, присадибне господарство, у яких лейкоз установлено під час серологічного дослідження в РІД; під час дослідження за допомогою ІФА та ПЛР (у разі виявленні в благополучному господарстві в окремих тварин клініко-гематологічних, патолого-анатомічних або гістологічних змін діагноз уточнюють за допомогою РІД, ІФА або ПЛР), оголошують неблагополучними щодо лейкозу і встановлюють карантинні обмеження.

У неблагополучному господарстві розробляється план організаційно-господарських, ветеринарно-санітарних і спеціальних заходів із

ліквідації лейкозу, у якому вказують терміни оздоровлення, признають відповідальних осіб, який затверджується головним державним інспектором ветеринарної медицини району (міста), та додається до рішення державної надзвичайної протиепізоотичної комісії при райдержадміністрації чи міській раді щодо введення карантинних обмежень.

У разі встановлення в окремих тварин лише клініко-гематологічних, патолого-анатомічних або гістологічних змін, характерних для хвороби, проводять двократне серологічне дослідження тварин стада старше 6-місячного віку з інтервалом 30–45 днів. Якщо в цьому разі не виявлені антитіла до вірусу лейкозу, господарство вважається благополучним.

Виявлених у разі дослідження хворих тварин таврують літерою «Л» на лівому масетері або мітять іншим способом, ізолюють в окремі приміщення.

У неблагополучному щодо лейкозу стаді, фермі, присадибному господарстві *забороняється*: використовувати молоко без попереднього знезараження для громадського харчування і згодовування тваринам, реалізовувати його переробним підприємствам та на ринках; молоко корів неблагополучних із лейкозу присадибних господарств громадян використовується лише після знезараження в межах цього господарства; випасати хворих на лейкоз тварин разом зі здоровими в загальних стадах; реалізовувати тварин із племінною та користувальною метою; проводити повторні дослідження хворих тварин, крім випадків арбітражних досліджень; використовувати бугаїв-плідників для парування корів і телиць; використовувати сперму інфікованих ВЛ ВРХ бугаїв-плідників. Запаси сперми, отримані від таких бугаїв за 6 місяців до встановлення діагнозу на лейкоз, підлягають знищенню; перегруповувати тварин без відома спеціалістів державних установ ветеринарної медицини; заготовляти кров і молозиво для виготовлення ветеринарних і медичних лікувально-профілактичних препаратів, проводити гемотерапію; вивозити велику рогату худобу з гематологічними та клінічними ознаками лейкозу за межі господарства для відтворення чи відгодівлі; використовувати нестерильні інструменти, прилади, апарати під час проведення лікувально-профілактичних, зоотехнічних і технологічних заходів; доїти одними доїльними апаратами корів, заражених та вільних від ВЛ ВРХ; використовувати одне родильне приміщення для хворих на лейкоз та здорових корів; використовувати молозиво хворих на лейкоз корів для напування телят, отриманих від здорових корів; використовувати хворих на лейкоз телиць для відтворення стада.

Оздоровлення *неблагополучних щодо лейкозу стад* (ферм) проводять: 1) шляхом одночасної повної заміни неблагополучного стада, у разі його інфікованні понад 30 %, тваринами з благополучних щодо лейкозу господарств; 2) шляхом проведення систематичних досліджень із виділенням зі стада хворих тварин. Серопозитивних тварин досліджують клініко-гематологічно протягом 15 днів після розділення стада, а надалі один раз



на рік. Тварин із гематологічними або клініко-гематологічними ознаками лейкозу не пізніше ніж через 15 днів після їхнього виявлення здають на забій. Система оздоровчих заходів залежить від діагностичних засобів.

Оздоровчі заходи на основі РІД: дослідження тварин старше 6-місячного віку проводять з інтервалом 10–30 діб до отримання негативного результату по стаду. Наступні дослідження проводять через 30–45 діб до отримання двох поспіль негативних результатів. У разі виконання всіх заходів, передбачених Інструкцією, господарство оголошують благополучним.

Протягом двох років після оздоровлення серологічний контроль проводять раз на 3 місяці (щоквартально).

Оздоровчі заходи на основі ІФА: дослідження тварин старше 6-місячного віку проводять через 30–45 діб до отримання двох підряд негативних результатів. За умови виконання інших заходів передбачених Інструкцією, господарство оголошують благополучним. Протягом двох років після оздоровлення серологічний контроль проводять кожні 6 місяців.

Оздоровчі заходи із застосуванням РІД та ІФА: проводять дослідження тварин старше 6-місячного віку в РІД. Після ізоляції РІД позитивних тварин – у термін до 10 діб, РІД негативних тварин досліджують в ІФА, з інтервалом 30–45 діб до отримання двох підряд негативних результатів; у РІД з інтервалом 10–30 діб до отримання негативного результату по стаду. Наступні дослідження проводять через 30–45 діб до отримання двох поспіль негативних результатів. Хворих тварин у всіх господарствах незалежно від форм власності та підпорядкування, як виняток, утримують і експлуатують в окремому приміщенні, стаді, фермі не довше двох років. Молодняк, отриманий від таких тварин, можна використовувати для ремонту стада за умови негативного двократно-го результату з інтервалом 30–45 діб (РІД, ІФА, ПЛР).

Молоко від серопозитивних тварин, яких утримують ізольовано від серонегативного стада, пастеризують у господарстві за температури не нижче 80 °С (тільки за такого режиму можна контролювати якість пастеризації за допомогою реакції на пероксидазу), після чого його можна використовувати для згодовування телятам або здавати на молокозавод. Молоко від корів серонегативного стада можна реалізовувати переробним підприємствам без попередньої пастеризації. У разі, коли серопозитивні на лейкоз тварини не відділені від загального стада, молоко від усього поголів'я ферми має бути пастеризоване в зазначених режимах.

В окремих випадках допускається з письмового дозволу головно-го державного інспектора ветеринарної медицини, міста Києва, районів, міст тимчасове вивезення сирого молока окремим транспортом на молокозавод для технологічної пастеризації й подальшої переробки за наявності на молокопереробному підприємстві окремої лінії для приймання такого молока. Молоко від серопозитивних тварин, яких утримують ізольовано від серонегативного стада, може піддаватися сепарації в господарстві. У цьому разі на молокопереробне підприємство вивозять

лише пастеризовані вершки, відвійки кип'ятять і згодуюють тваринам. Молоко від корів із клініко-гематологічними ознаками лейкозу забороняється використовувати з харчовою метою та згодувати тваринам. Таке молоко знешкоджують додаванням до нього 5 % формальдегіду або іншої дезінфекційної речовини.

У неблагополучних щодо лейкозу господарствах телят до 7-денного віку випоюють материнським молозивом (молоком), а надалі – пастеризованим молоком оздоровленого стада або серонегативних корів неблагополучного стада. У разі виявлення хворих тварин у племінних господарствах або фермах такі господарства оголошуються неблагополучними.

Після кожного дослідження та ізоляції хворих тварин проводять дезінфекцію приміщень і обладнання. Для дезінфекції застосовують 2 % розчин їдкою натрію, 2 % розчин хлорного вапна та хлорвмісних препаратів, 5 % розчин кальціюваної соди, 2 % розчин формальдегіду тощо.

Хворих тварин забороняється забивати в господарствах, їхній забій проводиться на бойнях та м'ясопереробних підприємствах під контролем офіційних лікарів. Приміщення та обладнання після забою хворих тварин підлягають старанному прибиранню та дезінфекції. Усі випадки виявлення лейкозу, а також пухлин різного походження під час здійснення ветеринарно-санітарної експертизи реєструють у відповідних журналах та подають у звітах. Про виявлення в забитих тварин патолого-анатомічних змін, характерних для лейкозу, повідомляють їхнього власника та головного державного інспектора ветмедицини району, де розташоване господарство.

Ветеринарно-санітарна оцінка туш, внутрішніх органів та інших продуктів забою хворих на лейкоз тварин здійснюються відповідно до Правил передзабійного огляду тварин і ветеринарно-санітарної експертизи м'яса та м'ясних продуктів.

Господарство, ферму, стадо вважають оздоровленими після вивезення всіх хворих тварин та отримання двох поспіль негативних результатів (з інтервалом 30–45 днів) серологічного дослідження худоби старше 6-місячного віку. У перший рік після оздоровлення серологічні дослідження проводять щоквартально, а надалі – згідно з вимогами Інструкції.

## ЛІМФОЦИТАРНИЙ ХОРИОМЕНІНГІТ

Лімфоцитарний хориоменінгіт (англ.: *Lymphocytic choriomeningitis*, *Humphreys disease of guinea-pigs*; фр.: *Pneumopathie des Cobayes*; абр. назва: *LCM*) – вірусна зоонозна інфекція, розвиток якої визначають імунопатологічні механізми; захворювання уражує переважно мишей, перебіг захворювання в них може гострим або повільним із персистуванням вірусу. У разі гострого перебігу хвороба характеризується ураженням центральної нервової системи, головним чином, мозкових оболонок і

судинних сплетінь; у разі повільного перебігу – розвитком гломеруло-нефриту й периваскулітів.

**Історична довідка.** Вірус лімфоцитарного хориоменінгіту було відкрито майже одночасно декількома групами дослідників. Armstrong і Lillie виділили вірус під час інтрацеребрального пасажування на мавпах інфекційного матеріалу від хворої людини, яка померла під час спалаху енцефаліту в Сан-Луїсі (Міссурі, США) в 1933 році. На підставі патолого-анатомічних змін, які спостерігали в мавп і мишей після інтрацеребрального зараження, ізолят назвали вірусом експериментального лімфоцитарного хориоменінгіту. Traub виявив вірус у колонії лабораторних мишей; Rivers і Scott виділили 2 ізоляти від людей із клінічними ознаками менінгіту. Як виявилось, ізоляти мали подібні біологічні характеристики; згодом була встановлена їхня антигенна ідентичність (Armstrong, Lillie, 1934; Rivers, Scott, 1935).

Велике клінічне обстеження 713 пацієнтів з енцефалітами, проведене в лікарнях у період 1953 – 1958 рр., показало наявність *LCM* у 8 % обстежених (Meyer et al., 1960).

У 1996 році Нобелівські премії були присуджені двом вченим (Peter Doherty and Rolf Zinkernagel), які використали вірус *LCM* як модель для вивчення імунних реакцій і диференційованих імунних реакцій за повільних інфекцій із персистенням вірусу.

Крім соціальних наслідків, у вигляді зараження й захворювання людей, економічні збитки зумовлюються можливістю занесення вірусу в розплідники лабораторних тварин: мишей, морських свинок, хом'яків, мавп. Останнє створює загрозу контамінації вірусом біологічних матеріалів і культур клітин, інфікування обслуговуючого персоналу тощо.

**Характеристика збудника.** Вірус належить до роду *Arenavirus*, родини *Arenaviridae*. Крім збудника *LCMV*, до роду аренавірусів належать віруси Ласса, комплекс Такарибе (Амагорі, Джунін, Латіно, Мачупо, Парана, Пичинде, Такарибе, Тамаямі), Мозамбiк, Флексал. Вірус РНК-вмісний (складається із двох сегментів), вкритий ліпидовмісною оболонкою. Частки вірусу округлі або поліморфні, діаметр їхньої становить 50–300 нм, але переважно має округлу форму й діаметр 110–130 нм.

Збудник зумовлює синтез комплементозв'язувальних і нейтралізуючих антитіл. У лабораторних умовах збудник культивують на фібробластах курячих ембріонів, у первинних і перещеплених культурах клітин нирок кролів, ембріонів людини і ВРХ, мавп, мишей, свиней. Вірус розмножується в курячих ембріонах під час зараження на хориоантотісні оболонки, у жовтковий мішок і алантоїсну порожнину. Заражені ембріони інкубують за температури 37 °С. Найбільш чутливі до вірусу 7–11-денні ембріони. Не всі заражені курячі ембріони гинуть. З мозку курчат, які виживають після інфікування ембріонів, вірус може бути виділений у перші дні життя.

Серед ізолятів вірусу спостерігається значна генетична мінливість.

Усі аренавіруси чутливі до впливу жиророзчинників і детергентів (ефір, хлороформ, дезоксихолат натрію). Вірус інактивується за 60 °C протягом 10–20 хв. Усі аренавіруси чутливі до ультрафіолетового світла, гамма-променів, фотодинамічної дії нейтрального червоного, інактивуються  $\beta$ -пропіолактоном у кінцевій концентрації 0,1–0,15 % (Bishop and Auperin, 1987; Amman et al., 2007; Emonet et al., 2007; Palacios et al., 2008; Albariño et al., 2010).

**Епізоотологічні відомості.** У спеціальній літературі є повідомлення про те, що інфекція трапляється на всіх континентах земної кулі, проте такі твердження не є обґрунтованими й не підкріплені доказами. Вірус виявляли в країнах Європи, Північної й Південної Америки, Австралії та Японії, але численні спроби виділити його від мишей або хворих людей у Південній Африці були безуспішними. Що стосується інших регіонів, то або інформація про виділення вірусу відсутня, або вона не достовірна. Вірус, наприклад, може бути розповсюджений в одних областях країни й відсутнім в інших. Так, у Німеччині вірусносієство виявлене серед мишей в північних і західних регіонах, тоді як на півдні країни вірус не виявляли.

Основним господарем *LCMV* є звичайна домашня миша, *Mus musculus*. Зараження в популяціях домашніх мишей може залежати від географічного становища, хоча, за оцінками фахівців, 5 % домашніх мишей на всій території США переносять *LCMV* і здатні передавати вірус протягом усього життя, не проявляючи жодних клінічних ознак захворювання (латентна інфекція з персистуванням вірусу). Інші види гризунів, такі як хом'яки, не є природними господарями, але можуть заражатися *LCMV* від диких мишей у заводчика, у зоомагазинах чи в домашніх умовах. Люди здебільшого заражаються *LCMV* від домашніх мишей, але також були повідомлення про інфікування від диких гризунів у домашніх умовах. Кілька серологічних досліджень, проведених у міських районах, показали, що поширеність антитіл до *LCMV* в людській популяції становить 2–5 %.

Провідним способом зараження людей є повітряно-крапельний, однак інфікування часто відбувається також і аліментарним шляхом. Не виключається можливість проникнення вірусу через ушкоджену шкіру. У природного господаря, тобто серед мишей, вірус розповсюджується вертикально (внутрішньоутробно), а після народження, головним чином, через інфіковане молоко, слину або сечу. Важливим шляхом розповсюдження інфекції всередині виду є статевий. Горизонтальний шлях розповсюдження – важливий механізм передачі інфекції від природного господаря до інших видів. У спеціальній літературі є повідомлення про виділення вірусу від членистоногих, однак їхня роль у розповсюдженні вірусу в природних умовах не доведена. Як уже зазначалось, основним джерелом збудника інфекції є латентно інфіковані миші (персистування вірусу). Ці тварини мають високу концентрацію

вірусу протягом життя в усіх органах, особливо в нирках і слинних залозах. Звідси, у зовнішнє середовище, миші-вірусоносії виділяють значну кількість вірусу зі слиною, виділеннями з носа й сечею. Відбувається зараження здорових мишей, які перебувають в інфікованому оточенні. У дорослих тварин розвивається гостра інфекція, і вони або гинуть, або одужують і звільняються від вірусу; в обох випадках епізоотичний ланцюг переривається. Однак, якщо відбувається інфікування новонароджених мишенят або вагітних самиць, за ланцюжком – внутрішньоутробне зараження плодів, то з'являються нові вірусоносії, адже більша частина мишей, інфікованих одразу після народження, а також усі миші, народжені від латентно-інфікованих самиць, як правило, досягають зрілого віку і є вірусоносіями. Тому через декілька років після появи в колонії хоча б однієї такої миші (самиці або самця), інфікованих вірусом, усі миші цієї групи можуть стати вірусоносіями.

Слід зауважити, що горизонтальна передача вірусу від латентно-інфікованих мишей до здорових у природних умовах реєструється нечасто. Як уже зазначалось, основним механізмом, який сприяє зберіганню вірусу в популяціях домашніх мишей, є внутрішньоутробне зараження. Якщо людина зі своєю господарською діяльністю втручається в середовище існування мишей, вірус може розповсюдитися від диких вірусоносій на лабораторних мишей.

Інфікування представників інших видів, включно з людиною, відбувається, головним чином, у разі контактів із мишами-вірусоносіями. Миші можуть проникати в колонії золотистих хом'яків, і, якщо серед таких мишей виявляються вірусоносії, легко відбувається інфікування хом'яків. В середині колонії хом'яків розповсюдження вірусу відбувається тим же шляхом, як і серед мишей. Однак на противагу вірусоносійству в мишей, хом'яки в решті решт звільняються від вірусу.

Легкість, з якою вірус циркулює в колоніях мишей і хом'яків, і поширення інфекції на інші види, пояснюється, ймовірно, високою концентрацією вірусу в екскретах цих тварин. Позитивні результати експериментального зараження мавп і морських свинок аерозолями дозволяють вважати ймовірним аерогенний шлях.

Отже, резервуаром вірусу в природі є сірі домашні миші. До вірусу чутливі багато видів лабораторних тварин: білі миші, морські свинки, сирійські хом'яки, щурі, мавпи. Латентно-інфіковані вірусом миші – провідне джерело збудника інфекції. Миші-вірусоносії інфікують як особин свого виду, так і інших тварин. С.Я. Гайдамович та ін. встановили значне вірусоносійство в лісових мишей і полівок. Відомо, що, крім мишей, золотисті хом'яки можуть бути джерелами збудника інфекції для інших видів тварин. Хом'яки нині починають перебирати на себе провідні позиції щодо джерел інфекції цього захворювання для людей.

Зараження *LCMV* відбувається після контакту із секретами й екскрементами гризунів (свіжа сеча, послід, слина), з чинниками передачі інфікованими цими рідинами (гніздові матеріали). Зараження здебільшого відбувається через пошкоджену шкіру, ніс, очі, рот, або через укуси зараженого гризуна. У спеціальній літературі відсутні повідомлення про передачу від людини до людини, за винятком вертикальної передачі від зараженої матері до плоду, і нечасто, унаслідок трансплантації органів (Palacios et al., 2008; Albariño et al., 2010; Childs J.E. et al., 2019).

**Патогенез.** Характер взаємодії вірусу лімфоцитарного хоріоменінгіту мишей залежить від віку тварин. Інфікування дорослих імунокомпетентних мишей призводить до розвитку гострої інфекції з наступною загибеллю або одужанням і елімінацією вірусу. На противагу зазначеному в мишей, заражених внутрішньоутробно, а також у значної частини мишей, інфікованих у перші дні життя, розвивається повільна інфекція. Вхідні ворота інфекції все-таки достеменно не відомі, але передбачають, що ними є ушкоджена шкіра і слизові оболонки. В експериментальних умовах після інтрацеребральної, інтравенозної й інтраперитонеальної інокуляції дорослим мишам вірус розмножується в селезінці, лімфатичних вузлах, тимусі, печінці, легенях, нирках, мозку, у клітинах лімфатичної грудної протоки. Вірус виявляють у макрофагах, лімфоцитах, включно з *T*- і *B*-клітинами, в епітеліальних клітинах і фібробластах. Комплементозв'язувальні антитіла виявляються із 6-го дня і протягом 2–3 тижнів вони досягають титрів 1 : 64–1 : 128. Титри цих антитіл залишаються без змін протягом декількох місяців. Нейтралізуючі антитіла з'являються пізніше. У разі повільного перебігу інфекції, іноді протягом усього життя, клінічно здорові миші містять вірус у значних концентраціях в усіх органах. Численні намагання виявити антитіла в сироватках мишей-вірусоносіїв протягом тривалого часу були безуспішними. На підставі цих спостережень вважали, що вірусоносійство пов'язано з імунологічною толерантністю до вірусу. Однак згодом було показано, що такі миші продукують імуноглобуліни. Антитіла в сироватці крові зв'язують антиген (вірус) і формують імунний комплекс, який депонується в ниркових гломерулах, артеріях і судинному сплетінні мозку. Отже, було зроблено висновок що в разі розвитку повільної інфекції лімфоцитарного хоріоменінгіту спостерігається поєднання імунологічної клітинної відповіді *B*-лімфоцитів і формування імунного комплексу антиген-антитіло-комплемент. Депонування імунного комплексу в органах призводить до прогресуючого розвитку гломерулонефриту й артеріїту в мишей-вірусоносіїв. Дослідження за гострого лімфоцитарного хоріоменінгіту показали появу цитотоксичних *T*-лімфоцитів, що пов'язується з елімінацією вірусу *in vivo*, у той час як за повільної інфекції ці клітини практично відсутні (Childs J.E. et al., 2019).

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання.** У мишей клінічний перебіг хвороби залежить від віку, шляхів зараження, штаму вірусу та інших чинників.

У дорослих імунокомпетентних мишей, хвороба може перебігати в церебральній і вісцеральній формах; повільна інфекція, або так звана «пізня хвороба», виявляється в мишей, інфікованих неонатально або внутрішньоутробно, і, нарешті, гострий перебіг хвороби виявляється в частини мишей, інфікованих у перші дні після народження.

Інтрацеребральне введення вірусу дорослим мишам, незалежно від використовуваного штаму вірусу, дози вірусу й лінії мишей, призводить до розвитку характерних клінічних ознак захворювання. Протягом перших днів після зараження миші залишаються клінічно здоровими, на 5–6 добу з'являються перші клінічні ознаки хвороби. У цей термін може відзначатися загибель окремих тварин. Хворі миші малорухливі, найжачені, шерсть брудна, скуйовджена, очі напівзакриті; стривожені, вони час від часу підстрибують і в шоковому стані падають на спину. Характерні клінічні ознаки спостерігаються в них у разі їхнього піднімання за хвіст: тремор голови, який часто переходить у серію клонічних судом, які закінчуються тонічними судомами задніх кінцівок. Судоми часто починаються спонтанно, як у хворих, так і в зовні здорових мишей. Як правило, миші або гинуть протягом 1–3 діб від початку захворювання, або одужують на 5–6 добу. Паралічів у жодному разі не спостерігають. Тренд залежності летальності від дози вірусу, введеного інтрацеребрально, має певну особливість: більший відсоток мишей гине після введення незначної дози вірусу. Після підшкірного зараження будь-яким штамом вірусу, як правило, розвивається інпаарантна інфекція, іноді спостерігається втрата маси тіла. Описано, що відомий штам «WE», після інтраперитонеального введення мишам, в одних ліній спричинював тяжку клінічну картину, а в мишей інших ліній – інпаарантну інфекцію.

Клінічні ознаки за вісцеральної форми хвороби виявляються на 6–7 добу після зараження. Миші стають млявими, шерсть скуйовджена, розвивається кон'юнктивіт, блефарит. Хворі тваринки часто забиваються в куток клітки. В окремих мишей розвивається асцит; ознаки ураження центральної нервової системи нечасті. Летальність може бути високою. Миші які виживають, одужують протягом декількох тижнів.

У разі повільної (латентної) форми перебігу захворювання миші тривалий час після народження залишаються клінічно здоровими, однак вірус у високій концентрації міститься в крові й паренхіматозних органах. Перші ознаки хвороби починають проявлятися у 9–12-місячному віці. У цих тварин згорблена поза, скуйовджена шерсть, вони втрачають масу тіла. Ці ознаки іноді супроводжується дегенеративними змінами очей і шкіри, часто виявляють білок у сечі, іноді асцит. Необхідно підкреслити, що такий тяжкий перебіг за цієї клінічної форми хвороби спостерігають не завжди. У багатьох випадках лише в разі ретельного обстеження виявляють такі порушення, як зміна поведінки, уповільнення росту, відставання в рості, скорочення терміну життя,



але, навіть, і ці ознаки можуть бути відсутніми. Миші можуть виглядати зовні здоровими, у них не виявляється відставання в рості й масі тіла, однак у гніздах від них нараховується значно менше мишенят.

У мишей, інфікованих у перші дні життя, інфекція може перебігати гостро. Спочатку мишенята не відрізняються від здорових, але вже на 2-му тижні проявляються ознаки хвороби, які швидко прогресують і призводять до смерті. Іноді відзначається повільне одужання, такі миші відстають у рості і виглядають більш слабкими.

Клінічні прояви обох описаних типів гострого перебігу хвороби в дорослих мишей, а також повільної інфекції в мишей-вірусоносців пов'язані з імунопатологічними реакціями. Не відомо, чи відіграють якусь роль ці реакції за гострої інфекції в новонароджених мишей. Як правило, гостра інфекція новонароджених не спостерігається серед потомства внутрішньоутробно заражених мишей (прояв феномену імунологічної толерантності, як одного із механізмів персистенції вірусу).

Усі штами вірусу патогенні для морських свинок. У морських свинок на 3–6 добу після зараження, виникає гарячка (температура тіла підвищується до 41,5 °С), тварина швидко втрачає масу тіла, розвивається слабкість, загальмованість або прострація, кон'юнктивіт, посилена саливація, утруднене дихання, незадовго до смерті (через 6–7 діб після початку хвороби) температура тіла знижується до нормального рівня.

У сирійських хом'яків, інфікованих інтрацеребрально або інтраперитонеально, як правило, інфекція перебігає приховано. Однак є окремі повідомлення про розвиток характерної клінічної картини в хом'яків після інтрацеребрального зараження. На 6–8 добу після зараження у тварин спостерігалось скуйовдження шерсті, порушення координації й довільні рухи, втрата маси тіла й загибель на 8–17 добу. У разі таких способів зараження в хом'яків розвиваються паралічі задніх кінцівок і летальність становить 10 %.

У кролів описана місцева шкірна запальна реакція на місці введення мозкової суспензії інфікованих вірусом мишей. Феномен нагадує вірусіндуковану шкірну реакцію в морських свинок і реакцію, що спостерігається в мишей у разі введення вірусу в плантарну поверхню лапок.

У мавп після інтрацеребрального зараження спостерігається втрата апетиту, схуднення, гарячка; висока температура тіла утримується протягом 3–10 діб і знижується незадовго до смерті. Клінічні ознаки ураження центральної нервової системи здебільшого відсутні, але іноді можуть спостерігатися паралічі й летаргія. У цереброспінальній рідині відзначається збільшення кількості клітин, переважно лімфоцитів. Після екстраневрального введення вірусу клінічний перебіг хвороби менш тяжкий. Летальність залежить від вірулентності використовуваного для зараження вірусу.

У людей *LCMV* здебільшого спричиняє неврологічне захворювання, проте в значній частині інфікованих проявляється латентна інфекція

(безсимптомний перебіг із персистенням вірусу) або легкі гарячкові захворювання з незначними клінічними проявами. Симптоми виникають переважно через 8–13 днів після зараження. Гарячка має дві фази підйому температури тіла. Ця початкова фаза, може тривати тиждень або більше, і починається з таких симптомів, як гарячка, нездужання, відсутність апетиту, біль у м'язах, головний біль, нудота та блювання.

Інші симптоми, такі як біль у горлі, кашель, біль у суглобах і грудях, біль у яєчниках і сім'яниках, біль у привушних (слинних залозах) проявляються нечасто. Через кілька днів після візуального одужання може наставати друга фаза хвороби. Симптоми у цьому разі вже проявляються у вигляді менінгіту (гарячка, головний біль, ригідність шиї тощо), енцефаліту (сонливість, сплутаність свідомості, порушення чутливості та / або рухові порушення у вигляді паралічу) або менінго-енцефаліту. Також відомо, що *LCMV* спричиняє гостру гідроцефалію, яка часто потребує хірургічного втручання для зняття підвищеного внутрішньочерепного тиску. Нечасто інфекція проявляється мієлітом (запалення спинного мозку) і проявляється такими симптомами, як м'язова слабкість, паралічі або рухові порушення. Нині *LCMV*-інфекцію ототожнюють із міокардитом (запалення серцевого м'язу).

Попередні спостереження показують, що пацієнти, у яких розвивається асептичний менінгіт або енцефаліт, здебільшого виживають. У людей не виявляють хронічних інфекцій, і після гострої фази хвороби вірус виводиться (елімінується) з організму. Однак, в разі ураження центральної нервової системи, зокрема енцефаліту, можливі тимчасові або постійні неврологічні порушення (глухота та артрит).

Захворювання у вагітних може нагадувати грип. Жінки, які заражаються *LCMV* під час вагітності, можуть передавати інфекцію плоду. Інфекція, яка виникає у першому триместрі, може призвести до смерті плода та припинення вагітності, проте у другому та третьому триместрах можуть розвиватися вроджені вади. Діти, заражені внутрішньоутробно, можуть мати багато серйозних й таких, що залишаються на все життя вроджених вад розвитку, включно з проблемами із зором, розумовою відсталістю, гідроцефалією, мікроцефалією, набряком плода і хоріоме-нінгітом. Молоді люди, які вижили після цього захворювання страждають від постійних наслідків (Ackermann et al., 1972; van den Pol, 2006; Bonthuis and Perlman, 2007; Kang and McGavern, 2008; Meritet et al., 2009).

*LCM* у людей переважно не є смертельним захворюванням. Загалом смертність становить менше 1 %.

Постійно є ризик зараження осіб будь-якого віку, які контактують із сечею, калом, слиною або кров'ю диких мишей. Якщо домашні миші або хом'яки походять із колоній, які були заражені *LCMV*, або якщо ці тварини заразилися від диких мишей, то вони будуть становити значну небезпеку для власника. Працівники лабораторій, які працюють із вірусом або за-

раженими тваринами, також піддаються ризику. Однак цей ризик можна звести до мінімуму, використовуючи лабораторних тварин з установ, які регулярно проводять тестування на цей вірус та дотримуються відповідних заходів біобезпеки (Farmer and Janeway, 1942; Biggar et al., 1975; Folk et al., 2011). Станом на 2018 рік ризик зараження людей *LCMV* серед осіб, які працювали в селекційних установах залишається значним. В одному з досліджень 32 % ( $N = 97$ ) робочих мали антитіла до *LCMV*, і *LCMV* було діагностовано в 4 людей (Knust et al., 2014). З більш як 1800 протестованих в ОТ-ПЛР мишей *LCMV*-інфекцію виявили у понад 20 %.

Нині підтвержена значна кількість смертельних випадків від *LCM* серед пацієнтів, які перенесли трансплантацію. Отже, донори органів стали новим джерелом збудника інфекції. Загалом у США, у 21 випадку пересадження інфікованих органів, 15 виявилися смертельними (Mathur et al., 2017).

**Патолого-анатомічні зміни** незначно варіюють залежно від штаму вірусу й лінії мишей, у цьому разі можуть превалювати проліферативні процеси або цитоліз. На 3-ю добу після інтрацеребрального зараження дорослих мишей спостерігається легка запальна інфільтрація м'яких мозкових оболонок, яка буває представлена мононуклеарними клітинами, здебільшого лімфоцитами на різних стадіях бласттрансформації. Інфільтрація швидко наростає, досягаючи максимуму до 6–9-ї доби; вона особливо інтенсивна в павутинній оболонці мозку й судинному сплетінні шлуночків.

У разі електронно-мікроскопічного дослідження виявляють цитоплазматичні включення й некроз клітин епітелію судинного сплетення і, меншою мірою клітин м'яких мозкових оболонок. Лімфоцитарні інфільтрати проникають у простори Вірхова-Робена, але ознаки енцефаліту відсутні. У разі екстраневрального введення інюкуляту зміни в мозок спостерігаються не завжди, адже проникненню інфекції в мозок перешкоджає гематоенцефалітний бар'єр. На противагу цьому, під час внутрішньомозкового введення матеріалу спостерігаються зміни у внутрішніх паренхіматозних органах, приблизно настільки ж інтенсивні, що й за внутрішньовенного зараження. Зміни у внутрішніх органах варіюють значною мірою залежно від штаму вірусу й лінії мишей. Останні можуть обмежуватися проліферацією лімфоїдних клітин і активацією макрофагів селезінки й лімфатичних вузлів, що, ймовірно, пов'язано з імунологічною реакцією на вірусний антиген. В інших випадках виявляється запальна реакція в усіх органах, але найбільш яскраво вона буває виражена в печінці й лімфоїдних утвореннях. На 5–6 добу після інфікування відзначається лобулярний гепатит із дисемінованим некрозом еозинофілних клітин. У перипортальних областях печінки формуються інфільтрати, які складаються з трансформованих лімфоцитів (лімфобластів), моноцитів, активованих клітин Купфера, активованого ендотелію синусових капілярів печінки і, нечасто, поліморфноядерних клітин і мегакаріоцитів. На 7 добу від початку інфекції глікоген зникає з гепатоцитів, роз-

вивається жирова дистрофія. У зв'язку з тим, що для інфекції, спричиненої цим вірусом характерні патологічні імунні реакції, особливий інтерес становлять зміни, які спостерігаються в лімфоїдних органах: деструкція лімфоцитів і клітин системи мононуклеарних фагоцитів, проліферація лімфоцитів і фібриноїдний некроз ретикулярних клітин і макрофагів. У селезінці й лімфовузлах лімфоцитоліз виявляють уже на 3 добу після інфікування. На початку інфекції більш ураженими були Т-клітини порівняно з В-клітинами, приблизно з 4 доби картина змінювалася.

Паралельно з цитолізом відбувається проліферація інших лімфоїдних клітин. На 4–5 добу активувалися макрофаги. У цей же період починали з'являтися невеликі локуси фібриноїдного некрозу. Лімфоцитоліз і лімфобластна проліферація досягали максимуму до 4–5 доби, тоді як фібриноїдний некроз прогресував до 6 доби. У тимусі зміни вперше спостерігали на 6 добу; вони характеризувалися масивними некрозами кортикальних тимоцитів. У разі повільної інфекції в мишей, інфікованих неонатально або конгенітально, спостерігалися патологоморфологічні зміни, характерні для хвороб імунних комплексів. Найбільш тяжкі ураження локалізувалися в гломерулах нирок і судинному сплетінні мозку. У патологічний процес втягаються також синовіальні оболонки, стінки кровоносних судин і шкіра на кордоні дерми й епідермісу.

У морських свинок патологічні зміни здебільшого подібні до таких у мишей, але розрізняються ступенем вираженості. Часто спостерігаються помірний менінгіт і запальні зміни в судинному сплетінні мозку. У мозку, як правило, зміни відсутні. З інших органів найбільш часто уражаються легені, де виявляють численні ущільнені осередки. У селезінці й лімфатичних вузлах виявляють гіперплазію фолікулів, в пупьлі селезінки на ранніх стадіях – поліморфноядерну інфільтрацію, а згодом – ретикулоендотеліоз і інфільтрацію лімфоїдними клітинами. В інфікованих хом'яків під час гістологічного дослідження виявляють картину лімфоцитарного хориоменінгіту, в мозку зміни здебільшого відсутні, іноді спостерігаються окремі осередки інфільтрації навколо судин і фокуси клітинного гліозу. У легенях часто виявляють застійні явища, серозну ексудацію, інтерстиціальний набряк, геморагії й периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію; в окремих тварин – пієлонефрити й цистити, іноді геморагічні. У частини мавп зміни в печінці визначалися у вигляді коагуляційного або фібринозно-геморагічного некрозу. У селезінці, лімфатичних вузлах і кістковому мозку зазвичай виявляється гіперплазія; в нирках, матці, фалопієвих трубах, серці, слизовій оболонці, трахеї, і, нечасто, у слизовій оболонці стравоходу, у підшлунковій залозі, надниркових залозах, тестикулах, яєчниках, скелетній мускулатурі виявляють фокальну інтерстиціальну або периваскулярну лімфоїдну інфільтрацію (Kang and McGavern, 2008; Meritet et al., 2009).

**Діагностика.** Слід враховувати, що під час першої фази захворювання найбільш поширеними порушеннями, які можна виявити ла-

бораторними методами є низький рівень лейкоцитів (лейкопенія) та низький рівень тромбоцитів (тромбоцитопенія). Печінкові ферменти в сироватці крові також можуть бути незначно підвищеними. Після виникнення неврологічного захворювання, під час другої фази хвороби переважно виявляється підвищення рівнів білка й кількості лейкоцитів, або зниження рівнів глюкози в спинномозковій рідині.

Лабораторна діагностика, як правило, проводиться шляхом виявлення антитіл у сироватці крові (РН, РЗК, РІФ, ІФА).

У разі виявлення значних кількостей *IgM*, мову ведуть про нещодавню або наявну інфекцію. *IgG* характеризують інфекцію, що вже триває деякий час. Діагноз на це захворювання вважається встановленим у разі чотириразового збільшення титру антитіл *IgG* між двома відборами проб. Виявлені в спинномозковій рідині титри антитіл до *LCMV* є завжди низькими, проте в разі підозри захворювання, навіть низький титр антитіл до *LCMV* допомагає в діагностиці (Sukthana, 2006).

Вірус і його білки можна виявити за допомогою ПЛР у реальному часі або модифікацій цієї реакції (Fischer et al., 2006; Becker et al., 2007; Takimoto et al., 2008; Knust et al., 2011).

**Імунітет і специфічна профілактика.** Імунітет у мишей інфікованих ліній, найшвидше зумовлюється персистенням вірусу й формуванням латентної інфекції в мишенят-сисунів і активним імунітетом дорослих. Елімінація вірусу в організмі латентно інфікованих тварин (вірусососіїв) пов'язана з Т-клітинами. Морських свинок вдалося імунізувати вірусом, який отримували послідовними інтрацеребральними пасажами на мишах. Вакцинація новонароджених мишей ДНК-вакциною спричиняє розвиток клітинних і гуморальних імунних реакцій, і зберігається більшу частину життя мишей. Уперше було продемонстровано появу вірусоспецифічних клітин  $CD_8^+$ , індукованих ДНК-вакциною. За декількома параметрами (продукція цитокінів, вміст інтерферону, розвиток літичної активності) вони зовсім не відрізнялися від клітин пам'яті  $CD_8^+$ , індукованих живою вірусною вакциною. У гуморальній відповіді після звичайної вакцинації домівали *IgG2a*, а після ДНК-вакцинації новонароджених і дорослих мишей рівень *IgG2a* і *IgG1* був на одному рівні. Останнє показує, що одноразова ДНК-вакцинація протягом декількох годин або днів після народження забезпечує тривалу відповідь Т-клітин  $CD_8^+$  і В-клітин, і тварина не потребує наступної імунізації.

Комерційні специфічні засоби профілактики лімфоцитарного хориоменінгіту не розроблені (Bonthius and Perlman, 2007; Kang and McGavern, 2008; Meritet et al., 2009).

**Профілактика та заходи боротьби.** Основні профілактичні заходи щодо цієї інфекції ґрунтуються на проведенні дератизації та захисту приміщень, для утримання лабораторних тварин, від проникнення будинкових мишей. Потрібно ущільнювати отвори, закривати шпарини

або нори гризунів сталевую ватою, металевими решітками або пробками. Потрібно відловлювати щурів та мишей, використовуючи пастки. Очищають джерела харчування гризунів та місця гніздування, вживають заходи біобезпеки й захисту під час очищення заражених гризунами ділянок. Використовують перехресну вентиляцію під час входу в раніше невентильовану закриту кімнату чи житло до прибирання.

Зараженню *LCMV* можна запобігти, уникаючи контакту з дикими мишами та вживаючи запобіжних заходів під час поводження з домашніми гризунами (тобто мишами, хом'яками або морськими свинками).

Нечасто домашні тварини-гризуни можуть заражатися *LCMV* від диких гризунів. Заводчики, зоомагазини та власники домашніх тварин повинні вживати заходів для запобігання зараженню від диких гризунів. Домашні тваринки-гризуни не повинні контактувати з дикими гризунами. Якщо у квартирі в людини є домашні тварини-гризуни, вони повинні мити руки водою з милом (або обробляти безводним спиртом, коли мило недоступне, а руки мало забруднені), після контакту з гризунами, їхніми клітками та реманентом.

Під час догляду за гризунами одягають рукавички з гуми, латексу, вінілу або нітрилу. Не піднімають пил пиლოსосом, підмітанням чи будь-якими іншими маніпуляціями. Ретельно обробляють забруднені ділянки різними дезінфікуючими засобами (розчин гіпохлориту, хлорного вапна тощо). У разі виявлення загиблих гризунів, їх обробляють дезінфікуючим засобом, а потім запаковують у подвійні пакети, разом з усім навколишнім сміттям і матеріалами та викидають мішок у відповідну систему видалення відходів.

## НОРОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Норовірусна інфекція – зоонозна, переважно латентна інфекція інфекція свиней, бугаїв, овець, собак, багатьох видів котячих і мишо-подібних гризунів, яка за певних умов характеризується спалахами гострого гастроентериту.

**Історична довідка.** Про норовірусну інфекцію й норовірус (*NoV*) уперше було повідомлено як про збудник гастроентериту в 1972 р., коли в студентів та співробітників початкової школи розташованої в м. Норуолку, Огайо, США, виявили блювання й діарею (Atmar, Estes, 2001). Згодом було доведено, що інфікування людей норовірусами (*NoV*) пов'язане зі спалахами гострого гастроентериту (Karst et al., 2015). Нині *NoV* вважається головною причиною спалахів гастроентериту й тяжких діарей у дітей у всьому світі, включно із водними та харчовими спалахами (Patel et al., 2009; Karst et al., 2014). *NoV* виділено з організму свиней, бугаїв, овець, собак, багатьох видів котячих і мишо-подібних гризунів. Патогенна роль

*NoV* та його вплив на здоров'я тварин до кінця не зрозумілі. Епідеміологічні й вірусологічні дослідження дозволили виявити *NoV* здебільшого в безсимптомних тварин-господарів у всьому світі (Van der Poel et al., 2000; Keum et al., 2009; L'Homme et al., 2009). Однак є дослідження, які пов'язують інфікування *NoV* із захворюваннями тварин, особливо з ентеритами, у собачих (Martella et al., 2008), котячих (Martella et al., 2007), свиней (Shen et al., 2012) і великої рогатої худоби (Otto et al., 2011).

**Характеристика збудника.** Збудник належить до родини *Caliciviridae* роду *Norovirus*. Вірус *Norwalk*, раніше названий *Norovirus (NoV)*, є єдиним репрезентативним видом роду *Norovirus*. Це дрібний вірус з ікосаедричним капсидом, діаметром 27–40 нм. Плаваюча щільність часток вірусу дорівнює 1,33–1,41 г/см<sup>3</sup> у градієнті хлориду цезію (Karikian et al., 1973). *NoV* у своєму геномі має лінійну одноланцюгову позитивну РНК.

$VP_1$  є основним капсидним білком,  $VP_2$  незначний структурний білок, який відповідає за упаковку генома вірусу.  $VP_1$  функціонально розділений на оболонки (S) і домени виступу (P) (Jiang et al., 1993). Білок *NoVs* класифікують на шість генотипів (GI–GVI). Нині виділяють ще й сьому генотипу (GVII) (Vinje, 2015). Генотипи були додатково поділені на більш як 30 генотипів. Людські штами *NoV* переважно представлені в GI, GII і GIV. Здебільшого виявляють і класифікують людський *NoV* GII. Генотип GII.4 було виявлено під час значних спалахів (Karst et al., 2015). На відміну від людських *NoV*, тваринні *NoVs* є менш генетично мінливими. Наприклад, собачий *NoV* класифікують як GIV і GVI, тоді як котячий *NoV* – як GIV (Martella et al., 2008; Pinto et al., 2012). Мишачі штами *NoV* належать до GV (Zheng et al., 2006; McFadden et al., 2011).

Виділені бичачі й овечі *NoV* знаходяться в генотипі GIII. Молекулярні характеристики бичачого геному *NoV* показали, що існують два різні бичачі генотипи *NoV* у межах GIII генотипу. Прототипи назвали агентом *Jena (Bo/Jena/80/DE)* для генотипу 1 і агента *Newbury-2 (Bo/Newbury2/76/UK)* для генотипу 2 (Di Martino et al., 2014). Свинячі штами *NoV* класифікуються як GII і є дуже близькими до найбільш поширених ізолятів *NoV* людини. Виявлені до цього часу норовірусні свинячі штами *NoV* GII розподілені на три генотипи GII.11, -18 і -19, тоді як людський *NoV* GII класифікується на інші чітко визначені генотипи (Zheng et al., 2006). Генетична близькість штамів норовірусів свиней і людей, навіть, підняла питання можливості резервування (персистування) цих вірусів в організмі свиней (Wang et al., 2005).

Інактивація вірусу за 56 °C відбувається за експозиції 30 хв. або вище (Duizer et al., 2004; Nims, Plavsic, 2013). Збудник доволі швидко інактивується ультрафіолетовими променями. Розчин етанолу або гіпохлориту інактивує збудник протягом короткого періоду часу (1–10 хв.) (Duizer et al., 2004).

**Епізоотологічні відомості.** Передача *NoV* відбувається переважно фекально-оральним (аліментарним) шляхом і в людей, й у тварин. За окремих вірусних захворювань кількість вірусу для зараження має бути значною, проте для *NoV* не потрібні високі інфекційні дози, для заражен-



ня достатньо 10–100 віріонів (Atmar, Estes, 2006). Крім того, було показано що *NoV* протягом тривалого часу виживав у суспензіях біологічних матеріалів у навколишньому середовищі, а відповідно чинниками передачі інфекції може бути вода і предмети догляду за тваринами, на яких може зберігатися вірус (Duizer et al., 2004). Зараження через дихальні шляхи також вважається природним. Адже передача *NoV* шляхом інгаляції аерозольних часток із блювоти реалізувалася в експериментальних умовах (Atmar, Estes, 2006). Вважається що зараження в людей *NoV* відбувається через воду, головним чином, разом з іншими вірусними патогенами, такими як вірус гепатиту А, вірус гепатиту Е, аденовірус, астровірус, ентеровірус і ротавірус (Gibson, 2014). Спалахи норовірусної інфекції людини були пов'язані з забрудненою питною водою в різних країнах (Duizer et al., 2004). В одному з досліджень було виявлено значну контамінацію людськими ентеральними вірусами індивідуальних та муніципальних свердловин. Останнє показало, що підземні води можуть бути забруднені патогенами, у тому числі норовірусом, і що системи водопостачання підземних вод можуть становити ризики захворювання тварин і людей, особливо захворювань, які передаються через воду (Gibson, 2014). Зараженню цими вірусами сприяє забруднення води і продуктів фекаліями, а також безпосередній індивідуальний контакт із носіями збудника. Овочі і фрукти можуть забруднюватися під час поливу їх водою контамінованою норовірусом. Контамінуватися можуть устриці або інші продукти переробки, бутерброди й салати під час їхнього приготування інфікованими людьми. Високі показники вторинних спалахів (понад 30 %) серед людей, які мали контакти з інфікованими особами призводять до збільшення кількості спалахів у місцях значного скупчення (Atmar R.L., Estes M.K., 2006). Небезпечним також є те що вірус доволі стійкий у навколишньому середовищі, а також достатньо стійкий до деяких дезінфікуючих речовин (Kotwal, Cannon, 2014).

У хворих тварин, у яких проявляються симптоми захворювання, виділення вірусу з організму відбувається незадовго до появи або відразу після появи перших клінічних ознак захворювання (Scipioni et al., 2008). Особини із латентною асимптоматичною інфекцією також виділяють вірус у навколишнє середовище. Період виділення вірусу може становити від 5 до 60 днів. Дослідники говорять, що мова найшвидше йде за персистування вірусу в інфікованих і сприйнятливих господарів, що й підтримує циркуляцію цього збудника в популяціях людей і тварин (Mathijs et al., 2012).

Мишачий норовірус є одним із найбільш поширених патогенів у мишачих і спричинює в них системні інфекції та летальні наслідки, особливо в лінії із генетичною імуносупресією (Karst et al., 2003). Однак, і в мишей також були виділені штами норовірусу, які спричинювали латентну інфекцію (Hsu et al., 2005; Wobus et al., 2006). Оскільки мишачий *NoV* є єдиним норовірусом, який реплікується в культурі клітин, він

вважається відмінною моделлю для розуміння основних механізмів реплікації норовірусу *in vitro* та *in vivo* (Wobus et al., 2006).

У 2007 році вперше було виявлено, що собаки сприйнятливі до *NoV* (Martella et al., 2008). Згодом серологічні та молекулярні дослідження показали, що собачий норовірус є доволі поширеним у країнах Європи (Ntafis et al., 2010; Caddy et al., 2013; Mesquita et al., 2014) та Азії (Tse et al., 2012; Soma et al., 2015). *Norovirus* також був виділений із кишечника котів в Італії (Martella et al., 2007), Японії (Soma et al., 2015; Takano et al., 2015), США (Pinto et al., 2012), Бразилії (Castro et al. 2015). Хоча собачі та котячі норовіруси, ймовірно, поширені в усьому світі, їхнє патогенне значення потребує подальшого вивчення.

Епідеміологічні дослідження показали, що тваринні норовіруси розповсюджені в усьому світі. Ентеропатогенні каліцивіруси, морфологічно схожі на людський *NoV*, були виділені від телят із діареєю в Сполученому Королівстві й Німеччині відповідно в 1978 та 1980 роках (Woode, Bridger, 1978; Гюнтер, Отто, 1987), і згодом були класифіковані за молекулярними показниками як бичачі норовіруси (Liu et al. 1999). З того часу бичачий *NoV* виявляють як під час діареї, так і за її відсутності із фекалій великої рогатої худоби різного господарського напрямку.

Свинячий *NoV* було вперше виділено в Японії, де вірусну РНК отримано з вмісту сліпої кишки клінічно здорових свиней (Sugieda et al., 1998). Згодом повідомлено про свинячий *NoV*, виділений із фекалій свиней із діареєю й без її прояву, у країнах Європи, Азії, Океанії та Америки.

В обох видів тварин, і великої рогатої худоби, і свиней, норовірусні інфекції пов'язані з іншими ентеральними вірусами (ротавірусом, коронавірусом, збудником вірусної діареї ВРХ (Park et al., 2007), цирковірусом (Shen et al., 2012), іншими каліцивірусами (Hassine-Zaafraane et al., 2012).

Нині є обмежені епідеміологічні відомості щодо норовірусної інфекції в овець. У 2007 році на території Нової Зеландії проведено серйозне дослідження цих тварин на носійство норовірусу. Серопозитивність до збудника була виявлена, проте, у жодному разі носійство не супроводжувалося типовими клінічними ознаками. Інше ґрунтовне дослідження було проведено в Бельгії того ж року; однак в овець не було виявлено вірусносійства (Mathijs et al., 2012).

Норовірусна інфекція характеризується проявом сезонності. Інфекція проявляється в різну пору року, взимку здебільшого відбувається домінування спалахів в усіх видів тварин (Hassine-Zaafraane et al., 2012; Ahmed et al., 2013; Silva et al., 2015).

**Зоонозний характер інфекції.** Занепокоєння спричинює можливість передачі *NoV*-інфекції від тварин до людей і навпаки (перехресне передавання). Дослідження проведені із застосуванням молекулярних методів діагностики показали більш тісний генетичний зв'язок норовірусів людини і тварин і можливість утворення рекомбінантних штамів *NoV* у різних господарів (Коортманс, 2008). Серологічними дослідженнями були виявлені

ні антитіла до тваринних *NoV* у людей, причому як у представників звичайних професій, так і у ветеринарів (Widdowson et al., 2005; Menon et al., 2013), а також антитіла до людського *NoV* у свиней (Farkas et al., 2005). Молекулярні дослідження також дозволили виявити присутність людських штамів *NoV* у великої рогатої худоби і свиней (Mattison et al., 2007). Крім того, експериментальне зараження гнотобіотичних телят і поросят людськими *NoV* показало реплікацію вірусу й сероконверсію (Cheetham et al., 2006; Souza et al., 2008). Хоча зоонотична передача ймовірна, ця гіпотеза не доведена. Можливим поясненням виявлення антитіл до людських *NoVs* у тварин може бути наявність перехресно-реактивних епітопів між різними штамми *NoV* людини і великої рогатої худоби (Scipioni et al., 2008).

Вважається, що норовіруси є видоспецифічними патогенами (Karst et al. 2015), і необхідні подальші дослідження, щоби повністю зрозуміти роль тварин як резервуарів людських норовірусів.

**Патогенез.** Попередні дослідження з людськими *NoV*, проведеними в добровольців, показали, що клітинами-мішенями для реплікації вірусу здебільшого є ентероцити проксимальної частини кишечника, як наслідок порушується всмоктувальна функція й виникає діарея. Хоча клітини епітелію кишечника залишаються неушкодженими, виявляють різні специфічні гістопатологічні ураження в тонкій кишці, помічають атрофію кишкових ворсинок, гіперплазію крипт, вакуолізацію й мононуклеарні запальні інфільтрати в них. Малабсорбція пов'язана з укороченням мікрроворсинок і зменшенням активності ферментів, і часто спостерігається за гострого перебігу захворювання (Karst et al., 2015).

**Клінічні ознаки.** Інфекція *NoV* може бути маніфестною (вираженою) або безсимптомною. Однак нині патогенез норовірусної інфекції в людей і тварин повністю не з'ясований.

Інкубаційний період після потрапляння *NoV* до організму є коротким, і триває 24–48 год. Симптоми інфекції представлені гострим ентеритом із негеморагічною діареєю, блюваннями (характерний ознака під час спалахів), нудота, анорексія, біль у ділянці черева та незначна гарячка. Однак безсимптомна інфекція й вірусоносійство спостерігаються в третини популяції (навіть за експериментального зараження).

Захворювання короткочасне (12–60 год.) і воно є самообмежувальним. Проте у тварин із різними імуносупресивними станами виникають хронічні діареї й вони виділяють віруси протягом декількох місяців або років (Karst et al., 2015).

Бичачий *NoV* був виявлений у фекаліях тварин під час діареї, і, навіть, за її відсутності. У новонароджених телят, яким були задані орально бичачі *NoV* GIII.1 (*Jena* агент) спричинили тяжку діарею за дуже короткого інкубаційного періоду (Otto et al., 2011).

Експериментальне інфікування (згодовування) телятам бичачого *NoV* GIII.2 (*Newbury* Агент-2) призвело до виникнення діареї в останніх

через 3–4 дні. Крім того, під час повторного зараження реєстрували легке нездужання, проте, розладів травлення не спостерігали (Jor et al., 2010). Зазначене та інші експериментальні дослідження з норовірусами великої рогатої худоби показали, що в інфікованих телят проявлявся знижений апетит на четверту і п'яту добу, негеморагічний ентерит, легка до помірної діарея, транзиторна анорексія та / або малабсорбція ксилози; незначні розлади або їхня відсутність спостерігалися в частини телят 1–8-денного віку. Ректальна температура становила 37–40 °С, частота пульсу та дихання зберігалися в межах норми (Jor et al. 2010; Otto et al., 2011). Інфікування обома бичачими генотипами *NoV* призводило до атрофії ворсинок і гіперплазії крипт у проксимальному відділі тонкої кишки (Hall et al., 1984; Otto et al., 2011). Інші кишкові вірусні патогени, такі як бичачий ротавірус і торовірус, інфікують передусім кінчики й основу ворсинок. Проте експериментальне дослідження проведене з бичачим *NoV* GIII.1 показало, що цей вірус заражає всі ентероабсорбційні клітини. У великої рогатої худоби *NoV* GIII.1 спричиняє сильну атрофію ворсин і втрату зрілих ентероцитів. Дослідники навіть припускали, що саме завдяки цьому факту обмежувалася тривалість інфекції (через зменшення кількості чутливих до вірусної інфекції клітин) (Otto et al., 2011). Під час іншого експериментального дослідження великої рогатої худоби з *NoV* GIII.2, телята виділяли *NoV* із фекаліями протягом щонайменше 30 днів після зараження, незалежно від консистенції фекалій (діарея або її відсутність) і тривалості клінічних ознак (Jor et al., 2010; Jung et al., 2014). Діарею і тривале виділення вірусу *NoV* GIII.2 з фекаліями спостерігали навіть у телят, у яких не виявляли значних гістологічних змін у кишечнику, включно з некрозами епітелію кишечника, атрофією ворсинок, або іншими запальними ураженнями (Jung et al., 2014).

Під час експериментального зараження поросят *NoV*, у тварин діарея здебільшого була відсутня, в окремих тварин вона зберігалася протягом 2–6 днів. Під час гістологічного дослідження в поросят виявляли помірну атрофію ворсинок і легке до помірного мультифокальне злиття ворсинок у тонкому кишечнику (Shen et al., 2012). До цього дослідження проводилося експериментальне зараження поросят штамом *NoV* GI.4 людини. Інкубаційний період становив 24–48 год.; діарея була м'якою й самообмежуваною, тривала протягом 1–3 днів. Крім того, показано, що виділення вірусу з організму заражених тварин було короткочасним (від 1 до 4 днів). Вірусний антиген виявлявся в цитоплазмі клітин кишечника. Гістопатологічні ураження були представлені мультифокальною атрофією кишкових ворсинок та ентероцитів, набряками дванадцятипалої кишки. Іншим відкриттям цього дослідження було збільшення інтенсивності апоптозу ентероцитів (Cheetham et al., 2006).

Реплікація *NoV* може не обмежуватися лише ентероцитами. Але єдиним норовірусом, з яким можна працювати *in vitro*, є мишачий *NoV*.

Цей вірус можна культивувати в макрофагах і дендритних клітинах, отриманих із культур клітин кісткового мозку, клітинних лініях мишачих макрофагів (*RAW264.7*) (Wobus et al., 2004). Після інфікування *NoV-1* лінії мишей дефіцитних щодо рекомбінаційної активації гена 2 (*RAG2*) і сигнального перетворювача й активатора генів транскрипції 1 (*STAT-1*), *RAG2 / STAT-1*, було показано тропізм до гемопоетичних клітин (макрофагів і дендритних клітин) і розвивалося системне захворювання. Клінічні ознаки включали пневмонію, гепатит, енцефаліт і васкуліт у мозкових капілярах під час серійного пасажування вірусу (Karst et al., 2003; Wobus et al., 2006; Scipioni et al., 2008).

**Діагностика** ґрунтується на виявленні інтактних вірусних частинок за допомогою електронної мікроскопії (ЕМ) і вірусної РНК із застосуванням *RT-PCR*. Нині розробляються інші методики для виявлення та кількісної оцінки РНК *NoV* за допомогою кількісної *RT-PCR* (*RT-qPCR*). Методика напрацьовувалася для діагностики цього захворювання в людини (Vinje, 2015), свиней (Machnowska et al., 2014), та великої рогатої худоби (Jor et al., 2010; Yilmaz et al., 2011).

Повідомлялося про можливість застосування *ELISA* (як для виявлення вірусних антигенів, так і антитіл) (Wang et al., 2007; Mauroy et al., 2009). Розроблені також методи ДНК-гібридизації (Wang et al., 2006; Scheuer et al., 2013) та імуногістохімічні методи (Otto et al., 2011).

Найкращим матеріалом для виділення норовірусів є фекалії або блювотні маси (Vinje 2015).

**Лікування.** Тварини з норовірусною інфекцією, зазвичай мають легку до середньої тяжкості негеморагічну діарею. Виділення норовірусу з фекаліями можливе після закінчення діареї, навіть у тварин які виглядають цілком здоровими. У цьому відношенні працівники ветеринарної медицини мають якомога швидше відділити хворих тварин від загального стада й розпочати їхнє інтенсивне лікування. Застосування внутрішньовенно розчинів електролітів є найкращим методом лікування. Уже через добу після початку інтенсивної терапії загальний стан хворих тварин значно покращується. Лікування електролітними розчинами може з успіхом використовуватися в телят і поросят. Поросятам такі розчини можна випоювати. У разі реєстрації тяжкої діареї застосовують антибіотики широкого спектру дії. Материнські антитіла молозива й молока обмежують інфекцію й пошкодження в кишечнику поросят. Навіть якщо не вдається запобігти інфекції, тяжкість і тривалість діареї незначні (Otto et al., 2011).

**Специфічна профілактика.** Вакцини для профілактики норовірусної інфекції свиней і великої рогатої худоби не розроблені.

**Профілактика.** Профілактичні заходи для запобігання захворюванню є загальноживаними. Своєчасно видаляють фекалії, проводять санітарні дні, постійно проводять заправку дезбар'єрів тощо. У господарстві мають використовуватися заходи щодо управління водними ре-

сурсами (контроль якості води для напування). Має бути налагоджене хлорування води тощо.

У господарствах має забезпечуватися повне знезараження гною від тварин. Використання перегною для ґрунту має відбуватися лише після повного знезараження.

## ПРИКОРДОННА ХВОРОБА ОВЕЦЬ

Прикордонна хвороба овець (англ.: *Border disease*) – повільна інфекція овець, яка характеризується зміною волосяного покриву ембріонів овець і новонароджених ягнят, наявністю в них знебарвлених або пігментованих пучків шерсті, м'язовим тремором, патологією мієлогенезу.

**Історична довідка.** Уперше прикордонну хворобу овець зареєстрували в 1953 р. в Новій Зеландії. Hughes et al. (1959) описали це захворювання на кордонах регіонів Великобританії. Як виявилось, хворобу реєстрували на той час у деяких європейських і азіатських країнах та в Японії (Arnal et al., 2004; Krametter-Froetscher et al., 2007; Dubois et al., 2008; Oguzoglu et al., 2009; Giangaspero et al., 2011). Захворювання вражало диких і свійських жуйних (Marco et al., 2009; Martin et al., 2011; Fernandez-Sirera et al., 2011; Kautto et al., 2012; Becher et al., 1997).

Нині прикордонна хвороба овець зареєстрована в країнах Європи, Північній Америці й Австралії. Повідомляли про хворобу країни Північної Африки та Ізраїль. Рівень серопозитивності в стадах овець становить 5–50%. Економічні втрати від хвороби значні через високу захворюваність молодняку овець (понад 30 %), та летальність у ягнят у віці до 2 днів (30–70 %).

**Характеристика збудника.** Збудник (*BDV*) належить до роду *Pestivirus*, родини *Flaviviridae*, до якої входять збудник вірусної діареї (*BVDV*), один з убіквітарних збудників у великої рогатої худоби, та вірус класичної чуми свиней (*CSFV*), який є одним з економічно значущих патогенів у свиней (Thiel et al., 2005). Вірус оболонковий, діаметр віріонів – 25–120 нм.

Пестівіруси можуть передаватися між видами тварин (велика рогата худоба, вівці, свині), оскільки ці віруси є антигенно пов'язані. Очевидно, що і *BVDV* (вірусна діарея ВРХ), як *BDV*, здатні заразити дрібних жуйних тварин (Carlsson, 1991), тоді як *BDV* також може заразити велику рогату худобу (Cranwell et al., 2007) та свиней (Oguzoglu et al., 2001; Oguzoglu, 2002; Schirrmeyer et al., 1999; Rasmussen et al., 2010). На фермах де відбувається змішане утримання худоби (велика рогата худоба / вівці; вівці / свині) така передача реалізується. Тому збудники роду *Pestivirus* в стадах повинні бути ідентифіковані із використанням диференційно-діагностичних методів (*OIE*, 2009).

За сучасними відомостями *BDV* спричинюють сім філогенетичних груп вірусів (Becher et al., 2003; Arnal et al., 2004; Thabti et al., 2005; Dubois

et al., 2008; Oguzoglu et al., 2009; Giammarioli et al., 2011). Нові пестивірусні групи овечих вірусів вказують на їхнє різне географічне походження (Thabti et al., 2005). *BDV1* – це старий класифікований ізолят що зумовлював це захворювання (Becher et al., 2003); *BDV2* – пестивірус, виділений від оленів, зубрів та овець (Becher et al., 2003); *BDV3* – отриманий від свиней (Becher et al., 2003); *BDV4* – отримані від піренейської сарни (Arnal et al., 2004); *BDV5* і *BDV6* – виділені від овець у Франції (Dubois et al., 2008); *BDV7* – виділені в Туреччині від овець і кіз незалежно, у декількох отарах (Oguzoglu et al., 2009), та в Італії від овець і кіз, також незалежно в декількох отарах (Giammarioli et al., 2011); Туніський вірус – виділений від овець у цій країні (Туніс) (Thabti et al., 2005).

В умовах лабораторії вірус культивується на первинних і перещеплюваних культурах жуйних тварин. ЦПД на культурі не спричиняє.

В організмі інфікованих тварин утворюються вірусонейтралізуючі, преципітувальні та комплементозв'язувальні антитіла.

Лабораторні тварини до цього вірусу несприйнятливі.

Найбільш ефективними дезінфектантами є: 2–3 % розчин натрію гідроксиду; 2–3 % розчин формальдегіду; розчин хлорного вапна із вмістом 3 % активного хлору.

**Епізоотологічні відомості.** До захворювання чутливі суягні вівці. Збудник має високу патогенність для плодів ВРХ, і незначний ступінь – для плодів свиней.

Зазвичай для передачі вірусу сприйнятливим тваринам потрібен прямий контакт (ороназальний шлях) із зараженими тваринами. Ще один шлях, який має вирішальне значення для вагітних тварин, це вертикальна передача через плаценту (трансплацентарний шлях). Останній може спричинити стійкі інфекції в новонароджених, оскільки плоди можуть піддаватися впливу вірусу, поки їхня імунна система ще незріла. Нецитопатогенний (*nsp*) біотип, один із двох біотипів пестивірусу, може спричинити стійкі інфекції в плодів, які інфікувалися в пренатальному періоді, коли їхня імунна система ще була недорозвиненою (імунна система ягнят формується протягом 60–80 днів, козенят протягом 80–100 днів вагітності) (Hewicker-Trautwein, Trautwein, 1994; Hewicker-Trautwein, 1994; Oguzoglu, 2008). Біотип *nsp* не спричиняє цитопатичного ефекту в інфікованих клітинах. Інший біотип вірусу *BDV* цитопатогенний (*cpe*), і він має важливе значення в патогенезі представників роду *Pestivirus*.

Заражені значними дозами вірусу тварини гинуть у певний період свого життя від ерозивно-виразкових уражень слизових оболонок. Така форма перебігу розвивається в заражених тварин які були уражені біотипом *nsp*, проте згодом були уражені цитопатогенним біотипом *cpe*, зараження яким відбувається або внаслідок суперінфекції або мутаційних змін у збудника, що із нецитопатогенного стає цитопатогенним. Латентна інфекція з персистуванням вірусу описана в овець; кози



здебільшого природним шляхом не заражаються. Ураження слизових оболонок (за аналогією із вірусною діареєю ВРХ), так само описане лише в овець (Hilbe et al., 2009).

Інфекція *BDV* періодично спостерігається в кіз і характеризується абортами в кітних тварин. Дорослі кози або вівці не проявляють явних ознак зараження. Пестивірусні інфекції розповсюдились у стадах дрібних жуйних тварин після використання живих вакцин із клітинних культур, які були контаміновані пестивірусами внаслідок використання під час культивування клітин і вірусу сироватки плоду телят (Thabti et al., 2005). Передача пестивірусів вівцям і свиням може здійснюватися за сумісного утримання з великою рогатою худобою, де остання виступає як джерело збудника інфекції. Вірус прикордонної хвороби спричиняє імуносупресію і збільшує сприйнятливість організму тварин до інших агентів, наприклад, до вірусу чуми дрібних жуйних (Kul et al., 2008; Toplu et al., 2012) та лентівірусу жуйних (Schaller et al., 2000).

Захворюваність у стадах може досягати 30–40 %. Значна летальність проявляється саме в новонароджених тварин.

**Патогенез.** У разі зараження суягних вівцематок (або під час суягності в носіїв вірусу), розвивається віремія, у цей час вірус вражає судини карункулів матки, і, як наслідок, виникають тромбози й некроз тканин. Далі вірус проникає через плацентарний бар'єр уражує нейроглію ембріона і придушує мієлогенез у головному і спинному мозку. Лише *ncp*-штами, мають функцію, яка гальмує продукцію *IFN* у відповідь на інфекцію (Schweizer, Peterhans, 2001). *Ncp BVDV* індукуює синтез *IFN- $\alpha$  /  $\beta$*  у клітинах господаря, який інгібує загибель апоптотичних клітин *in vivo*, а також *in vitro* (Charleston et al., 2001; Schweizer et al., 2006). Адже з вірусологічної точки зору, апоптоз (запрограмована загибель клітин) – важливий аспект патогенезу вірусних інфекцій. Основна мета апоптозу полягає в тому, щоби знищити заражену вірусом клітину для запобігання вірусної реплікації, отримання потомства та поширення до сусідніх клітин і тканин. Апоптоз – це також засіб для вбивства клітин, без запальної реакції яка може пошкодити навколишні тканини.

У переважній частині інфікованих трансплацентарно поросят розвиваються латентні інфекції з персистуванням вірусу й феномен імунологічної толерантності (відсутність антитіл за наявності вірусу в організмі).

**Клінічні ознаки й перебіг.** Клінічні ознаки прикордонної хвороби в дрібних жуйних тварин, як правило, пов'язані з інфекцією вродженого типу, і характеризуються абортами, мертвородженням, народженням нежиттєздатного приплоду та зростанням загальмованості всіх рефлексів, мацерацією й муміфікацією плодів (Hewicker-Trautwein, Trautwein, 1994; Oguzoglu, 2008; Garcia-Perez et al., 2009; Toplu et al., 2010). У новонароджених ягнят з'являється загальна м'язова слабкість і паралічі. Вони не можуть піднятися без сторонньої допомоги й мають довільний м'язовий

тремор. Такі тварини не можуть самостійно стояти й ходити, у них проявляється атаксія, неузгоджені рухи та слабкість заду (Löken et al., 1991; Oguzoglu et al., 2009; Toplu et al., 2012). Додатково виникають проблеми зі згинанням кистьового та тарсального суглобів, навіть артрози. Також народжуються дрібні і слабкі ягнята з ознаками імуносупресивного впливу. Стан специфічної імунотолерантності (наслідки внутрішньоутробного персистування вірусу) триває протягом усього життя тварини, хоча клінічні ознаки в дорослому віці здебільшого не проявляються. Персистування вірусу триває протягом усього життя, і такі тварини (ярки) мають ягнят із волосистим руном, загальною слабкістю і тремором. Волосяний покрив новонароджених ягнят містить надлишкову кількість волосу й довгі завитки шерсті. У шерсті можна виявити ознаки значної пігментації, переважно в ділянці голови й шиї.

Поросята в разі ураження збудником прикордонної хвороби після народження мають конгенітальний тремор, хронічні гастроентерити, скуйовджений волосяний покрив, анемічні. У них спостерігають виснаженість і затримки росту. Виявляють також артрити, кон'юнктивіти, підшкірні крововиливи. До 70 % новонароджених поросят гинуть протягом 1–3 діб після народження.

**Патолого-анатомічні зміни.** У значній частини тварин спостерігають виснаження і пневмонії, дистрофічні зміни в м'язах.

У разі некропсії виявляють типову гіпоплазію та аномалії мозку (макроскопічна діагностика внутрішньоутробної інфекції). Присутня гідроцефалія та гіпоплазія мозочка є деякими аномаліями мозку. Зазвичай мигдалики й лімфатичні вузли набряклі, збільшені та геморагічні. Нечасто виявляють ерозивні ураження з крововиливами в ротовій порожнині й кишечнику. Виявляють гіпомієлогенез і зменшення гіалінових клітин в інтерфасцикулярних вузлах. Спостерігається лімфоцитоз, плазмцитоз, збільшується кількість еозинофільних поліморфноядерних лейкоцитів, ретикулоцитів (Wohlsein et al., 1992; Hewicker-Trautwein і Trautwein, 1994; Toplu et al., 2010, 2012).

У поросят виявляють крововиливи в лімфовузлах, епікарді, нирках, потовщення, виразковість і катаральне запалення слизової, некротичні тонзиліти, полісерозити, атрофію тимусу.

**Діагностика.** Відповідно до вимог МЄБ, ізоляція вірусів є «золотим» стандартом для ідентифікація *BD* з наступним імуногістохімічним фарбуванням специфічними моноклональними антитілами або в тесті імунофлюоресценції з моноклональними антитілами (Choi, Chae, 2003; Lamm et al., 2009; Toplu et al., 2010). Хоча ізоляти *BDV* здебільшого є біотипом *nscr*, деякі із них, особливо отримані від кіз, є цитопатогенними. Використовують тест нейтралізації (РН) зі специфічними референтними штамми. Розроблені

комерційні діагностикуми для тесту *ELISA*, проте, виникають специфічні перехресні імунологічні реакції з вірусами діареї великої рогатої худоби.

Для швидкого виявлення елементів РНК вірусу розроблений *RT-PCR*-аналіз (Vilcek, Paton, 2000).

**Диференційна діагностика.** Потрібно диференціювати пестивірусні інфекції свиней, що походять від жуйних тварин, оскільки серологічна диференційна діагностика на основі тесту нейтралізації (РН) займає багато часу, це може бути ПЛР. Крім того, *класична чума свиней* (КЧС) є транскордонним інфекційним захворюванням, про яке необхідно негайно повідомляти МЄБ. Гістологічні ураження за прикордонної хвороби овець нагадують такі за *хвороби Акабане* та *ензоотичної атаксії дрібних жуйних тварин*.

Вівці, крім того, можуть бути заражені природно збудником *вірусної діареї*, як *BVDV-1* так *BVDV-2* (Giangaspero, Harasawa, 2004). У суягних овець, інфікованих *BVDV* можемо виявити клінічні ознаки, які виникають у великої рогатої худоби за цього захворювання. Особливо часто такі явища можуть спостерігатися після тісних контактів овець із великою рогатою худобою (Julia et al., 2009; Giangaspero, 2011).

**Імунітет і специфічна профілактика.** Після перехворювання тварини набувають постінфекційного імунітету, проте в таких тварин життєво триває персистенція вірусу.

Комерційні вакцини проти цього захворювання відсутні. Є експериментальні розробки таких препаратів (живих та інактивованих) і вони використовуються в практиці ветеринарної медицини. Під час масових спалахів цього захворювання в окремих країнах з успіхом (для переривання спалаху) застосовували препарати проти вірусної діареї великої рогатої худоби.

**Профілактика й заходи боротьби.** За прикордонної хвороби овець ще не розроблено стандартизованих програм контролю й викорінення інфекції. Наприклад, за вірусної діареї, розроблена й діє програма викорінення і проводиться систематичний контроль зараження. Точної статистики реєстрації випадків цього захворювання немає, тому поширеність інфекції не є вірогідно з'ясованою (Giangaspero, 2011).

Базовим принципом профілактики захворювання є попередження занесення збудника на територію нашої держави з хворими вівцями і тваринами (ВРХ і вівці) вірусоносіями. Усіх хворих та інфікованих тварин в уражених стадах відправляють на забій. Повна заміна поголів'я неблагополучного стада здоровими тваринами дозволяє оздоровити господарство. У разі виникнення захворювання проводять загальні ветеринарно-санітарні заходи. Хворих тварин здають на забій. Постійно проводиться поточна дезінфекція.

## РИНОПНЕВМОНІЯ КОНЕЙ

Ринопневмонія (син.: вірусний аборт кобил; лат. *Rhinopneumoniae equorum*) – здебільшого повільна вірусна інфекція коней із персистуванням вірусу, яка за гострого перебігу характеризується гарячкою, кон'юнктивітом, катаральним запаленням слизових оболонок дихальних шляхів, іноді нервовими явищами та раптовими абортами в другій половині жеребності.

**Історична довідка** До середини XIX ст. всі ензоотичні й гострі хвороби коней з ознаками гарячки й ураження органів дихання описували під назвою інфлюенца. Згодом клінічно й етіологічно стали диференціювати катаральні форми від хвороб, які характеризувалися глибокими патологічними змінами в легенях. У 30–50 рр. XX ст. респіраторні хвороби коней уже описували як самостійні хвороби з різними назвами: грип, інфлюенца, заразний катар верхніх дихальних шляхів та інфекційна плевропневмонія.

Поряд з ураженнями органів дихання, характерними для інфлюенци американські дослідники Димок і Едварс в 1933 році у хворих на інфлюенцу коней спостерігали масові аборти, а в 1936 році вони довели їхню вірусну етіологію. Маннінгер і Чонтош, (1941) в експерименті спричинили в жеребних кобил ураження органів дихання й аборти. Вони виразили думку, що інфлюенца коней і вірусний аборт є одним захворюванням, яке перебігає лише в різних формах. Згодом Долл та ін. (1957) назвали збудника хвороби вірусом ринопневмонії коней. У 1970 році Петцольд помітив, що цей вірус спричиняє пухирцеві висипання або генітальну екзантему в кобил.

Здебільшого ринопневмонія коней широко розповсюджена в країнах Європи, Південної Азії, Африки й на обох субконтинентах Америки.

**Збудники** – ДНК-вмісні віруси з родини *Herpesviridae*, *EHV1*, *EHV3*, *EHV4*, *EHV8* та *EHV9* належать до роду *Varicellavirus*, підродини *Alphaherpesviridae*. Види *EHV2* та *EHV5* нині класифікують до роду *Percavirus*, підродини *Gamaherpesvirinae*. *EHV6* та *EHV7* орієнтовно розміщені в підродинах *Alphaherpesvirinae* та *Gamamaherpesvirinae*.

Отже, ідентифіковано дев'ять герпесвірусів коней: *Equine herpesvirus 1 (EHV-1)* (збудник вірусного аборту кобил, нервові форми, респіраторні ураження); *Equine herpesvirus 2 (EHV-2)* (кератокон'юнктивіт); *Equine herpesvirus 3 (EHV-3)* (вірусна коїтальна екзантема коней); *Equine herpesvirus 4 (EHV-4)* (вірусна ринопневмонія коней); *Equine herpesvirus 5 (EHV-5)* (так званий цитомегаловірус коней, який спричинює риніти і фіброз легень); *Equine herpesvirus 6 і 7 (EHV-6, EHV7)*; *Equine herpesvirus 8 (EHV-8)* (*Asinine herpesvirus 3*; риніти); *Equine herpesvirus 9 (EHV-9)* (герпесвірусна хвороба газелей). Номенклатуру цих вірусів визначали за порядком їхнього виявлення або класифікації, як герпесвірусів; не всі зазначені віруси спричиняють клінічні захворювання. Отже, Герпесвіруси коней (*EHV*) є патогенами всіх членів сім'ї *Equidae* в усьому світі. П'ять типів (*EHV-1, EHV-2, EHV-3, EHV-4, EHV-5*) уражують домашніх ко-

ней, *EHV-6*, *EHV-7*, *EHV-8*, *EHV-9* пов'язані з інфекціями в диких коней, ослів і зебр. *EHV-3* спричиняє розвиток везикулярних, таких що проходять без лікування, змін у коней обох статей. Цитомегаловіруси коней *EHV-2* та *EHV-5*, не завжди спричиняють патологічні зміни в коней.

Ослині герпесвіруси, очевидно, близько споріднені з конячими.

Діаметр віріону цих вірусів становить 100–150 нм. До складу віріонів входить центральне ядро розміром 60 нм, світла зона та мембрана.

У домашніх популяціях коней найбільш важливими й найбільш значущими *EHV* є *EHV-1* і *EHV-4*. Саме *EHV-1* і *EHV-4* були описані першими. Ці віруси хоча й мають певний зв'язок між собою, але генетично і фенотипово відмінні й першопочатково позначались як підтипи 1 і 2 *EHV-1* (Nielsen M.K. et al., 2010; Hodgkinson J.E. et al., 2003; Traversa D. et al., 2007). Зазначені респіраторні патогени також несуть відповідальність за аборт і неврологічні захворювання. *EHV-3* виявляють нечасто й він переважно вражає статеву систему коней. Клінічне значення гамма-герпесвірусів *EHV-2* і *EHV-5* визначається їх можливістю спричинити респіраторні й очні ураження. З'являється все більше доказів про те, що *EHV-5* відповідальний за прогресуюче вузликове інтерстиціальне фіброзно-легеневе захворювання, відоме як мультинодулярний легеневий фіброз коней (*EMPF*).

*EHV-1* є збудником, який вражає домашніх коней, також є серологічні докази ураження великої рогатої худоби й зоопаркових видів диких верблюдів і оленів. *EHV-4* є виключно конячим вірусом (Iqbal J. et al., 2002).

*EHV-1* та *EHV-4* є нейротропними та лімфотропними вірусами протягом усього життєвого циклу. Ключова особливість життєвого циклу *EHV-1*, на відміну від *EHV-4* полягає в тому, що він ефективно заражає клітини різних типів, включно із респіраторними епітеліальними, ендотеліальними, нервовими та лімфоїдними (Kydd J.H. et al., 1994; Paillot R. et al.; 2005). *EHV-4* здебільшого обмежується тропізмом щодо епітеліальних та нервових клітин і має обмежений потенціал зараження ендотеліальних і лімфоїдних клітин. Гамма-герпесвіруси *EHV-2* та *EHV-5* лімфотропні (Collinson P.N. et al., 1994; Borchers K. et al., 1997).

Усі герпесвіруси коней мають імуносупресивний вплив і сприяють ураженню організму іншими вірусними патогенами, або можуть брати участь у розвитку синдромів хронічної втоми.

Отже, *EHV* здійснюють негативний вплив на економічні показники всієї галузі конярства (переважно племінне розведення і змагання) в усьому світі через клінічний прояв у вигляді респіраторних захворювань, абортів, паралічів тощо (Sellers A.F. et al., 1982; Wright A.I., 1972; Ogbourne C.P., Duncan J.L., 1985; Round M.C., 1968; Smith H.J., 1976; Klei T.R., 1986).

Один повний цикл реплікації вірусу (літичний цикл) триває приблизно 20 годин, протягом яких відбуваються такі стадії: прикріплення до мембрани клітин господаря, злиття мембрани та проникнення, транслокація вірусної ДНК до ядра, реплікація вірусної ДНК, синтез

вірусного білка, складання капсиду, вихід із ядра, оболончання й вихід із клітини, з наступною смертю (лізисом) клітини коли потомство віріонів вивільняється.

Віруси аглютинують еритроцити коней і морських свинок, мають тропність до епітеліальних і ендотеліальних тканин.

У перехворілих і щеплених тварин у крові виявляють гемаглютинабельні, преципітувальні, комплементозв'язувальні і вірусонейтралізуючі антитіла. Ці віруси розмножуються в культурі клітин ниркової тканини різних тварин або їхніх ембріонів (кося, сірійського хом'яка, теляти, поросяти, собаки, вівці), курячих ембріонах.

**Стійкість.** В інфікованих тканинах за 2–8 °С збудники залишаються життєздатними понад рік. Вірус не втрачає інфекційних властивостей у тканинах абортіваних плодів за 4 °С протягом 6–7 діб, але за 55–56 °С гине протягом 10–20 хв. Збудників інактивує ефір, хлороформ, дезоксихолат нагрію, розчин формальдегіду (0,5 %). Він нестійкий у кислому середовищі. Зміна інфекційності не спостерігається за мінус 70 °С протягом 6–24 місяців. Вірус ринопневмонії в разі висушування на склі, дереві, папері інактивується протягом 7–14 діб. На шерсті коней вірус інактивується за 5–42 доби (залежно від температури в приміщенні).

**Епізоотологічні відомості.** У природних умовах хворіють коні, осли, мули, поні та зебри будь-якого віку й породи, незалежно від статі. Більш чутливі до збудника ринопневмонії чистопородні коні й молодняк у віці до року. Велика і дрібна рогата худоба, свині, а також людина до цих вірусів несприйнятливі. Захворювання на герпесвірусну інфекцію коней I типу відмічають щорічно в усіх країнах світу. Велике значення для конярства мають усі типи герпесвірусу, але присутність у тварин збудника I типу спричиняє значні економічні збитки від недоотримання лошат, зниження в коней спортивних показників та рестрації летальних випадків від нервової форми захворювання.

Виникненню й розповсюдженню хвороби сприяють безконтрольні перевезення коней, погані умови годівлі, утримання, надмірна експлуатація, близькосторіднене розведення і слабка конституція тварин.

Інфекції ГВК-1 можуть призводити до захворювання дихальних шляхів, абортів, загибелі новонароджених, появи неврологічних захворювань. Економічні втрати від інфекції ГВК-1 можуть бути дуже значними, зокрема, коли проходять масові аборти. Ознакою герпесвірусів є здатність спричинювати латентні інфекції. Крім того, в одних і тих же тварин хвороба може проявитися неодноразово. Коні можуть хворіти на ГВК-1 багато разів упродовж усього життя. Наслідки таких проявів – від непомітного захворювання до смертельних ускладнень.

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини, у яких вірус міститься в крові, у верхніх дихальних шляхах, статевих органах, в абортіваних плодах і плідних оболонках. У разі респіраторної форми хвороби

збудник виділяється в довкілля з повітрям, особливо під час кашлю й форкання, і передається повітряно-крапельним шляхом або під час контакту хворих тварин зі здоровими.

Суттєве значення для збереження вірусу має вологість навколишнього повітря. У жеребних кобил збудник міститься в навколоплідній рідині, і під час аборту вірус виділяється в значній кількості. Жеребні кобили вже до аборту виділяють вірус у незначній кількості із сечею. Латентно хворі кобили залишаються джерелом збудника інфекції протягом тривалого часу (за деякими даними зажиттєво). Заражені жеребці можуть передавати збудника хвороби кобилам під час парування протягом багатьох місяців і, навіть, років. В окремих групах (табунах) інфікованість коней може становити 100 %. Зажиттєвими носіями вірусу можуть бути не лише перехворілі тварини, а й ті що були заражені внутрішньоутробно.

Чинниками передачі збудника є інфіковані корми, вода, підстилка, гній, абортвані плоди, навколоплідні води, послід, предмети догляду тощо.

Серологічні обстеження показують, що більшість дорослих коней уражуються *EHV-1*, *EHV-2*, *EHV-4* і *EHV-5*. Епідеміологічні дослідження племінних ферм демонструють, що коні інфікуються протягом перших кількох тижнів або місяців життя, як правило, до або безпосередньо після відлучення від кобил, які є латентно інфікованими й постійно виділяють вірус (Gilkerson J.R. et al., 1998, 1999, 2000; Foote C.E. et al., 2004.).

Життєві цикли *EHV* мають чотири основні особливості: 1) раннє інфікування молодих коней; 2) широко поширене носійство (приховане) у дорослих коней; 3) передача вірусу від дорослих коней із латентними інфекціями новим поколінням; 4) широко розповсюджений шлях передачі від кобил жеребцям і навпаки. Основні шляхи зараження аліментарний і аерогенний. Вірус може виділятися із повітрям, що видихається, витоками з рота й носа. Значна кількість вірусу міститься в абортваних плодах, плаценті, витоках із піхви.

Реактивація вірусу відбувається у відповідь на стресову ситуацію, проте, як часто це відбувається, і яке стресове навантаження є пороговим, невідомо. Реактивація вірусу, здебільшого, протікає безсимптомно, забезпечуючи у такий спосіб механізм підтримки ендемічних циклів зараження та, очевидно, незрозумілої появи захворювання в закритих популяціях коней. Аборт або неврологічне захворювання можуть бути наслідком місцевої реактивації вірусу, тобто активації *EHV-1* всередині судин матки, плаценти або ЦНС тощо (як наслідок виникають поодинокі аборти й неврологічні захворювання). Не обов'язково це буде респіраторна інфекція (Smith K.C. et al., 1996. Mumford J.A., 1991; Van Maanen C. et al., 2000).

Не так давно описана вузликова фіброзна інтерстиціальна легенева хвороба, яку називають мультинодулярним легеним фіброзом коней (*EMPF*). Захворювання пов'язують із зараженням гамма-герпесвірусом *EHV-5*. *EMPF* здебільшого вражає коней середнього віку та старих і характеризу-



ється прогресуванням заміни легеневої тканини численними волокнистими масами. Клінічні ознаки проявляються депресією, втратою маси тіла, гарячкою та ознаками ураження нижніх дихальних шляхів. Більшість коней не одужує. Прогноз переважно неблагоприємний (Fortier G. et al., 2009).

У благополучні господарства збудник хвороби заноситься хворими кіньми і вірусоносіями. У тих випадках, коли плідні оболонки й абортвані плоди не знищують, збудника хвороби можуть розносити з частинами тканин м'ясоїдні тварини (собаки, коти, щури, лисиці тощо) і дикі птахи. У разі попадання вірусу ринопневмонії в благополучні з вказаної хвороби господарства він може спричинити масове захворювання коней особливо чистокровних жеребних кобил. У господарствах, які займаються розведенням чистокровних коней, можлива значна смертність лошат. Як правило, 40–60 % (іноді 90 %) жеребних кобил абортують. У районах інтенсивного ведення конярства та раніше благополучних господарствах ринопневмонія може набувати епізоотичного розповсюдження. Згасання епізоотії відбувається лише після перехворювання більшої частини тварин. Аборти в кобил відбуваються на 7–11 місяцях жеребності, між тим максимум (35,9 %) припадає на дев'ятий місяць. Періодичність спалахів ринопневмонії в господарстві становить 3–4 роки. Белендик І. В. (2014) вказує, що в популяції невакцинованих коней в 15 областях України серопозитивність склала 31,5 %. Отримані дані свідчать про персистування збудника серед поголів'я сприйнятливих тварин на території держави.

Респіраторна форма хвороби переважно виникає в холодну пору року, за зниження природної стійкості тварин. Хвороба часто була пов'язана з погіршенням погодних умов або відлученням лошат від конематок. Лошата й молоді тварини хворіють масово. У таких лошат одночасно з ринопневмонією діагностують високу інтенсивність інвазії стронглідями, параскаридами (Галатюк О. Є., 2003). Здебільшого уражаються 1–3-річні коні, які утримуються разом значними групами (іподроми, аукціони тощо). Не виключається прояв респіраторного синдрому серед дорослого поголів'я (маток).

**Патогенез і механізми персистування вірусу.** Патогенез абортують полягає в тому, що інфіковані лейкоцити переносять вірус судинною системою плаценти й ініціюють інфікування плоду, що призводить до його загибелі. Вірус часто виділяють із легень, печінки, селезінки абортованих плодів. Повідомлялося про випадки вірусологічно негативних абортованих плодів. У маток можуть спостерігати в цьому разі тромбоз, васкуліт, обмежений некроз тканин плаценти, що дозволяє також припустити – один із механізмів абортують це патологія організму матері.

З первинного осередку інфекції вірус потрапляє в кровоносну систему. У цьому разі слід зазначити, що після внутрішньовенного введення вірус насамперед попадає в органи дихання й лише після цього – в інші органи і тканини, у матку й центральну нервову систему. У цей період вірус містить-

ся в лейкоцитах. Вдавалося виділити вірус ринопневмонії з лейкоцитів протягом 24 діб після інтраназальної інфекції. У розвитку нервових симптомів провідне значення належить васкуліту судин, які обслуговують головний мозок і ішемічним розладам живлення нервової тканини. Ендотеліальні судини центральної нервової системи інфікуються вірусом, який несуть лейкоцити, унаслідок чого виникає запальна імунна реакція на антигени.

Унаслідок утворення вірусонейтралізуючих антитіл, наступне розмноження вірусу в слизовій оболонці органів дихання зменшується. Однак вірус зберігається в лейкоцитах, де він недоступний для впливу антитіл. Реінфекція протікає субклінічно. Цитотоксичність проти білків *EHV-1* обмежена великим комплексом гістосумісності (*MHC-1*), адже, *EHV-1* на працьовує білки, які перешкоджають *MHC-1* презентувати вірусні антигени, як засіб ухилення від впливу імунної відповіді коня на інфекцію (Rapposciolo G. et al., 2003).

За латентного перебігу вірус локалізується в чутливих нервових гангліях (спинальних чи черепно-мозкових), що не дозволяє імунній системі виявити його, тому титри антитіл можуть бути низькими в цей період або взагалі відсутніми, таке явище спостерігається і в кобил, які через вплив вірусу абортували і є серонегативними (імунологічна толерантність), але збудник можна виділити на культурі клітин або в ПЛР.

Після вдихання вірусу або контакту із зараженими чинниками патогенності, *EHV-1* і *EHV-4* реплікуються у верхніх дихальних шляхах епітеліальних клітин. Реплікація вірусу спричиняє загибель епітеліальних клітин, унаслідок чого виникають ерозії на епітелії. *EHV-1* швидко поширюється на ендотеліальні клітини, лімфоцити й моноцити, які можна виявити в дихальних шляхах і регіональних лімфатичних вузлах протягом 48 годин. З цих ділянок лімфоцити, інфіковані вірусом, потрапляють у кровообіг; унаслідок чого виникає  $CD_8 + T$ -лімфоцитна асоційована віремія, яка дозволяє поширити вірус широко, включно з ендотелієм судин матки та ЦНС. Віремія й потрапляння вірусу до матки та ЦНС і є необхідною умовою виникнення захворювання. Вірус також може потрапляти й до інших органів, але дисфункції там він не спричиняє. Віремія є клітинно-асоційованою, головню, з лімфоцитами  $CD_5 + / CD_8 + T$ , і вільний вірус нечасто виявляється в крові (Wilsterman S. et al., 2011).

Інфекція ендотеліальних клітин у вагітній матері зумовлює васкуліт, який вражає артерії ендометрію біля основи мікротиледонів. Якщо ураження інтенсивні, виникає аборт (Smith K.C. et al., 2004). Аборт можуть спричинити як *EHV-1*, так і *EHV-4*.

*EHV-1* також уражає й ендотеліальні клітини головного мозку, що підтверджує інфекцію клітинно-асоційованим вірусом. В уражених тварин виникає васкуліт з експресією вірусу в головному і спинному мозку, з місцевими крововиливами і тромбоішемічним некрозом (Schultheiss P.C. et al., 1997; Schmidt P. et al., 1994). А, отже, неврологічні клінічні озна-

ки є наслідком ішемічної загибелі нервової тканини, де вірус спричиняє мієлопатію, енцефалопатію або мієлоенцефалопатію, залежно від того, які регіони ЦНС уражені. З цих причин *EHV-1*-інфекцію іноді називають конячою герпесвірусною мієлоенцефалопатією (*EHM*). Персистування вірусу забезпечують інфіковані клітини –  $CD_8$  + лімфоцити й нейрони. Кількість латентно інфікованих нейронів всередині трійчастого ганглію є практично постійною (популяція латентно інфікованих нейронів вважається стабільною, тому що це клітини, які живуть достатньо довго). Кількість приховано інфікованих лімфоцитів знижується з часом, але збільшується під час реактивації або впливу нових інфекцій.

**Клінічні ознаки й перебіг.** У тварин проявляється здебільшого латентна форма перебігу захворювання із персистуванням вірусу, коли не проявляються будь-які клінічні ознаки. У такий спосіб підтримується переживання вірусу в такому інфікованому табуні (групі), такі тварини можуть переносити збудника в інші групи коней, у разі їх продажу. Крім того, коні з латентними формами перебігу утворюють резервуар збудника інфекції, який у разі реактивації, призводить до інфікування нових, сприйнятливих тварин (Ogbourne C.P., 1972; English A.W., 1979; Ogbourne C.P., 1972; Blackwell N.J., 1973).

**Захворювання респіраторних органів.** Природне поширення ГВК-1 здебільшого проходить через дихальні шляхи. Молодняк коней, як правило, інфікується ГВК-1 (або ГВК-4) у перший рік життя. Після 2–10-денного інкубаційного періоду первинні інфекції ГВК-1 характеризуються підвищенням температури і виділеннями із носа, які із серозних стають слизовими, а потім слизово-гнійними. Фебрильні реакції часто двофазні; декілька днів буває гарячка, температура періодично піднімається до 39,1–41,1 °С. Може спостерігатися кашель, але це не постійна ознака інфекцій ГВК-1. Реплікація вірусу відбувається в носоглотці й лімфоретикулярній тканині, що призводить до локальних некрозів. В окремих випадках інфікування й подальше розмноження вірусу обмежується респіраторними органами й асоційованими з ними лімфоїдними тканинами. В інших випадках проходить системне поширення ГВК-1 через асоційовану з клітинами віремію. Штам вірусу, доза та імунологічний статус коня – це чинники, що впливають на схильність до поширення збудника в крові. У випадках, не ускладнених бактеріальною інфекцією, відбувається повне одужання впродовж декількох тижнів. У сироватці виявляють вірусспецифічні антитіла, зі зникненням клінічних ознак захворювання титри мають найвищі показники, повторні спалахи, спричинені персистувальним вірусом можуть спостерігатися лише через декілька місяців. Вторинні й наступні спалахи зумовлені цим же самим типом вірусу переважно менш виражені й мають дещо стертий клінічний прояв, навіть, якщо виявляють вірус, що активно реплікується в носоглотці.

Перебіг хвороби більш тяжкий у коней нижче середньої вгодованості. В ослаблених тварин реєструють погіршення загального стану,

підвищення частоти пульсу, відсутність апетиту, гіперемію видимих слизових оболонок, жовтяницю кон'юнктиви, серозні виділення з очей і світлофобію. Відбувається збільшення надгортанних лімфатичних вузлів, іноді розвивається фарингіт. Унаслідок цього може розвинути-ся набряк гортані, що призводить до ядухи. Спостерігають серозне за-палення сухожилків кінцівок, іноді пододерматити. У тяжких випадках може розвинути-ся пневмонія та міокардит із серцевою недостатністю, розлади діяльності центральної нервової системи, які проявляють-ся заціпенінням і хиткою ходою, паралічами лицьового нерву, хвоста, сфінктерів. Наслідком первинної герпесвірусної інфекції респіратор-ного тракту може бути вторинна бактеріальна, а також вірусна (ГВК-2) інфекції. Іноді виникає жовтяниця серозних оболонок, серозне чи се-розно-фібринозне запалення суглобів.

*Аборти.* Інтервал між інфекцією ГВК-1 і абортom може становити 2–15 тижнів. Здебільшого в кобил на 7–11 місяці жеребності за відсут-ності клінічних симптомів респіраторної вірусної інфекції, може рапто-во відбуватися аборт (плід у цьому разі інфікований). Аборти в окремих випадках відбуваються спорадично або впродовж декількох тижнів в табуні виявляється багато абортів. Плацента виходить повністю. Макро-скопічні зміни в плоді включають різні асоціації: набряк легень, накопи-чення асцитної і плевральної рідини, наявність дрібних сірих осередків некрозу на печінці. Часто спостерігають петехіальні крововиливи на по-верхні багатьох органів, а також жовтяницю. Під час гістологічного до-слідження виявляють вогнищеві крововиливи та переродження печін-ки й легень, а також ацидофільні тільця-включення в цих же тканинах. У кобил вірус досить швидко виводиться з органів репродукції, і здебіль-шого неускладнений, спричинений вірусом герпесу аборт, не впливає на фертильність. Кобилиці, у яких аборт був спричинений ГВК-1, можуть абортувати в разі суперінфікування або через 1–2 жеребності знову.

Особливість абортів, спричинених вірусом ринопневмонії, – відсут-ність підвищення температури в день абортu й після нього.

*Захворювання новонароджених тварин.* Якщо ГВК-1 інфіковано плід перед родами, результатом є народження нежиттєздатного лоша-ти. Ло-шата, інфіковані в утробі матері, піддаються респіраторній патології й гинуть через кілька днів після народження. Нечасто лоша-ти можуть на-родитися клінічно здоровими, однак їхній загальний стан швидко погір-шується через дію секундарної мікрофлори (бактеріальні інфекції).

*Неврологічне захворювання.* У коней усіх вікових груп проявляються неврологічні ураження. Клінічні симптоми, як правило, мають швид-кий початок, з максимальною гостротою впродовж 48 год. Після по-яви порушень нервових функцій у коней спочатку виникає зміна ходи, слабкість, порушення координації рухів задніх кінцівок. У деяких тва-рин розвивається хитання головою поряд із симптомами дисфункції

спинного мозку. Атаксія може пройти без лікування або може перейти в параплегію чи квадриплегію. У хворих коней може спостерігатися нетримання сечі, параліч сфінктера сечового міхура. Як і під час абортів, неврологічні явища виникають після віремії.

*Респіраторні симптоми спричинені ГВК-4.* Захворювання дихальних шляхів, що спричинене ГВК-4, клінічно не відрізняється від хвороби, яка спричинена ГВК-1. Як і у випадку ГВК-1, ГВК-4 може проникнути в загальний кровоток під час віремії асоційованої з інфікуванням лейкоцитів. Дорослі коні здебільшого є носіями ГВК-4 (персистування вірусу з латентною інфекцією). Епізоотологічні дані останніх років свідчать про те, що ГВК-4 здебільшого відповідальний за спалахи респіраторного захворювання, спричиненого ГВК, серед молодняку коней. ГВК-4 також було виділено під час кількох випадків герпесвірусних абортів у кобил. Уважають, що ГВК-4 може бути причиною абортів у кобил (близько 1 %).

Після аборту плацента виходить повністю. В абортіваних плодів відсутні ознаки аутолізу. Відторгнення алантохоріона від ендометрія під час аборту відбувається внаслідок інфільтрації рідиною міжворсинчастих просторів між ендотелієм трофобласта й ендометрієм. В ендометрії відмічають периваскулярні манжети із моноядерних клітин і значну гіперплазію регіональних лімфатичних вузлів, що вказує на можливість розвитку набряку внаслідок вторинної дії імунної реакції між вірусним антигеном ураженого плоду та сенсibilізованими лімфоцитами в ендометрії. Набряк може виникати внаслідок виділення гістаміну й виникнення реакції антиген-антитіло або як наслідок пошкодження міжворсинчастих каплярів алантохоріона, яке зумовлюється цитотоксичним чинником.

Аборти, як уже зазначалося, не впливають на наступне відтворення в кобил. У більшості випадків кобили своєчасно запліднюються. Заражені на останніх стадіях жеребності кобили народжують живих лошат, які, як правило, слабозвинуті й не можуть ссати матку. Часто такі лошата хворіють із проявом респіраторних симптомів. В окремих господарствах описана загибель 30–40 % лошат. В експериментально заражених лошат виникають ураження органів дихання із серозними і слизово-гнійними виділеннями. У хворих коней відмічають лейкопенію. Лейкопенію виявляють у кобил у період респіраторної стадії інфекції та після аборту. У разі ускладнень розвивається лейкоцитоз. Респіраторна форма хвороби може спричинити падіж молодих коней у межах 0,5–4 %. Прогноз за неускладненої інфекції благоприємний, одужання настає через 1–3 тижні.

ГВК-1 і ГВК-3 можуть зумовити виникнення генітальної форми хвороби. У статеві органи кобил ГВК-1 проникає під час осіменіння або заноситься гематогенним шляхом. Експериментальне зараження ГВК-1 у слизову оболонку піхви жеребних кобил спричиняє в них аборти та пухирцеві висипання на слизових статевих органах. Клінічно екзантема статевих органів, зумовлена ГВК-1, відрізняється від ураження ГВК-3. Зміни,

зумовлені ГВК-3, більш чітко виражені. Автори здебільшого стверджують, що нервова форма ринопневмонії трапляється в разі зараження коней високовірулентним вірусом. Важкий клінічний перебіг хвороби з наявністю паралічів і високої летальності зумовлений тропізмом збудника до клітин кровоносних судин і ЦНС. Існують значні варіації вірулентності серед різних ізолятів *EHV-1* та *EHV-4*. Наприклад, вірулентні штами *EHV-1 Ab4* та *Arny-183* є ендотеліотропними, спричинюють високі рівні віремії, після експериментального зараження зумовлюють аборти й неврологічні ураження. Інші ізоляти, такі як *V592*, менш вірулентні, у них знижений ендотеліотропізм, вони спричиняють лише віремію низького рівня, і зрідка аборти або неврологічні ураження (Smith K.C. et al., 2000).

Отже, *EHV-1* асоціюється з усіма трьома синдромами (аборти, неврологічні та респіраторні ураження). *EHV-4* здебільшого є причиною респіраторних захворювань, хоча деякі сильно вірулентні ендотеліотропні ізоляти, які можуть спричинити аборти, існують. *EHV-2* причетний до розвитку хронічних кератокон'юнктивітів у жеребців та кобил та є ймовірним етіологічним чинником респіраторних захворювань у жеребців та лоша. В окремих випадках *EHV-5* були виділені з абортплодів, з легеневої тканини за респіраторних уражень. Дослідники вказують, що *EHV-2* і *EHV-5* є причиною синдрому втоми та низької продуктивності коней. *EHV-2* може діяти як імуносупресивний агент у жеребців, що схильні до інших інфекцій, включно з іншими респіраторними вірусами та *Rhodococcus equi* (Fortier G. et al., 2009; Kershaw O. et al., 2001; Leon A. et al., 2008; Nordengrahn A. et al., 1996; Varga J. et al., 1997; Fortier G. et al., 2009).

У жеребців, заражених *EHV-1*, може розвиватися набряк мошонки, втрачатися лібідо, знижується якість сперми й інфекційний вірус може бути виділений у спермі (через наявність заражених лейкоцитів). Останнє може тривати протягом 3 тижнів після зараження (Walter J. et al., 2012; Smith K.C. et al., 1993; Tearle J.P. et al., 1996).

Під час латентного циклу зараження вірусна ДНК транслокується до ядра, але транскрипція та трансляція каскаду всіх класів генів блокується, за винятком обмеженої транскрипції в ділянці гена *IE*. Латентно заражені клітини не експресують вірусні антигени та в такому разі не виявляються імунологічно. Латентно заражені клітини є підмножиною нейронів та  $CD_8$ -клітин та лімфоцитів. Кількість латентно інфікованих нейронів у межах трійчастого ганглію не визначена; в обігу, латентно інфіковані лімфоцити трапляються нечасто з частотою 1 на  $10^4$  або  $10^5$  клітин. Кількість прихованих інфікованих лімфоцитів зменшується з часом, але збільшується в періоди реактивації або потрапляння нових збудників до організму тварини (Chesters P.M. et al., 1997; Smith D.J. et al., 1998).

**Патолого-атомічні зміни** характеризуються ураженнями, типовими для септицемії: інтенсивне почервоніння й запальне набрякання слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, паренхіматозна

дегенерація нирок, печінки, серцевого м'яза, а також крововиливи на слизових і серозних оболонках, помірне набрякання селезінки й лімфатичних вузлів. У носоглотці, іноді в трахеї, виявляють герпетичні висипання і виразковість. На стінках повітряноносних мішків помітні вузлики завбільшки з просяне зерно.

У трахеї, шлунку й тонкому відділі кишечника виявляють драглеподібні складки слизової оболонки. У тонких кишках поряд із припуханням перерових бляшок і солітарних фолікулів реєструють місцеві поверхневі ерозії й глибокі виразки. У легенях, крім гіперемії, реєструється гострий набряк, а в окремих випадках їхнє катаральне запалення й перипневмонію.

Характерним є жовтувато-червоне забарвлення м'якушів копит абортованого лошати. Підшкірна й міжм'язова клітковина набрякла. На склері і зворотному боці третьої повіки часто реєструють петехіальні крововиливи. Під епікардом, ендокардом, частково під іншими серозними оболонками, а також у тимусі – смугасті крововиливи. Легені в стані ателектазу зі значними підплевральними й міжчасточковими набряками і крововиливами. У грудній і черевній порожнинах, у серцевій сумці виявляють значну кількість червонувато-жовтої рідини. Печінка набрякла, нерівномірно зафарбована, з наявністю сірувато-жовтих ділянок. Некротичні вогнища містяться як на поверхні, так і в паренхімі печінки й можуть сягати в діаметрі до 3 мм. Нирки кровонаповнені, у корковому шарі спостерігаються крововиливи. Портальні лімфатичні вузли набрякли. Селезінка не збільшена, під капсулою виявляють точкові крововиливи. Останні спостерігаються також у корковій речовині нирок, а іноді в слизовій оболонці сечового міхура. Брижі набрякли, у стравоході, слизовій кишечнику, сечового міхура спостерігають гіперемію й точкові крововиливи. Мозкові оболонки часто набрякли й запалені, виявляють менінгоенцефаліт і васкуліт. У центральній нервовій системі виявляють зміни властиві негнійному лімфоцитарному енцефаліту (Glavits et al., 1984; Галатюк О.Є., 2003).

Під час респіраторної форми ринопневмонії спостерігаються зміни в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів у вигляді крапкових крововиливів і набряків, інколи реєструють виразки в носовій перегородці і верхніх відділах трахеї. Унаслідок розвитку запальних процесів у гортані й повітряних мішках знаходять гіперплазію лімфофолікулів у слизовій оболонці. У трахеї, шлунку і тонкому відділі кишечника формуються драглеподібні відкладання. У легенях виявляють гіперемію, гострий набряк, у деяких випадках катаральну пневмонію. Сполучна тканина поблизу суглобів і сухожилків серозно інфільтрована, із драглеподібними нашаруваннями. За тяжкого перебігу хвороби на перший план виходять явища септицемії, у слизових і серозних оболонках виявляють крововиливи.

У разі гістологічного дослідження печінки виявляють різного ступеня жирову дистрофію, гіперемію, некроз поодиноких клітин або окремих часточок. Спостерігається розсіяний менінгоенцефаліт,



який характеризується некротизуючим васкулітом, вогнищевими розм'якшеннями в головному і спинному мозку, скупченням лімфоцитів і нейтрофілів у навколохребцевих гангліях. Під час проведення електронно-мікроскопічних досліджень абортіваних плодів 7-тижневого віку T. Matsumura et al. (1997) спостерігали наявність гострого гепатиту зі значними пошкодженнями клітин паренхіми, некроз печінкових клітин і внутрішньоядерні включення типу А Каудрі. У плоді 10-місячного віку спостерігали зміни в печінці, які характеризувались інфільтрацією гістіоцитами й лімфоцитами міжчасточкових прошарків за наявності значної кількості фібробластів і колагенових волокон.

Легені здебільшого з тяжкими субплевральними набряками, що пов'язано із сильною гіперплазією. В альвеолярному і бронхіальному епітелії виявляють проліферацію, некроз, десквамацію і внутрішньоядерні тільця-включення. Зони некрозів у деяких випадках подібні некрозам у печінці. Нирки переважно сильно гіперемійовані. У деяких випадках виявляють некроз ниркових клубочків. У лімфатичній тканині насамперед змінюються ретикулярні клітини, біла і червона пульпа селезінки у формі каріорексису. Тут також виявляються тільця включення типу А. Подібні некрози виявляють у тимусі, підшлунковій залозі. У ділянці тонкого кишечника спостерігають включення в клітинах епітелію. У наднирниках, крім геморагій, виявляють типові некрози.

**Діагноз** на ринопневмонію коней ставлять на підставі епізоотологічних даних, клінічних ознак, патоморфологічних змін, остаточно – результатів вірусологічних і серологічних досліджень.

Діагностування хвороби за клінічними й патолого-анатомічними ознаками утруднене, з тих причин, що запалення верхніх дихальних шляхів у коней може бути зумовлене багатьма мікроорганізмами. Масові аборти в кобил за відсутності передвісників і ускладнень, в останній стадії жеребності є підставою для попереднього діагнозу. Однак кінцевий діагноз ставлять за результатами патолого-гістологічних, вірусологічних і серологічних досліджень абортіваних плодів і матеріалу, відібраного від хворих тварин.

*Лабораторна діагностика* передбачає виділення вірусу з органів абортованого плоду, індикацію та ідентифікацію в тканинах і органах специфічного вірусного антигену, дослідження парних сироваток крові в РН, РЗК та ІФА для ретроспективної діагностики хвороби.

У лабораторію ветеринарної медицини в термосі з льодом направляють цілі абортовані плоди або їхні органи (печінку, легені, селезінку, тимус), навколоплідну рідину плоду оболонки, шматочки паренхіматозних органів загиблих новонароджених лошат. Від хворих коней відбирають проби слизу з носової порожнини або зіскрібки; від трупів тварин – шматочки легень, відібрані на межі здорової та ураженої тканин. Від конематок, які абортували відбирають кров – у день абортів, і через 10–40 днів.

Для виділення вірусу проводять зараження патологічним матеріалом (краще суспензією з легень) первинних культур клітин нирок коня або нирок ембріона корови. Через 3–6 діб з'являється ЦПД у вигляді рефрактильності й округлення клітин, утворення гігантських багато-ядерних симпластів, деструкції клітинного моношару.

Індикацію вірусу проводять у РІФ, ІФА, ПЛР.

Пряма імунофлуоресценція (РІФ) є доволі швидким тестом (години). У якості матеріалу використовують витоки з носа або носоглотки, роблять криостатичні зрізи з абортіваних тканин плода та плаценти. РІФ виявляє вірусні антигени, які містяться на поверхні інфікованої клітини й тому вимагає присутності живого вірусу в матеріалі. За чутливістю реакція дорівнює методам вірусовиділення.

Останнім часом розроблені кількісні (в реальному часі) методи ПЛР для виявлення *EHV-1* та *EHV-4*, які дозволяють оцінити кількість вірусу в зразках. Щодо можливості виявлення персистувального вірусу в коней із латентними інфекціями, наразі це неможливо. Адже кількість інфікованих лейкоцитів у коней із латентними інфекціями на 2–3 порядки менше, ніж у коней заражених цитопатогенними штамами (Pusterla N. et al., 2007, 2008).

Вірусовиділення залишається «золотим стандартом» для лабораторної діагностики спричинених *EHV* інфекцій та дає однозначні докази наявності інфекційного вірусу в клінічних пробах (легенева тканина, кров, плід, плацента тощо). Вірус здебільшого виділяють на культурі клітин із наступною ідентифікацією в ІФА або ПЛР.

Гістологічні дослідження є важливим методом підтвердження вірусної інфекції. Дослідження проводять здебільшого з абортіваними плодами та іншим матеріалом, відібраним після загибелі коней. Характерні патологічні зміни включають еозинофільні тільця включення в епітелії дихальних шляхів та печінкових клітинах (від абортованого плоду), васкуліти, часто тромбоз, кровоносних судин ЦНС. Імуногістохімія (*IHC*) може продемонструвати експресію вірусного антигену інфікованим епітелієм і ендотеліальними клітинами й забезпечує цінні підтвердження причин васкуліту в ЦНС та тканинах плоду та плаценти. Вірусні нуклеїнові кислоти (ДНК) також можуть бути виявлені у фіксованих зрізах тканин методами гібридизації *in situ* (*ISH*) (Whitwell K.E. et al., 1992).

Розроблений цінний діагностичний тест на основі ІФА IgG, який дозволяє відрізнити антитіла до *EHV-1* від *EHV-4*. *CF* (РЗК) та *VN* (РН) не дозволяють диференціювати різні вірусні варіанти (Crabb B.S. et al., 1995; Drummer H.E. et al., 1995; Hartley C.A. et al., 2005).

*Зараження лабораторних тварин.* Вагітних морських свинок заражають інтраперитонеально, вводячи 0,5–1,0 см<sup>3</sup> досліджуваного матеріалу. У період між 2–20 днями після зараження свинки абортують або гинуть. Під час розтину здебільшого виявляють некрози в печінці, петехії в легенях, гастроентерит. Вірус легко вдається виділити з абортованого плоду й

печінки. Хом'яків 3–4-денного віку заражають інтрацеребрально (доза зараження 0,03 см<sup>3</sup>), підшкірно або внутрішньочеревно (доза зараження 0,1–0,2 см<sup>3</sup>). Через 12–24 год. після інтрацеребрального зараження хом'яки гинуть. Під час гістологічного дослідження в них виявляють енцефаломієліт і характерні тільця-включення. Після підшкірного або внутрішньочеревного зараження хом'яки починають хворіти через 5–8 днів (часто гинуть не всі тварини). Під час розтину виявляють гепатит. В разі гістологічного дослідження в клітинах тканин видно характерні тільця-включення. Вірус вдається виділити з печінки й легень. Слід враховувати, що цей вірус вимагає певної адаптації, для чого проводять 2–3 «сліпих» пасажі. Мишенята-сисуні хворіють за різних методів інфікування (інтрацеребрально, інтраназально, внутрішньочеревно). Клінічна картина захворювання в них аналогічна такій у хом'яків 3–4-денного віку, однак не всі штами цих вірусів адаптуються до мишенят сисунів, навіть за наявності «сліпих» пасажів. Метод виділення цих вірусів на лабораторних тваринах не є стандартним.

Зараження природно сприйнятливих тварин проводять нечасто. Використовують кобил на 7–10 міс жеребності й лошат. Вірусовмісний матеріал вводять внутрішньовенно й інтраназально (лошатам). У кобил через 20–22 доби після зараження спостерігають ознаки ураження верхніх дихальних шляхів і аборт. У лошат через 2–3 доби розвивається катаральна бронхопневмонія.

**Диференційна діагностика.** Характерно, що під час абортів на 7–11-му міс жеребності, спричинених збудником ринопневмонії, ознак аутолізу плоду не буває. У плодів, абортіваних до 6-го міс жеребності, а також у разі абортів, спричинених бактеріальною інфекцією і вірусом артеріїту коней, завжди спостерігається різного ступеня аутоліз плоду. Абортований плід жовтяничний. Звідси витікає, що в кобил потрібно виключити аборти, які зумовлені сальмонелами і збудником інфекційного артеріїту коней; у молодняку – респіраторні синдроми спричинені аденовірусами, реовірусами і вірусом грипу.

За *сальмонельозу*, аборти спостерігають на 4–8 місяці вагітності, бактеріологічними та серологічними дослідженнями підтверджують етіологічну роль сальмонел. Збудники ринопневмонії та *вірусного артеріїту* зумовлюють подібні клінічні симптоми абортів, однак різняться в антигенному відношенні, що встановлюють відповідними серологічними дослідженнями. Крім того, перебіг артеріїту коней дуже тяжкий, супроводжується глибокими ураженнями внутрішніх органів, набряками черева й кінцівок, і значною летальністю. *Грипу* властива висока контагіозність, швидке поширення хвороби, наявність сухого болісного кашлю, відсутність абортів у жеребних кобил. В уражених клітинах не виявляють характерні для ринопневмонії ацидофільні внутрішньоядерні тільця-включення. *Реовірусну інфекцію* виключають за допомогою дослідження сироватки крові в ІФА або РЗГА з еритроцитами людини

О-групи. Аденовірусна інфекція лошат і ринопневмонія лошат спостерігаються в ранньому віці, дуже подібні за клінічними проявами, надійно диференціюються лише за результатами лабораторних досліджень.

Нервову форму ринопневмонії необхідно диференціювати від вірусних енцефаломієлітів коней, сказу, правця, лістеріозу, ботулізму, піроплазмозу, отруєння чорнокоренем та хвороби під назвою «похитування».

**Лікування.** Лікувати ринопневмонію можна із застосуванням препаратів вірусоспецифічної дії, кінського інтерферону та ендогенного інтерферону – валацикловір, ганцикловір, ацикловір, анандин, циклоферон тощо. Однак основне правило відносно таких коней – гарний догляд. Дуже важливо уникати стресів; коні під час тренувань повинні отримувати достатньо відпочинку перед вирішальним навантаженням. Гарне практичне правило – 1 тиждень відпочинку після перенесення інфекції за кожен день хвороби з наявністю підвищеної температури тіла. У разі респіраторних розладів крім антибіотиків, можна призначати препарати кленбутеролу (De la Fuente R. et al., 1992).

Для лікування кератокон'юнктивітів застосовують ідоксуридин та ацикловір (Murray M.J. et al., 1998; Friday P.A. et al., 2000). Хронічні поверхневі кератити добре лікуються кортикостероїдами та циклоспорином.

У разі абортів або нервових уражень звертають увагу на забезпечення надійної біобезпеки приміщень. Адже такі тварини стають особливо активними джерелами збудника інфекції. Ці заходи створюють додаткові труднощі під час годування уражених коней, особливо тих, у яких розвиваються тяжкі клінічні ознаки. Проте завжди необхідно проводити заходи для запобігання поширенню захворювання всередині лікарні. Хворі коні повинні бути надійно ізольованими географічно в окремій частині двору. Останнє може бути неможливо забезпечити для лежачих коней, і в цього разі в стайнях обладнують спеціалізовані кріплення і стропи. Персонал повинен носити спеціальне взуття, халати та рукавички, під час відвідування уражених коней. Обладнання та посуд використовуються лише в боксі з хворою твариною.

Для запобігання аборту можна застосовувати ацикловір та подібні препарати (валацикловір). Щоби запобігти ускладненням після аборту, кобилам внутрішньом'язово вводять антибіотики – гентаміцин у дозі 1–2 мг/кг маси тіла, ампіцилін – 8 мг/кг через 8 год., стрептоміцин – 5–16 мг/кг через 12 год., хлорамфенікол – 50 мг/кг маси тіла тварини. Герорально дають сульфаніламідні препарати: норсульфазол 0,02–0,05 на 1 кг, сульфадимезин – 0,03–0,05 г/кг, сульфатіозол – 60 мг/кг тощо. Курс лікування антибіотиками й сульфаніламідними препаратами 2 рази на добу протягом 5–7 днів.

У разі прояву нервової форми ринопневмонії симптоматичне лікування ґрунтується на внутрішньовенному введенні 200 см<sup>3</sup> 40 % глюкози, 20–30 см<sup>3</sup> 20 % кофеїну, 5–6 см<sup>3</sup> лазіксу. Внутрішньом'язово вводять 20–25 см<sup>3</sup> пірацетаму. Підшкірно вводять вітаміни B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, прозерин або амі-

ридин. Таке лікування сприяє одужанню протягом 10–14 днів. За відсутності лікування парези й паралічі прогресують і коні гинуть. Практичні лікарі за кордоном застосовують диметилсульфоксид (ДМСО) з розрахунку 1 г/кг (розводять 1 : 10 у фізіологічному розчині й задають раз на добу, протягом 3–5 днів), кортикостероїди (дексаметазон 0,1 мг/кг раз на добу протягом 3 днів) та нестероїдні протизапальні препарати (флуніксин 1,1 мг/кг двічі на день протягом 3–5 днів) (Reed S.M. et al., 2003; Collins P., 1983; De la Fuente R. et al., 1992; Rollinson E.A., White G., 1983).

Відтак перехворювання на ринопневмонію триває недовго (1–4 місяці). Після абортів відновлення в кобил більш тривале. У разі паралічів сечового міхура ставлять катетери, промежину обов'язково змащують вазеліном щоби не було мацерації шкіри. Якщо тварина не в змозі самотійно пити воду, застосовують регідраційну терапію.

**Імунітет і специфічна профілактика.** Ефективні вакцини проти *EHV* повинні відповідати декільком вимогам: безпечний та ефективний шлях доставки та індукція повнокомпонентної імунної відповіді (як на клітинному, так і на гуморальному рівнях; забезпечення як системного, так і імунітету слизових); формувати високі титри вірусонейтралізуючих антитіл і клітин імунологічної пам'яті. Останнє завдання ще більше ускладнюється впливами гаплотипу великого комплексу гістосумісності (*MHC*) щодо розпізнавання вірусних антигенів. Латентна інфекція з персистуванням вірусу також буде впливати на результат вакцинації. Навіть повноцінна імунна відповідь на вакцинацію проти *EHV-1*, не дає повної гарантії захисту. Загальна негативна складова всіх діючих комерційних вакцин полягає в тому, що вони індукують високі титри вірусонейтралізуючих антитіл до вірусу в дорослих коней, які, ймовірно, забезпечуються персистувальним вірусом за латентної інфекції, але спричинюють слабкі або, можливо, невизначені реакції в імунологічно інтактних тварин, особливо жеребців.

Перша програмна вакцинація проти *EHV-1* була здійснена в Кентуккі в 1961 році. Спочатку застосовувалися різні препарати, згодом комерційна вакцина *Pneumabort-K*. За 20-річний період спостережень вакцинація знизила випадки абортів у Кентуккі на майже 75 % (Ostlund E.N., 1993). Проведене рандомізоване контрольне дослідження для оцінювання ефективності комерційної інактивованої комбінованої вакцини проти *EHV-1/EHV-4* (Bryans J.T., Allen G.P., 1982) показало, що вакцинація не зменшила прояв респіраторних клінічних ознак, мало впливала на віремію, дещо зменшувала назальні витоки й аборти.

У практичних ветеринарів побутує думка, що часто у вакцинованих коней може бути підвищений ризик розвитку неврологічних захворювань. Крім того, вакцинація не попереджає розвитку неврологічних уражень, а також під час спалахів неврологічних захворювань протипоказана. Щеплення вагітних кобил не є ефективним для блокування персистувально-

го вірусу. Застосування живих вакцин за певними схемами більш ефективне для захисту від нервової форми прояву, ніж інактивованих.

Нині у світі доступними є 10 інактивованих комерційних вакцин проти *EHV* (8 у США та 2 у Європі) та 2 живих (1 в США та 1 в Європі). Ці вакцини спричиняють напрацювання високих рівнів титрів комплементозв'язувальних і вірусонейтралізуючих антитіл і забезпечують певний захист проти респіраторних захворювань (Heldens J.G. et al., 2004; Bresgen C. et al., 2012; Goehring L.S. et al., 2010; Burrows R. et al., 1984; Frymus T. et al., 1986; Burki F. et al., 1990; Burki F. et al., 1991).

Продовжуються широкі дослідження з розробки вдосконалених вакцин проти *EHV-1* та *EHV-4*. Іншим *EHV* приділяють мало уваги, оскільки вони менш комерційно важливі. Наразі увага зосереджена на розробці рекомбінантних вакцин з використанням бакуловірусу та віспи канарок як векторів (Sellon D.C., Long M.T., 2014).

**Профілактика та заходи боротьби.** У всьому світі програми боротьби з хворобами спричиненими *EHV* включають: 1) запобігання проникненню збудників у приміщення; 2) обмеження ступеня поширення та тяжкості клінічної хвороби, як тільки *EHV-1* потрапляє до приміщень або з'являється в стаді; 3) обмеження поширення хвороби в приміщенні та на сусідні об'єкти (приміщення) протягом спалаху. Головна проблема профілактики цієї інфекції полягає в тому, що коні з латентними інфекціями (це стосується й молодняку) не виявляються. Тому, щоби зменшити виникнення спалахів, усі нові тварини, які входять у приміщення мають бути щеплені ще в господарстві-постачальнику й обов'язково має бути витриманий 30-денний профілактичний карантин.

Заходи боротьби з ринопневмонією ґрунтуються на суворому дотриманні загальних профілактичних і оздоровчих заходів. Забороняється ввозити коней із неблагополучних господарств, а також з пунктів, де протягом останніх двох місяців спостерігались аборти. Усіх коней, які надходять у господарство необхідно утримувати в профілактичному карантині протягом 30 днів. Якщо за цей час у коней не було підвищення температури тіла, ознак ураження верхніх дихальних шляхів, а також абортів, тварин переводять у групу здорових. До отримання результатів лабораторного дослідження: – кобилу, яка абортувала або коней із клінічними ознаками респіраторного захворювання ізолюють в окреме приміщення (ізолятор); – встановлюють ретельний ветеринарний нагляд за рештою коней господарства, ферми, й в випадку виявлення коней із підвищеною температурою тіла, останніх також ізолюють; – абортівані плоди, плідні оболонки, гній, підстилку, реманент, рештки кормів із денників і станків, де утримувалися кобили, які абортували, знезаражують відповідно з діючою інструкцією з проведення дезінфекції; – кобил, які абортували або тих, що народили нежиттєздатних лошат (загибель у перші 72 год.), піддають симптоматичному лікуванню. Решту

коней визнають підозрюваними в зараженні. Господарство (ферму), у якому діагностовано ринопневмонію, оголошують неблагополучним і в ньому запроваджують обмеження.

У неблагополучному з ринопневмонії коней господарстві забороняється: – перегрупування, виведення (вивезення) і введення (ввезення) коней; – передача сперми від жеребців-плідників у благополучні господарства; вивезення фуражу й кормів у благополучні господарства, відділки і ферми, де утримуються коні. Хворих і підозрілих у захворюванні відокремлюють, для догляду за ними закріплюють постійний обслуговуючий персонал та транспорт. На входах у приміщення конюшні облаштовують дезбар'єри. Конематок, які прийшли в охоту під час перебування в ізоляторі осіменяють штучно спермою здорових жеребців-плідників.

У разі вимушеного забою хворих і підозрілих у захворюванні на ринопневмонію коней: м'ясо після проварювання може бути використане в корм тваринам; кістки і внутрішні органи направляють у технічну утилізацію; шкіри дезінфікують шляхом витримування їх протягом 12 год. в слабкому розчині вапняного молока (1 кг свіжогашеного вапна на 20 л води) з наступним обполіскуванням чистою водою і висушуванням (рідинний коефіцієнт 1 : 4).

У разі виникнення абортів у конематок на 7–11 місяцях жеребності О. Є. Галатюк (2003) рекомендує проводити наступні заходи: а) за появи першого випадку абортів негайно ізолюють кобилу, яка абортувала, а також кобил, жереблення яких відбулося вчасно, однак вони привели нежиттєздатних або хворих лошат; б) проводять клінічний огляд і термометрію поголів'я. Конематок із підвищеною температурою тіла та виділеннями з носових ходів – також ізолюють; в) підстилку, гній у станках таких кобил старанно вичищають, станки і приміщення дезінфікують; г) патологічний матеріал від плоду відбирають і проводять дослідження, а плід і плодові оболонки знезаражують; д) покращують годівлю, утримання й експлуатацію жеребних кобил; е) особливу увагу звертають на забезпечення збалансованої годівлі молодих конематок 3–4-річного віку; є) у всіх конематок відбирають проби фекалій і визначають екстенсивність і інтенсивність інвазії гельмінтами; ж) парування конематок, які абортували, проводять лише окремо виділеними для них жеребцями.

Практичні спостереження та участь у проведенні оздоровчих заходів вказують, що за наявності ринопневмонії в господарстві необхідно проводити вакцинацію поголів'я. У разі регулярного прояву респіраторних хвороб вакцинацію лошат проводять тричі. Перший раз вакцину вводять у 10-добовому віці, наступні згідно настанови. Додаткова вакцинація в ранньому віці сприяє тому, що вакцинний штам блокує рецептори клітин, і відповідно хвороба в разі виникнення перебігає в легкій формі.

Галатюк О. Є. (2003) вказує, що максимальне звільнення коней від гельмінтів покращує стан резистентності організму. Крім того, висока



інтенсивність зараження альфортіями й деляфондіями може бути однією з причин абортів. На кінних заводах перед постановкою на стійлове утримання необхідно обов'язково проводити дегельмінтизацію всього поголів'я, застосовуючи один і той самий антгельмінтик не більше двох років підряд з тим, щоб у гельмінтів не вироблялась резистентність до препарату. Повторну дегельмінтизацію конематок проводити в перші два дні після жереблення, а лошатам-сисунам задавати антгельмінтики широкого спектру дії (панакур, екваланову або аверсектову пасту), починаючи з 2-тижневого до 6-місячного віку з інтервалом 45–60 діб. Для підвищення резистентності організму доцільно згодовувати моркву і пророщене зерно від 0,5 до 1 кг у день на конематку. Крім того, доцільно конематкам на 8–10 місяців жеребності вводити інсолвіт із профілактичною метою внутрішньом'язово у верхню третину шиї з розрахунку 1 мл на 100 кг маси тіла, з лікувальною 2 мл на 100 кг. Препарат вводиться дворазово з інтервалом 15–20 діб.

Стайню, звідки виділені хворі коні, і прилеглі території очищують і дезінфікують. Для дезінфекції використовують 2 % гарячий розчин їдкого натрію, 5 % гарячу емульсію креоліну, освітлений розчин хлорного вапна, який містить 2–3 % активного хлору, 2 % розчин формальдегіду. Абортовані плоди, плідні оболонки, гній, рештки кормів спалюють. Під час настання охоти кобил осіменяють штучно через 1 міс після аборту. Хворих коней лікують симптоматично.

Карантинні обмеження знімають після останнього випадку захворювання, абортів у конематок, народження мертвого нежиттєздатного приплоду – через 2 місяці, якщо в господарстві відсутні конематки в другій половині вагітності. В інших випадках – після благополучної вижеребки. Іподроми та інші господарства де відсутні жеребні конематки, – через 1 місяць після останнього випадку одужання хворих коней. Перед зняттям обмежень проводять завершальну дезінфекцію стаєнь, кінського спорядження, транспорту.

## РЕПРОДУКТИВНО-РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ СВИНЕЙ

Репродуктивно-респіраторний синдром свиней (англ.: *Porcine reproductive and respiratory syndrome*; син.: «сине вух», епізоотичний (пізній) аборт свиней; абр.: *PRRS*, *PPCC*) – вірусна емерджентна хвороба, яка характеризується порушенням функції відтворення у свиноматок, а також абортами, передчасними опоросами й народженням мертвих, слабких або нежиттєздатних поросят, пневмонією й діареєю молодняку та значною його загибеллю.

**Історична довідка.** РРСС уперше встановили в 1986 – 1987 рр. у племінних господарствах США (штати Айова й Мінесота) і Канади, а в 90-х рр. в багатьох країнах Європи, Південної Америки й Азії. У різних країнах ця хвороба отримала назви: *синє вуха, ендемічні(ензоотичні) пізні аборти у свиней, блакитний аборт, загадкова (таємнича) хвороба свиней, безпліддя й респіраторний синдром свиней, PRRS* тощо. Інфекційну природу захворювання було доведено в 1990 році. Уперше етіологічну роль вірусу у виникненні РРСС довели в 1991 році. вчені голландського Центрального ветеринарного інституту м. Лелістад – Wensvoort і Tersptra. Автори назвали виділений вірус «агент Лелістад». Офіційна назва РРСС (*PRRS*) прийнята в 1992 році на I Міжнародному симпозиумі з РРСС у США. З 1992 року РРСС включено до списку хвороб групи Б класифікації МЕБ, яка існувала на той час.

Ретроспективні серологічні дослідження показали, що вірус репродуктивного респіраторного синдрому свиней (*PRRSV*) був присутній у Канаді до 1979 року (Carman et al., 1995), США до 1985 року (Zimmerman et al., 1997) та колишній німецькій Демократичній республіці до 1987 року (Ohlinger et al., 2000). В Азії, антитіла у свиней до *PRRSV* були виявлені в Південній Кореї в 1985 році (Shin et al. 1993), в 1987 році на Тайвані (Chiou, 2003), в 1988 році в Японії (Hirose et al. 1995). У *PRRSV-1* описані декілька генетичних підтипів. Підтипи 2, 3 і 4 *PRRSV-1* виявлені в Росії, Білорусі, Україні, Литві та Латвії мають значну розбіжність нуклеотидних послідовностей. Ці дані говорять про те, що *PRRSV-1* циркулював у країнах колишнього Радянського Союзу задовго до першого повідомлення про спалах епідемії на Заході Європи. Припускають, що цей регіон був первинним середовищем, у якому еволюціонував *PRRSV-1* (Stadejek et al., 2006). Явна сегрегація незалежних генетичних вірусних підтипів між Західною та Східною Європою відбулася після політичних змін у Європі, що сприяло посиленому руху тварин через кордони.

**Економічні збитки.** Швидко поширення РРСС в 1988 – 1989 рр. в США завдало значних збитків свинарству цієї країни й економічні збитки від нього були вищими порівняно з іншими хворобами (прямі збитки становили – 50–250 доларів, побічні – 50–314 доларів на свиноматку). У Європі та Північній Америці, збитки на свиню в разі неблагополуччя господарства з *PRRS* становлять 6,25–15,25 доларів США (Holtkamp et al., 2013; Nathues et al., 2017). З цієї причини, усунення *PRRS* зі стада, регіонів і країн є оптимальним рішенням.

Наприкінці 90-х рр. на фоні поганої й неповноцінної годівлі свиней перебіг РРСС в Україні набув ензоотичного характеру. Діагноз було підтверджено у свинарських господарствах Сумської, Харківської, Донецької й Полтавської областей. Економічні збитки визначаються порушенням відтворення, абортами, мертворожденістю, загибеллю поросят, а перехворілі тварини зупиняються у своєму розвитку (уповільнення росту), і в них значно знижується продуктивність. Найбільш

високі виробничі втрати виникають під час гострих спалахів РРСС у початковій фазі хвороби, під час якої можуть гинути від 1 до 3 % дорослого племінного поголів'я раніше благополучного господарства.

**Характеристика збудника.** Збудник хвороби вірус, який належить до роду *Arterivirus* родини *Arteriviridae*. Вірус РНК-вмісний, розмір віріону 45–65 нм. Має зовнішню ліпидовмісну оболонку та чутливий до ефіру, хлороформу та інших ліпідних розчинників.

За даними спеціальної літератури ізоляти вірусу РРСС відрізняються одне від одного патогенністю для свиней (*високо-, слабо- і апатогенні*), дії на клітини і тканини (*цито- і нецитолітичні*), ступеня й можливості їхньої репродукції в різних системах культивування, за вираженістю бляшкоутворення (*велико- і дрібнобляшкові*), за антигенністю та вірулетністю. Саме цими відмінностями й пояснюється різний прояв хвороби у свиней різних порід і вікових груп.

Нині існує дві генетичні групи вірусу РРСС: *американська і європейська*, які відрізняються за нуклеотидною й амінокислотною послідовностями, а також у серологічних перехресних реакціях. *PRRS* типу 1 (*PRRSV-1*) та *PRRS* типу 2 (*PRRSV-2*) представлені прототипними штамми. Штам *PRRSV-1 Lelystad* та штам *PRRSV-2 VR-2332* були виявлені в 1991 році в Європі (*PRRSV-1*) та Північній Америці (*PRRSV-2*). Відмінності цих двох генетичних груп становлять біля 44 % їхніх нуклеотидних послідовностей. У Європі домінує *PRRSV-1*, в Америці та Азії – *PRRSV-2*.

Унаслідок виражених антигенних відмінностей не існує повного перехресного захисту між американськими і європейськими штамми вірусу РРСС. Водночас вірусвакцина з американського штаму захищала тварин від захворювання, спричиненого як американськими, так і європейськими штамми, однак ефективність її щодо останніх була нижчою.

В умовах лабораторії вірус добре розмножується в макрофагах із легеневих альвеол 2–6-тижневих поросят, вільних від патогенної мікрофлори. З перещеплюваних культур клітин для виділення вірусу і його репродукції використовують, як правило, лінії клітин *MARC-145* (культура альвеолярних макрофагів свиней), *CL-2621*, *CPL-11171*. Розмноження вірусу відбувається в цитоплазмі клітин. У перших двох пасажах цитопатичний ефект може бути відсутній, у зв'язку з чим матеріал кожної проби пасажують не менше 3 разів.

Вірус РРСС нестійкий за *pH* нижче 5,0 і вище 7,0, повністю інактивується хлороформом і ефіром, зберігається лише протягом 10–20 год. у слині, сечі, фекаліях, на дерев'яних і залізних поверхнях, соломі, пластику, взутті. У рідких середовищах збудник більш стійкий. У водопровідній воді він зберігається до 11 діб (вода для напування тварин може бути чинником розповсюдження збудника), у буферному або фізіологічному розчині 4–6 діб. Інфекційність вірусомісної суспензії виготовленої з легень зберігається протягом 1,5 років за мінус 70 °С, за плюс 4 °С – 1 міс, за 37 °С – 2

добі. За температури 55 °C очищений вірус інактивується протягом 45 хв. Збудника РРСС протягом 24 год. після забою хворої тварини постійно виділяли з мигдаликів, лімфатичних вузлів, легень і сироватки крові, нечасто з м'язової тканини. Через 48 год зберігання за 4°C вірус виявляли в сироватці крові, але в туші він був відсутній. Відповідно ризик зараження через боєнські відходи й м'ясо є практично нульовим. Збудник нестійкий до хлорвмісних окиснювачів. Препарати хлору в концентрації 0,03 % інактивують збудник протягом 10 хв. Йодовмісні препарати в концентрації 0,0075 % і четвертьамонійні сполуки (0,0063 %) інактивують збудник за 1 хв. Відповідно для дезінфекції приміщень використовують препарати глюта-раладегіду, хлоровмісних окиснювачів і четвертьамонійних сполук.

**Епізоотологічні відомості.** До РРСС сприйнятливі свині всіх порід і вікових груп (*Sus scrofa*), але переважно цю хворобу реєструють серед свиноматок, поросят перших днів життя і відлучених, зрідка в підсвинків відгодівельних груп. Чутливі до вірусу також ошейникові пекарі (*Pecari tajacu*) (Molina-Barríos et al., 2018). Поширеність *PRRSV* у диких свиней кабанів є доволі низькою, і їхній внесок у екологію *PRRSV* не визначений (Pedersen et al., 2018).

Основними джерелами збудника інфекції є хворі й перехворілі свині. Вірус з організму хворої тварини або вірусоносія може виділятися з оральними й назальними секретами, сечею, калом, спермою, молоком (Wagstrom et al., 2001). Кількість вірусу який виділяється з організму і тривалість виділення суттєво відрізняється в різних ізолятах (Cho et al., 2006).

Заражена свиноматка може розповсюджувати вірус 100 і більше днів. Англійські дослідники вважають, що в стадах свиней вірус може персистувати до 60 і більше днів (Zimmerman J., 1991). Вірус РРСС на благополучні ферми заносять з інфікованими тваринами (латентна інфекція). Особливо небезпечною ситуація стає в разі виникнення захворювання на племінних фермах. Із таких господарств із тваринами-вірусоносцями збудник потрапляє в інші (товарні) господарства.

Чинниками передачі збудника є реманент, взуття, механічними переносниками вірусу можуть бути птахи (навіть перелітні) й обслуговуючий персонал. Вірус РРСС в організм плодів проникає трансплацентарно, на що вказує виявлення збудника і специфічних антитіл у мертворождалих плодів і живих ослаблених поросят до першого приймання молозива.

Епізоотологічні спостереження доводять, що вірус може передаватися і через сперму. Унаслідок переохворювання РРСС, у кнурів спостерігають імпотенцію й погіршення якості сперми. За природного парування кнур може заразити свиноматку і, навпаки.

За даними спеціальної літератури інкубаційний період у випадку введення інфікованих тварин на ферми, здебільшого триває до 2–5 тижнів. Після надходження на ферму серопозитивних кнурів і свиноматок хвороба розпочинається через 3–5 місяці й характеризується народженням

свиноматками мертвих поросят. Особливо швидко захворювання розповсюджується серед свиней, які утримуються в тісноті, і в цих випадках може уражатися до 100 % свиней. Гострий перебіг захворювання на свинофермах триває 1–5 місяці й залежить від її розмірів. У великих свинарських комплексах вона може тривати до 1 року й більше. Хвороба може загострюватись, переважно, у холодну пору року (листопад-квітень), а потім епізоотична ситуація поступово приходить до норми. Рецидиви РРСС у господарствах настають через 12–18 місяці, що безпосередньо пов'язано з інтенсивністю заміни основних свиноматок і кнурів-плідників ремонтними, а також тривалістю імунітету у тварин стада.

У відгодівельних господарствах переважає респіраторна форма хвороби.

Вірус РРСС репродукується не лише в статевих органах, але і в альвеолярних макрофагах, руйнування яких відкриває доступ для секундарної мікрофлори. Збудник маючи імуносупресивні властивості, тим самим зумовлює підвищений ризик захворювання на інші хвороби. Отже, на думку багатьох дослідників, захворюваність і смертність за РРСС значною мірою залежить від наявності збудників секундарних інфекцій, умов утримання й годівлі тварин, меншою мірою – від специфічного збудника. Слід зазначити, що РРСС часто перебігає в асоціації з іншими інфекційними хворобами (парво-, рота-, ентеровірусні інфекції, енцефаломіокардит, грип, КЧС, хвороба Ауескі, мікоплазмоз, хламідіоз, леггоспіроз, пастерельоз, сальмонельоз, колібактеріоз, стрептококоз тощо). Така ситуація пояснюється тим, що вірус РРСС має імуносупресивну дію. В організмі свиней його клітинами-мішенями є макрофаги легень, кількість яких, так само як і лейкоцитів і моноцитів, різко знижується після інфікування. Останнє створює передумови для появи вторинних інфекцій (вірусних і бактеріальних). Вірус виявляють у крові й альвеолярних макрофагах до 30 і більше днів після інфікування тварин.

Персистенція вірусу й формування латентних форм інфекції типова характеристика цього захворювання. Нині жодний із діагностичних тестів не може достовірно відрізнити «чистих» тварин від вірусоносіїв.

**Патогенез.** У зараженого молодняку вірус РРСС виявляли через 1–2 дні після зараження в альвеолярних макрофагах, дендритних клітинах, моноцитах, епітелії бронхів, у селезінці і крові. Унаслідок віремії, яка переважно триває 21–28 днів (іноді 55–60 днів), вірус заноситься в різні органи, де зберігається протягом тривалого часу. У цьому разі відбувається ушкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин і розвиток васкулітів, які є причиною набряків тканин. Крім того, збудник у внутрішніх органах розмножується в ретикулоцитах, а також циркулюючих моноцитах. Плацента, як і альвеолярні макрофаги (значна частина з яких руйнується), є органом-мішенню для цього збудника. У місцях поєднання з маткою плацента відшаровується із-за некротичного розпаду клітин, як наслідок інфіковані макрофаги мігрують через пла-

центу й розмножуються в тканинах плоду. Унаслідок значної загибелі макрофагів порушується робота імунної системи легень що і сприяє розмноженню там секундарної мікрофлори.

Значно зменшується кількість альвеолярних макрофагів і порушуються їхні функції в інфікованих поросят. Макрофаги відіграють важливу роль в індукції антитілоутворення. Розвиток респіраторного синдрому зумовлений вторинними бактеріальними інфекціями після розмноження вірусу в альвеолярних макрофагах і порушення функції імунної системи легень. У свиноматок і кнурів він зумовлює ураження статевої системи з розвитком репродуктивного синдрому. Вірус активно виділяється з організму із секретами й екскретами, його виділяють із сечі (до 14 днів після зараження), слини (до 42 днів), змивів трахеї (до 35 днів), сперми кнурів (до 92 днів), мигдаликів (до 157 днів).

Унаслідок активного розмноження вірусу в легенях і розвитку секундарної мікрофлори виникають: інтерстиціальна пневмонія, лімфоплазматичний риніт із втратою війок; мононуклеарний міокардит; численні периваскуліти в мозку (енцефаліт); спленіт із виснаженням лімфоцитами периферійної частини лімфофолікулів селезінки. Виникає лімфоїдне виснаження коркової речовини часток тимусу, лімфоїдних фолікулів мигдаликів й лімфовузлів, лімфоїдна гіперплазія селезінки й лімфатичних вузлів на пізніх стадіях хвороби, десквамація епітелію плаценти і лімфогістіоцитарні васкуліти в материнській частині плаценти у свиноматок. Останнє дозволило деяким дослідникам зробити висновок, що плацента також є органом-мішенню для вірусу РРСС, унаслідок чого і відбувається його трансплацентарна передача (Zimmerman J.J. et al., 2019).

**Клінічні ознаки й перебіг.** Під час РРСС порушуються переважно репродуктивна й респіраторні функції організму. У зв'язку з цим хвороба проявляється здебільшого в *репродуктивній, респіраторній і змішаній* формах.

Репродуктивну форму спостерігають у свиноматок і кнурів, респіраторну – у поросят-сисунів і відлучених.

Провідний симптом РРСС у свиноматок – *порушення репродуктивної функції*, що супроводжується абортom, передчасним народженням нежиттєздатних плодів, мертвих або слабких поросят, надалі затримкою і відновленням охоти, безпліддям, респіраторним синдромом. Клінічні ознаки хвороби, як правило, спостерігали на 105–112 добу поросності. Спочатку спостерігають відмову від корму, підвищення або зниження температури тіла, а через декілька днів – передчасний опорос. Іноді подовжується тривалість опоросу на 1–2 дні, кількість мертвонароджених різко збільшується. Якщо розглядати крайні межі нормальної поросності в 113–117 днів, то запізнілі опороси до 120 дня можуть свідчити про загибель плодів у більш ранньому періоді, і можуть бути зумовлені іншими інфекціями свиней із репродуктивним синдромом, такими як парво- і

ентеровірусна інфекції. Однак, здебільшого муміфікації плодів за гострого перебігу РПС не спостерігається. В окремих випадках у свиноматок спостерігають залежування, хистку ходу, параліч задніх кінцівок або викривлення шиї. Загибель свиноматок у різних випадках може становити 1–10 %. Після абортів, які можуть становити 10–50 %, свиноматки досить швидко одужують і лише в окремих із них спостерігають «післяродові схватки». Після абарту в частини свиноматок можуть реєструватися нервові ознаки, такі як атаксія, кружляння та парези. Вони повторно приходять в охоту, однак термін прохолостування збільшується. Проявляються метрити, мастити, агалактія, а також розвивається пневмонія (*змішана форма перебігу*). Унаслідок перехворювання у 30–60 % свиноматок спостерігаються прохолостування. У свиноматок, які опоросилися в оптимальні строки супоросності ( $114,7 \pm 1,7$  днів) у гострому періоді хвороби до 100 % поросят можуть бути мертвонародженими.

У кнурів спостерігається анорексія, пригнічення, зниження лібідо і якості сперми.

*Респіраторний синдром* характеризується прискореним диханням і кашлем. У дорослих тварин він швидко проходить. У поросят різного віку ознаки ураження органів дихання продовжують прогресувати, що пов'язано із секундарною інфекцією. У відгодівельних поросят найбільш частими клінічними ознаками інфекції є задишка змішаного типу, прискорене й утруднене дихання, кашель, блювання, підшкірні крововиливи. У разі аускультатії виявляють жорстке везикулярне дихання, іноді везикулярні хрипи в ділянці бронхів і верхівкових часток легень. Періодами до 5–7 днів спостерігається ремітивна гарячка. Біля 60 % сисунів і відлучених поросят страждають порушеннями роботи центральної нервової системи, які супроводжуються тимчасовим парезом і паралічем кінцівок, хисткістю ходи й надлишковою збудливістю. Після гострої, клінічної фази (4–5 міс.) настає хронічна фаза, яка триває 7–12 міс. і характеризується відставанням поросят у рості й підвищеною смертністю завдяки респіраторним та іншим хворобам.

Отже, респіраторний синдром найбільш типовий для молодняка. Приблизно в 30 % тварин спостерігають ураження очей із наступною динамікою: катаральний кон'юнктивіт – гнійний кон'юнктивіт – кератит – панфталміт – витікання очного яблука і сліпота. Під час латентної інфекції в перехворілих свиноматок народжуються здорові поросята, у яких у період відлучення зникає колостральний імунітет. Тому вони заражаються РПС, хворіють, і що важливо – стають носіями вірусу. Після відлучення серед таких поросят спостерігається падіж біля 50 %. Тяжкість захворювання залежить від умов утримання й годівлі тварин, наявності стрес-чинників, а також секундарних інфекцій.

Хворі новонароджені поросята швидко втрачають здатність ссати, у них розвивається респіраторний синдром (короткочасне підвищення



температури тіла, слабкість, кашель, чхання, червений тип дихання), посиніння вух, пронос. Через 1–2 доби після зараження у хворих розвивається лейкоцитоз (кількість лейкоцитів в 1 мкл крові може становити 28–30 тис і може зберігатися на цьому рівні протягом 2–3 тижнів). Тварини здебільшого гинуть у перший тиждень після народження або після відлучення від свиноматок. В окремих господарствах під час гострих спалахів РРСС загибель поросят-сисунів досягає 100 %, а серед відлучених із респіраторним синдромом – до 20 %. Підвищений рівень абортів, мертвонародженості, значна загибель поросят у перші 2 тижні життя й після відлучення – характерні ознаки РРСС. Німецькі дослідники, обробивши значну кількість статистичних показників в уражених РРСС господарствах, встановили, що в гніздах хворих свиноматок нараховували до 30–40 % мертвонароджених, 30 % слабких і 30 % зовні здорових поросят. У мертвонароджених поросят спостерігали одулість голови, кон'юнктивіти й ураження рогівки очей, підшкірні набряки. Слабкі поросята масою тіла до 1 кг вищать і стогнуть, задні кінцівки їхні часто витягнуті, і вони не можуть нормально встати на ноги. В окремих поросят проявляються ознаки недорозвинутості нижньої щелепи, куполоподібної голови, хемозу, клишавості тощо.

Розрізняють гостру, підгостру, хронічну й субклінічну (латентну) форми перебігу захворювання. Зниження або відсутність апетиту, спостерігається на початку захворювання (у 5–50 % свиней). Повну анорексію спостерігають нечасто. У значної частини тварин (до 30 %) у початковий період реєструють гарячку, у цьому разі температура тіла може підвищуватися до 41 °С. Крім того, спостерігають ціаноз вух, хвоста, вульви, червоної стінки, п'ятачка. Не більш, ніж у 5 % ураженого поголів'я спостерігають червоно-синє пофарбування вух, іноді короточасне, порівняно з проявом хвороби в Північній Америці (цю ознаку здебільшого спостерігали серед свиней у Європі).

Іноді реєструють симптоми ураження центральної нервової системи, проявляється порушення координації рухів, надмірна збудливість і паралічі.

*Гострий* перебіг захворювання за відсутності заходів боротьби може перейти в підгострий і хронічний, особливо часто це буває у великих свинарських комплексах.

За *хронічного* перебігу спостерігають відносно благополуччя су-поросних маток. Через 1–1,5 місяці можливе народження на неблагополучній фермі здорових поросят, але через деякий час у свиноматок (особливо разових) знов спостерігаються аборти. У відгодівельних господарствах хвороба перебігає з такими особливостями: основні клінічні ознаки пов'язані з ураженням органів дихання. Хронічна форма захворювання в поросят характеризується ураженням органів дихання, пригніченням, втратою апетиту, кон'юнктивітом, набряком і запа-

ленням повік, що призводить до кератиту, витікання очного яблука і сліпоги. Серед таких поросят рееструють значну кількість крипторхидів. Свиноматки можуть втрачати репродуктивну здатність, іноді вона поступово відновлюється, однак протягом тривалого часу після цього рівень народжуваності в них знижений на 10–15 % від норми, спостерігають респіраторні порушення. Вірус РРСС може протягом тривалого часу циркулювати в уражених стадах. Так, у неблагополучних господарствах його виділяли протягом 2,5 років після першого спалаху (персистування вірусу й формування *латентних форм* інфекції). У деяких свиногосподарствах за відсутності клінічних ознак хвороби в сироватці крові свиней виявляють антитіла до вірусу РРСС. На деяких свинокомплексах, де після спалаху не проводили специфічну профілактику, спалахи захворювання виникали знову через 1–1,5 року.

**Патолого-анатомічні зміни** за РРСС не є патогномонічними. Оскільки РРСС перебігає у вигляді змішаної інфекції в поєднанні з іншими хворобами характер патолого-анатомічних змін може певною мірою бути зумовлений останніми. Крім того, вираженість патолого-анатомічних змін значною мірою залежить від вірулентності штаму (Brockmeier et al., 2017; Guo et al., 2013).

Під час розтину новонароджених поросят спостерігають ін'єкцію судин головного мозку, блідість і кровонаповнення печінки, темний колір шкірного покриву. У тварин спостерігають також крововиливи й набряки підшкірної та навколонирикової клітковини, збільшений вміст рідини в перикардіальній і черевній порожнинах, інтерстиціальну пневмонію (іноді геморагічну), дистрофію печінки і зміни в легенях, набряк лімфатичних вузлів, брижів і м'язів.

За РРСС можуть виявлятися мультифокальні шкірні, епікардіальні та нирково-кортикальні крововиливи, хімоз, кон'юнктивіт, та атрофія тимусу (Guo et al., 2013).

Під час патолого-анатомічного дослідження значної кількості абортіваних і загиблих новонароджених поросят рееструють куполоподібність голови, недорозвиненість нижньої щелепи, крововиливи й набрякність у підшкірній клітковині, трансудат у грудній, черевній і перикардіальній порожнинах, гіперемію, крововиливи й різні форми запалення легень, дистрофічні процеси з крововиливами в серці, печінці, нирках. Ураження можуть включати периренальний набряк, набряк зв'язок селезінки і брижів, асцит, гідроторакс, гідроперитонеум та сегментарне збільшення пуповини через крововиливи (Dea et al., 1992). Мікроскопічні ураження легень можуть включати лімфоїдне виснаження та атрофію фолікулів у мезентеріальних лімфатичних вузлах; лімфогістіоцитарний сегментарний артеріт і периартеріт у пуповині, легенях, серці та нирках; мультифокальну інтерстиціальну пневмонію з епізодичною гіперплазією пневмоцитів II типу; легкий перипорталь-

ний гепатит; міокардит із втратою волокон міокарда; мультифокальний лейкоенцефаліт та агрофію тимусу (Novakovic et al., 2016).

**Діагностика** ґрунтується на епізоотологічних, клінічних, патолого-анатомічних даних і результатах лабораторних досліджень, ізоляції та ідентифікації збудника, а також на виявленні специфічних антитіл у сироватці крові. Підозрою в захворюванні тварин на РРСС повинні бути такі показники: – значна кількість народжених поросят і муміфікованих поросят в останній термін супоросності (на 90–112 добу); – значна кількість передчасних опоросів із народженням нежиттєздатних поросят, що гинуть на 2–5 добу життя; – масове захворювання відлучених поросят з ознаками пневмонії й діареї. У крові хворих і перехворілих тварин виявляють вірусспецифічні антитіла, які з’являються на 5–13 добу після інфікування, а максимальної концентрації досягають через 2–5 тижнів.

Для лабораторних досліджень відбирають проби крові або внутрішніх органів (легені, мигдалики, середостінні лімфатичні вузли тощо), ексудат грудної порожнини від декількох абортіваних плодів або вимушено забитих нежиттєздатних новонароджених поросят (віком 1–3 доби). Зразки біологічного матеріалу (вагою 10–15 г) уміщують у стерильні флакони, герметично закривають їх гумовими пробками, кладуть у поліетиленовий пакет, у термос із льодом та запечатують (Decorte et al., 2015; Fablet et al., 2017).

Для виявлення антитіл до вірусу РРСС у лабораторію ветеринарної медицини доставляють сироватки крові від декількох тварин (2–5 см<sup>3</sup>). Для проведення комплексного серологічного скринінгу епізоотичного стану щодо цього захворювання необхідно провести дослідження парних сироваток крові від якомога більшої частини технологічних груп свиней (порісні та холості свиноматки, кнури, поросята різного віку). У супровідному документі детально описують патологію, епізоотичні показники та інші допоміжні відомості. Проби біологічного матеріалу для лабораторних досліджень направляють у державні та уповноважені лабораторії ветеринарної медицини.

У лабораторній діагностиці для виявлення антитіл до РРСС широко використовують ІФА, НРІФ, РН, однак вони мають різну чутливість (Gerber et al., 2014; Langenhorst et al., 2012). Найбільш визнаною для виявлення антитіл є ІФА. У багатьох країнах використовують діагностичні системи фірми *IDEXX* (США).

Для виявлення вірусу в патологічному матеріалі застосовують РІФ, імуногістохімічні методи. Методи виявлення *PRRS* на основі нуклеїнової кислоти включають: *RT-PCR*, секвенування, *in situ* гібридизацію (*ISH*) та модифіковану ПЛР з ізотермічним підсиленням (*LAMP*) (Gerber et al., 2013; Park et al., 2016).

Виявлення вірусу можна проводити в культурі клітин альвеолярних макрофагів і культурі клітин *MARC-145* (de Abin et al., 2009). Виявлені

ізоляти ідентифікують із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і визначають первинну структуру фрагменту геному.

Для кінцевого діагнозу потрібне підтвердження присутності генома вірусу в патологічному матеріалі або антитіл у сироватці крові поросят до приймання ними молозива або в транссудаті від мертвнонароджених (абортовані плоди). Наявність антитіл у розведенні сироватки крові в діагностичному титрі свідчить про зараження тварини. Виявлення антитіл у сироватці крові новонароджених поросят до приймання молозива вказує на інфікування останніх у матці в імунокомпетентний період розвитку (після 70 дня порослості).

**Диференційна діагностика.** Це захворювання необхідно диференціювати від інфекційних хвороб, які проявляються з респіраторним синдромом: грип свиней, хвороба Сендай, пневмоній хламідійного походження, мікоплазмозної пневмонії, сальмонельозу, пастерельозу, актинобацильозної плевропневмонії.

*Грип* розпочинається з підвищення температури тіла до 41–42 °С, супроводжується загальною слабкістю, анорексією, кон'юнктивітами, слизовими витіканнями з носової порожнини, чханням і кашлем. Провідним патогномонічним симптомом за грипу є розвиток численних вогнищ некрозу бронхіального епітелію. Грип можна диференціювати застосувавши РН або РНГА. На відміну від РСС за грипу, пастерельозу, сальмонельозу, актинобацильозної пневмонії, хвороби Сендай не буває масових народжень мертвих і значної кількості слабких поросят. *Пастерельоз* супроводжується крупозною пневмонією, проявляється у вигляді ензоотичних спалахів. Бактеріологічними дослідженнями виявляють пастерели. За *сальмонельозу* спостерігають морфологічні ознаки сепсису, сальмонельозні вузлики й некрози в печінці, дифтеритний коліт і тифліт, синюшно-червоний колір нижньої частини черева, писку, вух і кінцівок, ознаки серцевої недостатності й токсікозу, і проявляються вони фактично перед загибеллю тварин. За *актинобацильозної плевропневмонії* свиней проявляється геморагічний компонент із запаленням легень і вираженим набряком інтерстиціальної сполучної тканини. У центрі ураженої частки виявляють 1–2 первинних вогнища, фібринозний плеврит. Остаточно для диференціації в лабораторії ветеринарної медицини застосовують посів на шоколадний агар, на МПА з бактеріями-годувальницями, вивчають гемолітичні властивості й уреазну активність. У неблагополучному з *хламідіозу* свиней господарстві, крім пневмоній, у поросят виникають розлади травлення, кон'юнктивіти, у кнурів орхіти й ураження суглобів, остаточно можна провести серологічне дослідження в РЗК або ІФА. Вірусом *хвороби Сендай* уражаються поросята віком 2–15 днів. У дорослих тварин спостерігають лише тимчасові симптоми ураження дихальних шляхів і незначний підйом температури. Цей вірус на відміну від збудника РСС добре

розмножується на курячих ембріонах і білих мишах, можна також провести його ідентифікацію в РЗГА і РН. Клінічною ознакою *парвовірусної інфекції свиней* є муміфіковані плоди й мертворождені поросята. Такі ознаки можуть бути присутні за РРСС. У цьому разі для диференціації використовують серологічне й вірусологічне дослідження.

**Імунітет і специфічна профілактика.** Материнські антитіла до вірусу зберігаються в молодняку до 4–10-тижневого віку. Імунітет, який розвивається після перехворювання або вакцинації, нетривалий, а в реінфікованих через 5 міс свиней можуть знову виникати симптоми ураження репродуктивної системи. Для специфічної профілактики РРСС у всьому світі використовують живі та інактивовані вакцини.

У Європі переважно використовують живу вакцину проти РРСС (*Porcilis PRRC*) створену на основі низьковірулентного штаму. У США ліцензовані дві живі вакцини (*Resp PRRS/Repro, Prime Pac*), їх готують зі штамів вірусу РРСС, атенуйованих пасажуванням на культурі клітин. Однак недоліками живих вакцин є: тривале персистування вакцинного вірусу в організмі свиней; передача його від щеплених не щепленим тваринам; проходження вірусу через плаценту й інфікування плодів; вакцинний вірус може персистувати в організмі кнурів і передаватися зі спермою.

В Іспанії та Франції застосовують лише інактивовані вакцини проти вірусу РРСС. У США застосовують інактивовану комплексну вакцину проти РРСС, парвовірусної інфекції свиней, лептоспірозу й бешихи. Препарат вводять ремонтним свинкам і свиноматкам внутрішньом'язово за 4–6 тижнів до осіменіння. Ревакцинують тварин через 3–4 тижні.

Останнім часом специфічну профілактику РРСС у США ускладнила циркуляція в свинарських господарствах атипових штамів вірусу, які спричинювали більш тяжкий перебіг хвороби й аборти у 15–60 % свиноматок. В окремих господарствах спостерігали підвищену (понад 5 %) летальність свиноматок. Вакцинація не попереджала прояву хвороби, що свідчило про циркуляцію в господарствах антигенно різних і високовірулентних штамів вірусу. Нині для створення нового покоління вакцин проти РРСС використовують методи генної інженерії. Голландські дослідники сконструювали повнорозмірну комплементарну ДНК геному штаму *Lelystad* для отримання атенуйованого й маркерного вірусу, придатного для використання як безпечної й ефективною вакцини. Американські дослідники розробили нову вакцину проти РРСС на основі плазмідної ДНК із вбудованими генами вірусних білків. Імунізацію такою плазмідною називають ДНК-вакцинацією (генною імунізацією). Під час введення 3-тижневим поросяткам плазмідної ДНК із вбудованими генами відбувається індукція гуморальної і клітинної імунної відповіді.

**Профілактика й заходи боротьби.** Для профілактики захворювання свиней на РРСС керівники та спеціалісти господарств незалежно від форми власності зобов'язані чітко виконувати заходи, передбачені Вете-

ринарно-санітарними правилами для свинарських господарств, СНІП та іншими нормативними актами. Слід організувати захист господарства від занесення цієї інфекції і її розповсюдження як у господарстві, так і за його межами. Для цього необхідно: – дотримуватися чинних ветеринарно-санітарних і технологічних правил утримання тварин; – уживати заходів з охорони господарства (ферми) від занесення збудника хвороби; – комплектувати господарства (ферми) здоровими тваринами з благополучних щодо РПСС господарств; – не допускати згодовування свиням харчових і боєнських відходів без попередньої термічної обробки.

Благополучним щодо РПСС вважають регіон, населений пункт, господарство, ферму, двір, у яких під час проведення клінічних обстежень, у разі розтину трупів не виявляють характерних для РПСС змін, а під час лабораторних досліджень сироватки крові не знаходять антитіл до збудника цього захворювання або його к-ДНК методом ПЛР.

У разі виникнення підозри щодо захворювання свиней на РПСС у господарстві (відділенні, фермі, дворі) до встановлення діагнозу вводять карантинні обмеження, за яких забороняється будь-який рух поголів'я. Керівник господарства (власник тварини) та головний ветеринарний спеціаліст господарства, або лікар ветеринарної медицини, що здійснює свою діяльність за ліцензією й обслуговує населений пункт, у якому виникла підозра, зобов'язані терміново повідомити про цей випадок Головного державного інспектора ветеринарної медицини району, та вжити необхідних заходів щодо недопущення розповсюдження хвороби. Головний державний інспектор ветеринарної медицини району в разі отримання інформації щодо підозри в захворюванні свиней на РПСС зобов'язаний: – терміново з'ясувати епізоотичну ситуацію, визначити можливі межі епізоотичного вогнища, наявність інфекційних об'єктів, а також можливі шляхи занесення та розповсюдження збудника захворювання, та вжити відповідні заходи для його попередження; – забезпечити відбір необхідного патологічного матеріалу та доставку його для проведення лабораторних досліджень.

У разі підтвердження діагнозу та встановлення захворювання свиней на РПСС господарство (відділення, ферму, двір) оголошують у встановленому порядку неблагополучними і вводять *карантинні обмеження*, за яких забороняються: – переміщення свиней із неблагополучних приміщень у межах господарства (відділення, ферми, двору), за винятком вивезення тварин на м'ясо-переробне підприємство; – забій і перегруповання свиней у господарстві без дозволу фахівців ветеринарної медицини; – вивезення сперми кнурів за межі неблагополучного пункту; – виїзд транспорту без проведення ветеринарно-санітарної обробки (дезінфекції). М'ясо та інші продукти забою свиней, переробляють на варені сорти ковбас або консерви. За неможливості перероблення м'яса на зазначені вироби його знезаражують проварюванням протягом 3 годин. Реалізація м'яса в сирому вигляді

забороняється. Кістки, кров і субпродукти другої категорії (ноги, шлунки, кишки), а також боєнські відходи переробляють на м'ясо-кісткове борошно. За неможливості приготування м'ясо-кісткового борошна зазначену сировину переварюють протягом 3 год. під контролем спеціаліста ветеринарної медицини й надалі використовують у корм птиці. Виявлені під час забою туші з крововиливами або дегенеративними змінами в м'язах, внутрішніх органах, на шкірі направляють разом із внутрішніми органами для переробки на м'ясо-кісткове борошно або переварюють. Шкуру піддають знезараженню, як зазначено в настанові з дезінфекції сировини тваринного походження для підприємств із її виготовлення, зберігання й обробки. Шетину дезінфікують 2,5 % розчином формаліну.

Абортовані плоди, нежиттєздатний приплід, а також плаценти піддають термічній обробці або спалюють.

Свиней або продукти їхнього забою доставляють на м'ясопереробне підприємство на спеціально обладнаному автотранспорті. Транспорт, на якому перевозяться тварини, очищають, дезінфікують 2,5 % розчином формаліну. Спецодяг і взуття обробляють у параформалінових камерах.

Приміщення, станки, предмети догляду, технологічне обладнання і транспортні засоби, що використовуються на неблагополучній фермі (у дворі), дезінфікують 5 % розчином хлораміну, 3 % гарячим розчином їдкого натрію щодня й після звільнення приміщень.

На території неблагополучного пункту незалежно від того, залишилися там хворі свині, чи вони були забиті, проводять дератизацію. Лікування хворих свиней на РРСС не розроблено. З огляду на те, що збудник РРСС зумовлює в організмі імунодепресивний стан, хворих тварин піддають симптоматичному лікуванню для запобігання ускладнень вторинними інфекціями. Обґрунтованим є застосування вакцин проти РРСС. Дозволяється застосування живих або інактивованих вакцин, які в установленому порядку зареєстровані в Україні.

Обмеження з неблагополучного щодо РРСС господарства (відділення, ферми, двору) знімають через 60 днів після останнього виділення хворих тварин і проведення всіх ветеринарно-санітарних заходів і завершальної дезінфекції.

## СКАЗ

Сказ (син.: скажениця, гідрофобія; лат.: *Rabies*) – це інфекційна хвороба з групи вірусних зоонозів, розвиток якої відбувається внаслідок укусу або облинення хворою твариною, проявляється енцефаломієлітом, що закінчується летально, характеризується проявами різкого збудження рухових центрів, слинотечею, судомами дихальних м'язів, м'язів глотки й тулуба, з наступним їхнім паралічем.



**Історична довідка.** Сказ уперше згадується в Кодексі законів Старовнього Вавілону. Захворювання у собак вперше описане у VI ст. до н.е. в Авесті (Персія), також давногрецькими й давньоримськими вченими Гіппократом, Демокритом, Аристотелем, Цельсом, Галеном в V–IV ст. до н.е. і I–II ст. н. е. В I ст. н. е. Цельс уперше описав клінічні ознаки хвороби в людини. Інфекційні властивості слини за сказу собак експериментально довели лише в XIX ст. Zinke (1804), Грунер і Зальм (1813), у траводіних – Беридт (1822), у людини – Мажанді (1883). Французькі вчені Л. Пастер (Louis Pasteur) та його наукові співробітники Ру, Шамберлан і Тюл'є (1881–1889) встановили локалізацію збудника хвороби в центральній нервовій системі. Фіксований вірус був отриманий Л. Пастером шляхом численних інтрацеребральних пасажів вірусу вуличного сказу через організм кролів, унаслідок чого той втратив свою вірулентність для людини і тварин, а також здатність утворювати в мозку тільця Бабеша-Негрі. У 1885 році Л. Пастером застосовано першу вакцину проти сказу в людини. Успішно було проведене запобіжне щеплення французького хлопчика Joseph Meister, якого сильно покусав скажений собака.

Серед учнів Луї Пастера були вітчизняні І. І. Мечніков та М. Ф. Гамаля, які в 1886 році в Одесі створили першу в Росії пастерівську станцію. У 1903 році V. Babes і A. Negri описали специфічні вclusions в цитоплазмі клітин головного мозку тварин, які загинули від сказу. У цьому ж 1903 році M. Remlinger і Riffat-Vau встановили вірусну етіологію хвороби.

**Актуальність і соціальні наслідки.** Нині від сказу у світі щорічно гине біля 60 000 людей і приблизно 15 мільйонів людей вакцинуються проти цього захворювання (Rajendra Singh et al., 2017). Незважаючи на широке впровадження у світі схем контролю та охорони здоров'я, програм обізнаності, усе ще понад 95 % смертей трапляється в Азії та Африці, де собачий сказ є ензоотичним (ВООЗ, 2013). В Індії приблизно 20 000 людей помирають від сказу внаслідок укусів скажених собак (Sudarshan et al., 2006). Сказ у людини завжди виникає з абсолютними смертельними наслідками, незважаючи на передові терапевтичні заходи (Jackson, 2007). Сказ у людей залишається на сьомому місці серед тяжких смертельних інфекційних захворювань на земній кулі (Wyatt, 2007). Ця хвороба є економічним тягарем для всіх країн через високу вартість лікування, діагностики, епідеміологічного нагляду, імунізації тварин і регулювання чисельності популяції диких тварин. Жертвами укусів часто стають діти у віці від 5 до 14 років (40 %). З огляду на те, що середня вартість курсу постекспозиційної профілактики сказу може становити 40 \$ в Африці і 49 \$ в Азії, такі лікувально-профілактичні обробки можуть бути катастрофічним фінансовим чинником для постраждалих сімей (Albertini, Schoehn, Weissenhorn & Ruigrok, 2008; Afonso Claudio L. et al., 2016; Badrane, Bahloul, Perrin & Tordo, 2001; Banyard, Hayman, Johnson, McElhinney & Fooks, 2011).

У грудні 2015 року ВООЗ і Всесвітня організація охорони здоров'я тварин (МЕБ) у співпраці з Продовольчою й сільськогосподарською організацією ООН (ФАО) і Глобальним альянсом боротьби проти сказу оголосили про глобальну програму з ліквідації смертності людей від сказу до 2030 року. Ця ініціатива свідчить про те, що світові представництва охорони здоров'я людей і тварин уперше ухвалили спільну стратегію боротьби проти цього небезпечного зоонозу (De Pijper, Stijnis & Grobusch, 2018; Shlim, 2018; Wendt, Kreienbrock & Camp, 2015).

**Характеристика збудника.** Вірус сказу – це оболонковий вірус кулеподібної форми (розміром 180 на 75 нм), належить до роду *Lyssavirus* родини *Rabdoviridae*.

На поверхні віріону розміщені відростки (шипики, спікули), які мають вигляд колб діаметром 5–10 нм. Зовнішня двошарова ліпопротеїнова оболонка вірусу вкрита пепломерами, що містять гемаглютинін, активність якого виявляється лише за температури 0–4 °С.

Геном вірусу представлений єдиною несегментованою одноланцюговою негативно-спіральною молекулою РНК, яка пов'язана із внутрішніми протеїнами. Він містить 5 висококонсервативних моноцистронних генів, що пов'язані з п'ятьма вірусними білками: глікопротеїн (*G*), нуклеопротеїн (*N*), матричний білок (*M*), неструктурний білок (*NS*) та РНК-залежний білок РНК полімерази (*L*). Спеціальний *N* білок відповідальний за преципітацію, фіксацію комплементу, імуофлуоресцентну та ІФА-активність і в такий спосіб відіграє провідну роль у діагностиці та ідентифікації вірусу. *M* білок відповідає за збирання та побудову вірусу, регулює його транскрипцію та реплікацію. *G* білок (специфічний для серотипу) діє як захисний та нейтралізуючий антиген. Він відповідає за зв'язування з рецепторами цільових клітин. *NS* і *L* білки життєво важливі для виживання та реплікації вірусу сказу. Транскрипція й реплікація відбуваються в цитоплазмі, всередині спеціалізованої «вірусної фабрики», тіла Негрі, і мають діаметр 2–10 мкм. Поверхневий глікопротеїн *C*<sub>1</sub> відповідає за утворення вірусонейтралізуючих антитіл, антигемаглютининів і формування імунітету. Нуклеокапсидний антиген забезпечує продукування комплементозв'язувальних і преципітувальних антитіл, який, однак, не забезпечує захисту тварин від зараження (Finke S., Conzelmann K.K., 2005; NCBI Nucleotide Database, 2013; Albertini A.A. et al., 2008).

Вірус вдається культивувати в курячих і качиних ембріонах, що розвиваються в деяких лініях культур клітин. Вірус сказу дуже важко адаптується до клітинних культур. Встановлена можливість репродукції штамів *Flury-Hep* і *Flury-Lep* в культурі фібробластів курячого ембріона, меншою мірою – у перещеплюваній лінії *BHK-21/13*. Максимальний вихід вірусу спостерігається за умов культивування – 32–35 °С, *pH* 7,6–7,8. Особливістю репродукції вірусу сказу є його тісний взаємозв'язок із клітиною й повільне виділення в культуральне середовище. Показни-

ком розмноження вірусу є цитопатогенний ефект або індикація вірусу імунофлуоресцентним методом.

З лабораторних тварин до вірусу сказу чутливі кролі, білі миші, морські свинки в разі їхнього інтрацеребрального й парентерального зараження.

На основі філогенетичних досліджень віруси сказу донедавна об'єднували в 7 генотипів. Генотип 1 представлений класичними штамами вірусу сказу (*rabies virus*), які виявляють у всьому світі (крім Австралії, Антарктиди та деяких острівних територій). Генотипи 2–7 представлені *rabies-related (non-rabies)* вірусами: 2. *Lagos bat virus* (генотип 2) (Африка); 3. *Mocola virus* (генотип 3) (Африка); 4. *Duvenhage virus* (генотип 4) (Африка); 5. *European bat lyssavirus (EBLV<sub>1</sub>)* (генотип 5) (Європа); 6. *European bat lyssavirus (EBLV<sub>2</sub>)* (генотип 6) (Західна Європа); 7. *Australian bat lyssavirus* (генотип 7) (Австралія, Азія). Зважаючи на біологічні властивості вірусів, ці види піділялися на філогрупи 1 і 2. Філогрупа 1 включає генотипи 1, 4, 5, 6 і 7, тоді як філогрупа 2 включає генотипи 2 і 3. Відмінність у генотипах в обох філогрупах значна. Експериментальні дані показали, що єдиними штамами лісавірусу, які використовуються для вакцинації є представники першого генотипу. Згодом були виділені *Aravan virus (ARAV)*, (*Irkut virus (IRKV)*), *Khujand virus (KHUV)*, *Shimoni bat virus (SHIBV)*, *West Caucasian bat virus (WCBV)* (Kuzmin I. et al., 2005; Badrane H. et al., 2001). Віруси всіх 7 генотипів і 5 нещодавно виділених уражують рукокрилих і комахоїдів. Крім того, *Mocola virus* (генотип 3) вражає дрібних гризунів, домашніх котів і собак; класичні штами вірусу сказу 1 генотипу вражають домашніх і диких собак, мангустів, енотів, скунсів, рукокрилих вампірів (Белик Е. В. і др., 2010).

Нині рід *Lyssavirus* представлений такими вірусами: *Aravan virus (ARAV)*, *Australian bat lyssavirus (ABLV)*, *Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)*, *Duvenhage virus (DUVV)*, *European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)*, *European bat lyssavirus 2 (EBLV-2)*, *Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV)*, *Ikoma lyssavirus (IKOV)*, *Irkut virus (IRKV)*, *Khujand virus (KHUV)*, *Lagos bat virus (LBV)*, *Lleida bat Lyssavirus (LLEBV)*, *Mokola virus (MOKV)*, *Rabies virus (RABV)*, *Shimoni bat virus (SHIBV)*, *West Caucasian bat virus (WCBV)* (Afonso C.L. et al., 2016).

Існують три філогеографічні групи лісавірусів: 1–3. До першої групи належать *Aravan lyssavirus*, *Australian bat lyssavirus*, *Bokeloh bat lyssavirus*, вірус *Duvenhage*, європейські лісавіруси кажанів 1 і 2 типів, лісавіруси *Gannoruwa bat*, *Irkut lyssavirus* і *Khujand lyssavirus*. Група 2 включає *Lagos bat virus*, *Mocola virus* і *Shimoni bat virus*. Члени групи 3 включають у себе *Ikoma lyssavirus* і *Lleida bat lyssavirus* (Freuling et al., 2011; Arai et al., 2003; Kuzmin et al., 2003; Liu et al., 2013; Marston et al., 2012).

Філогенетичні дослідження показують, що вихідними господарями всіх цих вірусів були кажани (Vanuyk A.C. et al., 2011). Більша антигенна різноманітність лісавірусів з Африки призвела до припущення, що Африка є місцем походження цих вірусів. Дослідження 153 вірусів, зібраних між 1956 і 2015 рр. із різних географічних місць, підтвердило палеарктичне їхнє похо-

дження (85 % вірогідність) (Hauman D.T. et al., 2016). Оцінки даних (95 % вірогідності) про останнього спільного пращура мала доволі широкі межі – від 3995 до 166820 років до нинішнього часу. Нині цей процес не припиняється. Хоча кажани розвивалися в Палеарктиці (Teeling E.C. et al., 2005), їхнє походження віддаляють від лісавірусів мільйони років, що не підтверджує їхнього ко-видоутворення. Швидкість еволюції в гені *N* в Африканській лінії 2 була оцінена як  $3,75 \times 10^3$  заміни в сайті за рік (He W. et al., 2017).

У вірусів сказу у такому разі помітна коєволюція щодо господарсько-го виду. Розрізняють: європейські штами помірних широт; латиноамериканські штами собак; вакцинні штами; арктичні штами; африканські штами собак (група 1a); африканські штами собак (група 1b); африканські штами собак (група 2); африканські штами віверових (група 3); південно-азіатські штами собак; північно-американські штами єнотів; американські штами кажанів (понад 9 груп) (Белик Е. В. и др., 2010).

Спочатку передача вірусу від одного виду тварин до іншого може статися випадково. З часом такий варіант може адаптуватися до стійкої передачі всередині виду, що часто збігається з генетичними та фенотипними змінами, які свідчать про унікальність цього підваріанту вірусу сказу. Проте доволі важко зафіксувати історичний час виникнення такого субваріанту вірусу сказу. Вважається, що варіанти наземних м'ясоїдних тварин мають своє походження від варіантів пов'язаних із кажанами (Badrane and Tordo, 2001). Варіанти вірусу сказу диференціюються за антигенним складом за певною схемою з використанням панелей моноклональних антитіл (Rupprecht et al., 1987; Smith, 1988) з урахуванням характерних закономірностей заміщення нуклеотидів у геномі РНК (Sacramento et al., 1991; Nadin-Davis and Casey, 1994; Smith et al., 1995). Саме такі молекулярно-епідеміологічні дослідження дозволяють ідентифікувати первинних господарів та географічне походження різних варіантів вірусу сказу. Часто такі варіанти спричиняють захворювання в інших видів тварин і людей (Smith et al., 1995).

Низькі температури консервують вірус сказу. За плюсових температур, залежно від показників відбувається більш швидка інактивація вірусу. У слині, яку виділяє хвора тварина, вірус зберігається до 24 год., у трупі, що загниває – 2–3 тижні. У поверхневих шарах ґрунту може зберігатися 2–3 міс. Миттєво руйнується кип'ятінням і за декілька секунд за температури 70 °С, за 60 °С – через 5–10 хв., за 50 °С – 1 год, за 35 °С – 20–22 год., за 23 °С – через 28–53 год. Під дією сонячних променів за 5–6 °С інактивується через 5–7 днів, 16–18 °С – 3–4 дні, за 37 °С – через 40 год., ультрафіолетового опромінення – через 5–10 хв., за висушування – через 10–14 год. Вірус нестійкий до дії дезінфекційних речовин: 1–5 % розчини формаліну вбивають його за 5 хв., 5 % розчин фенолу – за 5–10 хв, 1 % розчин перманганату калію – 20 хв., 3–5 % розчин хлористоводневої кислоти – 5 хв., 10 % розчин йоду – 5 хв. Вірус доволі швидко інактивується за *pH* понад 3 і нижче – 11.

**Епізоотологія й епідеміологія.** Сказ розповсюджений практично в усьому світі, винятком є деякі острівні держави й континенти Австралії й Антарктиди. На азіатському субконтиненті вільні від сказу Бахрейн, Кіпр, Гонконг, Японія, Малайзія, Мальдіви, Катар, Сінгапур, Лакшдвіп, Андаман і Нікобарські острови Індії та Тимор-Лешти; на американському субконтиненті – Антигуа й Бермуди, Багами, Барбадос, Беліз, Фолкленди, Ямайка, Сенкіттс і Невіс, Тринідад і Тобаго, Уругвай; європейські країни – Албанія, Північна Македонія, Фінляндія, Гібралтар, Греція, Ісландія, острів Ман, Мальга, Португалія, Норвегія (крім Свальбарду), Великобританія та Іспанія (крім Melill + ceuta). Серед африканських країн – Кабо-Верде, Конго, Лівія, Маврикій, Реюньйон і Сейшели. Вільні від сказу група островів Океанії – Фіджі, острови Кука, Вануату, Гуам, Французька Полінезія, Нова Зеландія, Нова Каледонія, Соломонові Острови та Папуа-Нова Гвінея (Yousaf et al., 2012). Відповідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), країни, які не реєструють на своїй території сказу людини чи тварин протягом двох років згідно з правилами регламентів та імпорту претендують на статус держав вільних від цього захворювання.

До збудника цього захворювання сприйнятливі всі теплокровні тварини. Нечутливі до вірусу жаби, крокодили, черепахи, риби, змії, інші холоднокровні. Класичний вірус сказу поширений у більшості країн світу й може бути перенесений будь-яким теплокровним ссавцем. Інші лісавіруси мають набагато меншу різноманітність носіїв. Лише вибрані господарі можуть переносити кожен із цих вірусів. Крім того, ці види належать лише до певної географічної області. Як відомо, кажани – це вектор фактично для всіх ідентифікованих лісавірусів, за винятком вірусу Мокола (WHO, 2010).

Умовно структуру сказу у світовому масштабі залежно від резервуарів і особливостей перебігу розподіляють на кілька ареалів: 1. Полярний ареал включає північну територію Канади й Росії, Чукотку, Гренландію, Аляску, де в 60–90 % випадків носії вірусу сказу («дикування») – пелікани. Відомі випадки захворювання з летальним наслідком у людей, які контактували з хворими пеліканами. 2. Західна Центральна Європа, країни Азії, США, Мексика належать до зони, яка характеризується моногостальними резервуарами (куниці, лисиці, вовки, гризуни тощо). 3. Південна й Центральна Америка розглядаються як самостійний тип природної вогнищевості, де резервуарами є кажани (рукокрилі). 4. В Африканському ареалі основним резервуаром вірусу є мангусти. Така класифікація є доволі умовною, адже говорять про переважання одного з резервуарів, яких на таких географічних просторах може бути декілька.

Крім того, типовими резервуарами вірусу сказу визнають членів роду *Carnivora* родини *Canidae* (тобто собаки, лисиці, койоти, шакали), *Herpestidae* (наприклад, окремі види мангустів), *Procyonidae* (звичайний снот та його родичі), *Mephitidae* (схунси) та кажани родини

*Vespertilionidae* (пов'язані з безліччю варіантів вірусу сказу, конкретні члени цієї родини, включають *Lasionycterus noctivagans* / *Pipistrellus subflavus*, *Eptesicus fuscus*, *Myotis spp.*, *Lasiurus borealis* тощо), *Molossidae* (білохвості кажани), *Phyllostomidae*, особливо під родини *Desmodontinae* (кажани-вампіри) та *Pteropodidae* (літаючі лисиці) (Cathleen A. Hanlon, Michael Niezgoda, and Charles E. Rupprecht, 2002).

В Україні сказ тварин характеризується такими періодами прояву: 1946 – 1955 рр. – значне поширення сказу собак, тобто реєструвався сказ антропургічного (міського типу). За 1951 – 1953 рр. захворіло 5098 собак, а від сказу померло 267 осіб. 1956 – 1964 рр. – зареєстровано різке зниження захворюваності собак, спорадичне захворювання диких тварин. Почалося формування локальних вогнищ природного типу. Простежувалося просторове поширення хвилі сказу природного типу із західного регіону (Східна Пруссія, Польща) зі швидкістю 40 км на рік. Крім того, в Україні виникали самостійні вогнища сказу природного типу, як наслідок передачі вірусу чисельними на той час носіями збудника (вовки, собаки) у нову екологічну нішу – популяцію лисиць (Павленко Н., Троценко З., 2000). Дослідники вважають, що саме у 40-х рр. минулого століття виявлені перші випадки лисячого (*Vulpes vulpes*) сказу в Калінінградській області і згодом цей вид сказу протягом кількох десятиліть розповсюдився в Центральній і Західній Європі (Hanlon and Childs, 2013). У 1965 – 1980 рр. реєструють значне поширення сказу природного типу. Починаючи з 1965 року захворюваність лисиць зростала з року в рік. Так, в 1980 році кількість хворих тварин порівняно з 1965 роком збільшилася в 115 разів. Водночас вважали, що з 1975 року в Україні не стало міського сказу й постійна циркуляція вірусу підтримувалася лише у вогнищах природного типу. Поява сказу серед домашніх і сільськогосподарських тварин є індикатором наявності в цій місцевості вже відомих або нерозпізнаних вогнищ рабічної інфекції. З огляду на епізоотичну ситуацію уся територія України стала зоною стійкого неблагополуччя щодо сказу. Його вогнища реєструвалися в усіх природно-географічних зонах. Найбільш ураженими були зони Полісся й Лісостепу (Полтавська, Харківська, Луганська, Сумська, Чернігівська області). Ще до 1997 року винятком були території великих міст (Києва, Харкова, Одеси), але в 1998 – 1999 рр. в Одесі та Харкові були виявлені хворі на сказ тварини. Сказ реєструвався здебільшого в приміських районах навколо Києва (Києво-Святошинський, Бородянський, Васильківський, Обухівський, Бориспільський, Баришівський, Макарівський) (Павленко Н., Троценко З., 2000).

Помірко Т. І. зі співавт. (1997) зазначають, що в період 1951 – 1955 рр. в Україні сказ перебігав за одним джерелом збудника й це був типовий сказ собак. У ці роки на них припадало 7029 випадків (97,8 %) від загалу за п'ять років. Уже в 1972 – 1976 рр. захворюваність собак на сказ зменшилась у 10,7 разів, а котів навпаки, значно зросла. Як джерело інфекції



набули переваги лисиці (45 %), за ними коти (27,4 %), а частка собак була дещо меншою від котів і становила 21,1 %. Зрушення в епізоотологічній структурі прояву сказу відбулись і в 1993 – 1997 рр., у цей період порівняно з попереднім, захворюваність у собак стала меншою в 1,7 рази.

Основним джерелом інфекції та резервуаром в Україні нині є дикі тварини, головно червоні лисиці (хворі на сказ, вірусососії). Сказ в Україні з урахуванням випадків серед людей, диких і свійських тварин є ендемічним захворюванням. За період з 1999 до 2018 рр. від сказу загинуло 58 людей і захворіло 33079 тварин. Серед захворілих тварин свійські склали 19687 або 59,5 % від загальної кількості захворілих і 13392 дикі тварини (40,5 %). Найбільш значні показники захворюваності зареєстровано серед котів – 25,3 %, собак – 19,3 %, великої рогатої худоби – 13 %, лисиць – 36,7 %. Хворобу зареєстровано в 10 видів свійських і 18 видів диких тварин. Серед диких домінують лисиці – 90,6 %, серед свійських коти – 42,6 %, собаки – 32,4 %, велика рогата худоба – 21,89 %. В динаміці прояву захворювання проявляється осінньо-зимова сезонність, яка передусім пов'язана з молодняком лисиць і бродячих тварин (Корнієнко Л. Є. та ін., 2019).

Відомо, що всі теплокровні чутливі до вірусу сказу, проте ступінь цієї чутливості неоднаковий. Комітет експертів ВООЗ залежно від сприйнятливості до сказу розподіляє тварин на 4 групи: 1 група – *тварини з дуже високою чутливістю*. До неї належать лисиці, койоти, шакали, ласки, вовки, кенгурові та бавовняні щури, полівки; 2 група – *високочутливі тварини*. Сюди входять сирійські хом'яки, скусни, еноти-полоскунки, домашні коти, кролі, кажани, рисі, мангусти, гризуни. 3 група – *тварини з помірною чутливістю*. До цієї групи віднесені собаки, вівці, кози, тхори, білки, велика рогата худоба, коні, мавпи, свині, хом'яки. За класифікацією до цієї групи належить людина. 4 група – *тварини мало сприйнятливі до сказу* – опосуми, птахи (Помірко Т. І. та ін., 1997).

Вірус циркулює у двох взаємопов'язаних епідеміологічних циклах – *міському та сільватичному*. Міський цикл переважно підтримують бродячі та громадські собаки. Сільватичний цикл забезпечують переважно домашні собаки, коти та дикі ссавці (лисиці, вовки, борсуки, куниці, тхори, песці, снотоподібні собаки, віверові, рукокрилі тощо). Окремі дослідники, ще виділяють *змішані* (перехідні, природно-антропургічні) цикли або вогнища, у яких відбувається обмін вірусами між популяціями диких і свійських тварин.

Дикі тварини-носії вірусу в природних вогнищах здебільшого є й резервуарними видами сказу, тобто можуть не хворіти в клінічній формі й переносити інфекцію у вигляді латентної інфекції (персистування вірусу). За сказу поняття резервування вірусу окремими видами тварин збігається із перистуванням (дикі м'ясоїдні тварини). Приблизно з 1972 р. в Україні переважає сільватичний сказ, а провідним джерелом і резервуаром збудника інфекції є червоні лисиці. Встановлено прямий



корелятивний зв'язок між чисельністю популяції, щільністю розселення лисиць і інтенсивністю розповсюдження лісового сказу.

Особлива роль лисиць у підтриманні й розповсюдженні цього захворювання визначається доволі значною густрою їх популяції, яка пов'язана зі швидким розмноженням лисиць, знищенням людиною їх природних ворогів (вовків, ведмедів, рисей, орлів), високою чутливістю до вірусу сказу, тісними контактами й агресивністю молодняку під час гону й розселення, частими випадками латентного перебігу інфекції (80–100 %), яка забезпечує тривале персистування вірусу за природних умов.

За міського сказу епізоотичний процес забезпечується коротким циклом репродукції вірусу в організмі хворої собаки або kota (в собак, крім того, може проявлятися латентна інфекція з персистуванням вірусу; це типовий резервуарний вид), швидким передаванням збудника хвороби наступній сприйнятливій тварині (здебільшого собаці або котові) і загибеллю хворої тварини в короткий термін. Іноді до епізоотичного ланцюга випадково потрапляє покусана собакою або котом людина або свійська тварина. Але в цьому разі говоримо про, так званий, епізоотичний «глухий кут», адже ці види подальшої передачі збудника не забезпечують.

За лісового сказу епізоотичний процес перебігає за закономірностями природно-вогнищевих інфекцій, де джерелом збудника інфекції є дикі м'ясоїдні тварини, здебільшого – резервуарні види (лисиці, вовки, борсуки тощо). Слід також враховувати, що тварини-резервуари, навіть виглядаючи цілком здоровими в незначній кількості виділяють вірус зі слиною. У разі захворювання кількість вірусу в слині збільшується на декілька порядків. Лисиця з латентною формою перебігу (персистування вірусу) може бути носієм вірусу все своє життя, періодично виділяючи вірус зі слиною, і клінічно не захворіти. Проте, після потраплення вірусу парентерально, у такої лисиці починається розвиток захворювання за класичним типом.

Слід зазначити, що між лісовим і міським сказом існує взаємодія. Особливо вона є «тісною» в сільській місцевості (змішані вогнища). Адже села часто оточені лісовими масивами й урвищами. Контакт собак із лисицями не завжди закінчується для них летально, і вони стають резервуарами (якщо в них не розвивається захворювання, і вони не гинуть) вірусу з усіма можливими наслідками (трансплацентарна передача вірусу, постійне виділення його зі слиною в незначних кількостях тощо).

Отже, основним резервуаром, джерелом і поширювачем рабічної інфекції на Україні, як і на більшій частині Європи, є червона лисиця. Особливостями екології тварин цього виду є постійна циркуляція високопатогенних штамів, наявність інтенсивних механізмів передачі інфекції, які сприяють тривалій багаторічній підтримці вогнищ і втягуванню в епізоотичний процес нових, раніше благополучних територій. Лисиця як вид, надзвичайно пластична і пристосована до різних умов існування. У неї дуже чітко виражені синатропізм, екологічні зв'язки з хижачками різних

видів щодо кормових можливостей та ланцюгів заселення. Особливо ці зв'язки часті між лисицями, енотоподібними та бродячими собаками, борсуками й котами. Існують змішані поселення хижаків та місця їхнього спільного існування з бродячими тваринами. Завдяки різній біології, фізіологічним властивостям, видовій чутливості і сприйнятливості до вірусу сказу в змішаних поселеннях утворюються найсприятливіші умови для виникнення й підтримання природних вогнищ палігостального типу. Періодично збільшується епізоотологічна роль котів, що пов'язано з відсутністю серед них значного імунного прошарку та їхньою схильністю до бродяжництва поблизу населених пунктів у спільних із лисицями місцях здобування їжі. Встановлена пряма залежність між захворюваністю бродячих котів та лисиць. Заражаючись від лисиць у природних вогнищах, коти стають активними постачальниками вірулентних штамів вірусу сказу в населені пункти та на тваринницькі ферми.

Однією з важливих причин зростання кількості неблагополучних щодо сказу пунктів є стабільне збільшення чисельності лисиці, що сталося завдяки активній адаптації цього виду до змін природного середовища урбанізації та змін ландшафтів. Нині лисиця є найбільш масовим видом хижака України – приблизно 70 % від загальної кількості хижаків. Річний приріст популяції лисиці за звичайних умов становить 200 %, за достатньої наявності кормів – 300–500 %. Природний відхід популяції приблизно 20 %. Тому щорічний відстріл має бути не менше 70 % від загальної чисельності популяції й до часу розмноження їхня кількість не повинна перевищувати 0,5–1 тварина/на 1000 га. Необхідно враховувати, що під час обстеження нор лисиць у неблагополучних районах Лісостепової зони України здебільшого вони (до 82 %) виявлені в безпосередній близькості до населених пунктів – у радіусі до 2 км.

Під час виникненні епізоотій природного типу хворобу здебільшого розповсюджують дикі м'ясоїдні. Вони дуже сприйнятливі до збудника сказу, інтенсивно виділяють вірус зі слиною, мігрують на великі відстані й агресивні. Усі ці чинники в поєднанні з високою щільністю популяцій м'ясоїдних, зокрема лисиць, швидкою зміною їхніх поколінь, тривалістю інкубаційного періоду, трансплацентарній передачі збудника, забезпечують безперервність епізоотичного процесу. Збільшення популяції диких тварин призводить до підйому захворюваності, загибелі значної кількості цих тварин і скороченню популяції. Через 3–4 роки, коли кількість диких м'ясоїдних у популяціях відновлюється піки епізоотій фіксують знову (так звані циклічні періоди підвищення захворюваності на сказ).

Аналіз динаміки неблагополучних зі сказу пунктів показує, що за період 1999 – 2018 рр. реєстрували від 819 до 2697 неблагополучних пунктів. Фіксується декілька періодів підйому, після зниження кількості випадків майже наполовину. Так, в 1999 році зареєстровано 911 неблагополучних пунктів, далі поступове збільшення з виходом на пік

у 2003 році – 1723, у 2004 році – 819 неблагополучних пунктів, з виходом на підйом у 2008 році – 2697, у 2009 році – 1094 неблагополучних пункти зі збільшенням кількості у 2012 році – 1727, у 2015 році – 855 неблагополучних пунктів, із поступовим виходом на пік у 2018 році – 1466.

Під час накладання карантинних обмежень необхідно враховувати, що вогнищем сказу треба вважати територію з екологічно й антропогенно лімітованими для кожного виду тварин кордонами, у межах яких тварина – джерело збудника сказу – може передати вірус іншій тварині чи людині.

Існує поняття міграційного ресурсу різних тварин, коли в разі захворювання тварина постійно рухається вперед (особливо в стадію збудження) і на своєму шляху нападає на інших тварин і людей (для вовка – 150–300 км на добу, лисиці – 10–50 км, снотоподібної собаки – 5 км, куниці – 3 км на добу). Ще одна епізоотологічна особливість сказу – формування зон стійкого неблагополуччя. До них слід віднести території, де сказ реєструється щорічно або 3 і більше разів протягом 5 років. Такі зони, як правило, розташовуються в місцевості з підвищеною щільністю поселень лисиці.

Особливої ролі в розповсюдженні вірусу, як чинника передачі набуває слина. Збудник може бути відсутній у крові, сечі, молоці хворих тварин. Відповідно природне розповсюдження сказу серед м'ясоїдних майже повністю залежить від класичного ланцюга укусу-рана. Аліментарний і аерогенний шляхи зараження в принципі можливі, але мають дуже невелике значення або взагалі не відіграють жодної ролі. Вірус знаходять у слинних залозах у 54–90 % загиблих від сказу собак. Виділення вірусу, як правило, відбувається після початку клінічних ознак хвороби, але оскільки перші ознаки помітити дуже важко, то між початком виділення вірусу й появою типових симптомів сказу проходить кілька днів. У зв'язку з цим підозрюваних у захворюванні (ті які безпідставно покусали людей, собак і котів) слід утримувати в умовах суворої ізоляції під клінічним наглядом (цей термін становить 15 днів). Якщо в них за цей час не розвивається сказ то відповідно в момент укусу слина не містила вірус.

Особливо небезпечні укуси людей у голову, обличчя, кисті рук. На загрозу захворювання людини після укусів впливають такі чинники, як глибина рани, кількість укусів, місце укусу, вид тварини (під час укусів в обличчя захворювання розвивається у 90 % випадків, у кисті рук – у 63 %, проксимальні кінці рук і ніг – у 23 %). За літературними даними, люди в разі укусів явно сказаженою твариною хворіють у 56,6 % випадків. Однак з огляду на можливість тривалого персистування в організмі людини цей показник буде вищим. Можливе зараження людей без укусу: інгаляція аерозолізованого вірусу сказу; трансплантація рогівки / органів контамінованих вірусом; забруднення ран і пошкоджених слизових оболонок слиною, контамінованою вірусом сказу; зараження в лабораторних умовах інфекційним матеріалом, таким як тканина мозку від сказаженої тварини або померлої людини (Такаґама, 2005).

**Патогенез.** Численні дослідження патогенезу сказу дозволяють умовно розділяти гостру рабічну інфекцію на три основних стадії (фази): 1. *Екстраневральна фаза*, без інтенсивного розмноження вірусу в місці інокуляції. 2. *Інтраневральна фаза*, яка характеризується доцентровим розповсюдженням збудника в напрямку ЦНС. 3. *Дисемінація вірусу по всьому організму* після його розповсюдження відцентровими нервовими закінченнями, яка супроводжується появою симптомів хвороби.

Репродукція вірусу може відбуватись і в ушкодженій м'язовій тканині. Вірус приєднується через рецептори, пов'язані з білком G, до клітин-мішеней (міоцити, місцеві сенсорні та моторні нейрони) і розмножується в м'язових клітинах та макрофагах, а потім за допомогою чутливих нервів або нервово-м'язового з'єднання рухових нервів вірус піднімається доцентрово вздовж нервів досягаючи центральної нервової системи (Rajendra Singh et al., 2017).

Нейрогенне розповсюдження вірусу доведено ще Л. Пастером і його учнями дослідами з перев'язкою нервових пучків, що запобігає розвитку захворювання. Цим же методом доведено відцентрове розповсюдження вірусу в третій фазі розвитку хвороби. Пастером і Ру була також визначена швидкість розповсюдження вірусу сказу в нервових пучках, яка дорівнює приблизно 3 мм/год (сучасні дослідження американських вірусологів у різних нервових тканинах показали швидкість 2,2–3,5 мм/год).

Час руху вірусу до ЦНС і розмноження може становити від 7–8 діб до року й більше. Після потрапляння до аксонів нервової клітини вірус скидає оболонку і звільняє в тіло нейрона свою РНК і білки. Для транскрипції своєї РНК і трансляції (синтезу п'яти білків) вірус використовує апарат клітини. Нові синтезовані вірусні РНК і білки формують нове покоління вірусних часток, які виходять із клітини через дендрити й атакують сусідні нервові клітини (Белик Е.В. и др., 2010). У цей період жодні захисні імунологічні реакції проти вірусу ще не спрацьовують. Іноді збудник протягом тривалого часу може персистувати в організмі (декілька місяців, іноді, навіть, років). Потім, проникає в периневральний простір аферентних периферійних нервів, через їхні аксони й починає рухатися доцентрово (в ЦНС) нервами. Досягнувши ЦНС, вірус проникає в нервові клітини сірої речовини головного мозку, спинного мозку, підкоркових вузлів та інших відділків, подальше його розповсюдження в ЦНС відбувається від клітини до клітини. У цей час вірус з'являється і у лікворі. В уражених нервових клітинах виникають дегенеративні зміни; у результаті взаємодії вірусу з ураженою клітиною в ній з'являються специфічні для сказу вклучення у вигляді дрібних округлих утворень, які не містять вірусної РНК, однак мають у своєму складі деякі антигени збудника (тільця Бабеша-Негрі). Найбільшу їхню кількість виявляють у пірамідальних клітинах гіпокампу, клітинах Пуркін'є, мозочку, довгастому мозку, стінках III шлуночка. У мозку (го-

ловному і спинному) у зоні ураження виявляють також периневральну й периваскулярну клітинну мононуклеарну інфільтрацію, розростання клітин нейроглії («вузлики сказу»). У тканинах мозку поступово розвивається порушення кровообігу й набряк. Вірусу не знаходять у печінці, селезінці, нирках і легенях. У найбільш високих титрах вірус накопичується в ЦНС заражених тварин, особливо в амонових рогах і корі великих півкуль, у мозочку у довгастому мозку. З мозку вірус також нейрогенним шляхом потрапляє в слину, рогівку очей, наднирники (можливе виділення вірусу за 1–14 днів до появи клінічних ознак). Концентрація вірусу в слинних залозах становить  $7-7,5 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$  (або в  $1 \text{ см}^3$  слини).

Процес розмноження вірусу в клітинах ЦНС супроводжується відцентровим рухом вірусу по еферентних периферичних нервах, включно з автономною (вегетативною) нервовою системою, унаслідок чого він потрапляє практично в усі органи і тканини, особливо в значних кількостях накопичується в слинних залозах і рогівці. Цей процес дисемінації вірусу на периферії відбувається доволі активно, унаслідок чого в слині він з'являється на декілька днів раніше ніж проявляються перші клінічні ознаки захворювання зумовлені ураженням ЦНС. Під час сказу розвивається специфічний рабічний енцефаліт у поєднанні з дисфункцією стовбура мозку й ураженням вегетативної нервової системи. У результаті проникнення вірусу у внутрішні органи й розладів іннервації, порушується їхня функція (Белик Е. В. и др., 2010). Пригнічення апоптозу є однією зі стратегічних характеристик вірусу, щодо сприяння його поширенню через нервову систему.

Ураження нервових клітин важливих відділів мозку призводить до підвищення рефлекторної збудливості, а згодом – до розвитку паралічів. Характерні для сказу судоми дихальних і глоткових м'язів залежать від ураження ядер блукаючого, язикоглоткового й під'язикового нервів. Подразнення вегетативної нервової системи призводить до підвищеного слиновиділення й пітливості. Підвищена збудливість вегетативних центрів гіпоталамуса, довгастого мозку, підкоркових вузлів зумовлює утворення доміанти за Ухтомським (медичний термін), коли будь-які подразнення спричиняють пароксизми сказу (збудження, судоми тощо).

**Клінічні ознаки й перебіг.** Інкубаційний період у тварин коливається від кількох тижнів до року, у середньому від 2 до 8 тижнів (у людини він триває від 2 тижнів до 6 років, за середніх значень – 2–3 місяці). Тривалість інкубаційного періоду залежить від виду, віку, резистентності тварини, кількості (концентрації) і вірулентності збудника, місця інфікування, характеру рани, щільності іннервації. Якщо тканини в місцях проникнення вірусу багаті на нервові закінчення, якщо рана глибока й добре обслинена, інкубаційний період короткий. У 70 % захворілих свійських тварин клінічні ознаки починають проявлятися між 15–60 днями (після укусу).

Молекулярно-епідеміологічні дослідження для визначення джерела інфекції в трьох іммігрантів у США (Smith et al., 1991) показали, що в у кож-

ному конкретному випадку зараження відбулося в країні походження. На основі історії подорожей трьох осіб, було зроблено висновок, що клінічні прояви сказу сталися через 11 місяців, 4 роки та 6 років після контактів цих пацієнтів із вірусом. Аналогічно, McColl et al. (1993) визначили, що випадок сказу діагностований у в'єтнамської дівчини в Австралії був наслідком зараження на батьківщині щонайменше за 5 років до появи симптомів.

У розвитку хвороби розрізняють три стадії: продромальну, збудження й паралічів. Такий розвиток захворювання часто притаманний собакам та іншим м'ясоїдним. *Продромальна стадія* (початкова, меланхолійна) характеризується пригніченням, підвищенням чутливості до шуму, світла, дотику, ігноруванням команд, порушеннями зору, підвищенням температури тіла, іноді тварина стає надзвичайно ласкавою (намагається лизнути в лице, руки), поступово наростають ознаки збудження, спотворюється апетит, у собак розвиваються галюцинації («ловить мух»), іноді виникає підвищений свербіж місця укусу, тварина безпричинно гавкає, клацає зубами. Наприкінці другої доби з'являються розлади акту ковтання, собака не доторкається до корму, не п'є воду. У цей період захворілих собак часто доставляють у лікарню ветеринарною медициною з проханням видалити з глотки кісточку, якою начебто подавилася тварина. З розвитком захворювання собака намагається залізти в темний закуток, ковтає неістівні предмети, куски деревини, ганчірки. В окремих випадках розгризає зубами місце укусу. З часом посилюється слинотеча, з'являється намагання вкусити людину або тварину. Стадія триває від 12 год до 3 діб. *Стадії збудження* (маніакальна) властиві приступи буйства й люті, собака намагається зірватись із цепу, проявляє агресивність щодо інших тварин, намагається їх вкусити, виникають розлади чутливості. У хворої тварини посилюється слинотеча, розвивається косоокість, виникає оглумоподібний стан, судоми. Відзначають парези жуйних м'язів і м'язів глотки, звуження зіниць, часті позиви до сечовиділення. Гарячка досягає максимуму (стадія триває до 3–4 діб). У *стадію паралічів* (депресивна) знижується й, навіть, зникає больова чутливість, розвиваються паралічі м'язів задніх кінцівок, хвоста, тулуба, прямої кишки, сечового міхура. Порушується діяльність центрів кровообігу й дихання. Тварина виснажується, шерсть скуйовджена, очі глибоко западають, нижня щелепа відвисає, язик вивалюється назовні, з рота витікає слина в значній кількості. Хо́да унаслідок парезу задніх кінцівок стає хисткою, згодом тварина зовсім не піднімається. Температура тіла знижується. Хвороба закінчується летально. Стадія триває 1–4 доби.

Перебіг хвороби в останні роки значно змінився і здебільшого сказ проявляється без стадій, властивих класичній формі хвороби. В останні роки стали переважати паралітичний і атипичний прояв хвороби.

Інкубаційний період у собак, як правило становить 3–6 тижнів (може становити 5–150 днів). Хвороба триває 8–11 днів. *Тиха форма* проявля-

ється в собак (переважно) покусаних інфікованими лисицями (перехід продромальної стадії відразу до паралітичної). Перші ознаки хвороби – утруднене ковтання, слинотеча, потім паралічі нижньої щелепи, кінцівок, тулуба. Загибель настає через 2–4 дні. Нечасто проявляються *атипові форми* сказу (випадає стадія збудження), за яких собаки не проявляють агресивності. Хвороба характеризується підгострим перебігом, прогресуючим виснаженням тварини, атрофією м'язів, ознаками гастроентериту, пізнім розвитком паралічів. Зіниці розширені, кон'юнктива гіперемійована, іноді виникає свербіж в місці укусу, статеве збудження.

У великої рогатої худоби інкубаційний період триває від 2 тижнів до кількох місяців, частіше 3–6 тижнів. Клінічні ознаки на початку хвороби неспецифічні: втрата апетиту, сповільнюється моторика рубця, інколи спостерігають дрижання тіла, параліч глотки й пов'язана з цим відмова від їжі, відмічається сильна слинотеча. Стадія збудження може бути відсутня.

У жуйних жуйка стає млявою або зовсім припиняється, часто повторюються позиви до сечовиділення й дефекації. Потім розвиваються паралічі нижньої щелепи, язика, м'язів кінцівок. Смерть настає на 3–6 день.

У великої рогатої худоби переважно реєструється *паралітична форма* сказу. Початок хвороби відзначається зниженням молочної продуктивності й апетиту. Спостерігають хрипке ревіння, тварина відстає від гурту. Розвиваються атонія передшлунків, слинотеча, утруднене дихання, ковтання, тварина довго держить їжу в роті й не ковтає її. Температура тіла підвищується до 40–41 °С. Зазначають тремтіння окремих груп м'язів, сильне потіння, ознаки порушення координації рухів, слабкість кінцівок, залежування, плавальні рухи, закидання голови назад. У деяких тварин у період вище перерахованих ознак з'являється збудження (у тому числі статеве), хрипке ревіння. Смерть настає на 3–6 день.

Нечасто реєструють *абортивну форму* хвороби яка закінчується одужанням або зворотним сказом (після майже повного клінічного одужання хвороба знов перебігає гостро й закінчується загибеллю тварини).

Для *буйної форми* властиве збудження тварини, утруднене жування й ковтання, припиняється лактація. Потім збудження переходить у буйство, тварина намагається рухатись уперед і зірватись із прив'язі, хрипко реве, кидається на годівницю, оглядається на живіт, падає на землю. Зазначають сильну сльозотечу й потіння, дрижання окремих груп м'язів.

Сказ котів перебігає здебільшого в буйній формі. Тиха форма в котів проявляється як виняток. Вважають, що інкубаційний період у котів може тривати від 10 до 250 діб. У продромальну стадію тварини турбуються, бувають нашорошеними, ховаються за різні предмети. У разі спроби взяти їх до рук і витягнути зі схованки шиплять, дряпаються, намагаються втекти, у них з'являється хрипота в голосі. На початку захворювання тварина має поганий апетит або зовсім відмовляється від їжі. Згодом намагається ковтнути, навіть, неістинні предмети. Нечасто



спостерігають сильну слинотечу. У стадію збудження в кішки проявляється сильна агресивність щодо інших тварин і людей, вони часто завдають глибоких подряпин й укусів, іноді намагаються нападати на власника ззаду й кусати в обличчя. У стадію збудження хворий кіт намагається втекти з дому. Через 2–3 доби після появи типових симптомів захворювання у хворого kota розвиваються паралічі глотки й задньої частини тіла. Згодом настає параліч передніх кінцівок.

Паралітична форма сказу котів трапляється нечасто і проявляється малопомітно. Хвороба розвивається повільно, агресивність проявляється слабо або, навіть, відсутня. Спочатку спостерігають паралічі глотки, вони прогресують, тварини ховаються в темні місця, де й гинуть (Груздев, К. Н., Недосеков, В. В., 2001).

В овець, кіз, свиней, коней хвороба проявляється також у двох формах: буйній і паралітичній, з ознаками, які відповідають тій або іншій формі. У цих тварин інкубаційний період становить від 10 днів до декількох місяців. Стадії перебігу практично ті самі як і у великої рогатої худоби. У початковому періоді захворювання також можна виділити стадію, яка характеризується підвищеною збудливістю. Тварини хрипло бекають, тупцюють то однією, то іншою передніми кінцівками, бігають по приміщенні, стрибають на стіни й інших тварин. Безпричинно проявляють агресивність, нападають на інших тварин і людей. Апетит стає перевертеним. Спостерігають слиновиділення, утруднене ковтання, підвищену статеву збудливість, сильний свербіж покусаного місця, яке тварина намагається гризти. Збудження в кіз більш виражене, тварини проявляють неспокій, кидаються на різні предмети, матері б'ють рогами й кусають своїх козенят. Напади збудження й агресії змінюються періодами депресії. Здебільшого із другої доби клінічного захворювання починають розвиватися парези м'язів задніх кінцівок, а потім паралічі. Хвороба закінчується загибеллю овець на 3–5, а кіз на 3–8 добу. У молодняка загибель відбувається швидше. Також у овець і кіз захворювання може проявлятися у паралітичній формі за відсутності ознак збудження.

У коней хвороба перебігає в буйній і паралітичній формі. Під час буйної форми в продромальній стадії спочатку спостерігають пригнічення, згодом підвищену рефлекторну збудливість, яка проявляється помітною лякливістю й неспокоєм. Під час дотику, впливу світла, галасу, відбувається збудження (ржання, удари копитами). Тварина постійно змінює своє місцезнаходження в просторі, переминається із ноги на ногу, шкребе копитами, час від часу судомно витягає губи, піднімає верхню губу доверху, так що видно зуби, з кутів рота витікає піниста слина. Спостерігають перевертання апетиту. Проте буйний прояв сказу в коней буває короткотривалим. Здебільшого спостерігають судомне скорочення жуйних м'язів. Хвороба прогресує. Спостерігають парези мускулатури лицьової частини, глотки й задніх кінцівок. У хворих тварин іржання

стає хрипким, утруднюється ковтання, унаслідок чого тварина відмовляється від корму і води. Загибель тварини спостерігається через 4–7 діб після появи перших симптомів хвороби. Паралітична форма сказу в коней, за якої відсутня стадія збудження реєструється нечасто.

Сказ свиней перебігає практично завжди в буйній формі й починається явно вираженими ознаками збудження, продромальна стадія випадає. Тварини стурбовані, відмовляються від корму, здійснюють некоординовані рухи, ковтають підстилку і ґрунт, гризуть місце укусу. Згодом вони заспокоюються, однак у разі шуму або доторкання до шкіри починають бігати, проявляють виражену агресивність, нападають без страху на людей і тварин навіть на власних поросят. Під час приступу буйства свині гризуть годівниці, перегородки, ковтають різні предмети, тягнуться до води, але п'ють її з великими труднощами, причому спостерігається сильна слинотеча. Після настання паралічів тварини гинуть протягом 1–4 діб. Для паралітичної форми сказу характерне пригнічення, відмова від корму, слинотеча, швидкий розвиток паралічів і загибель через 5–6 діб після появи перших ознак захворювання. У свиней проявляються нетипові ознаки сказу і хвороба може закінчитися доволі швидко раптовою смертю тварини без прояву клінічних ознак.

Домашня птиця, особливо кури доволі чутливі до сказу. Хвора птиця ляклива, проявляє неспокій, постійно бігає, стрибає, кричать, нападає на здорову птицю, тварин, людей. На 2 добу здебільшого настає параліч і загибель.

Сказ у вовків перебігає подібно зі сказом собак. Захворілі на сказ вовки стають збудженими, кидають свою стаю й біжать на далекі відстані. На своєму шляху вони накидаються на інших тварин і людей. Вони так само втрачають почуття страху, і завжди біжать на шум, який їх приваблює й без будь-якого страху нападають. Стан збудження у хворих вовків триває 3–4 дні й закінчується паралічами, як і в собак. Тривалість хвороби 6–8 днів із моменту появи її перших ознак.

У лисиць інкубаційний період здебільшого триває 20–25 днів. В них розвивається енцефаліт, який проявляється збудженням і агресією. Лисиці за сказу вражають незвичайною поведінкою, вони втрачають почуття страху, під час переміщення хвора тварина заходить у населені пункти й нападає на сільськогосподарських тварин, собак, котів, людей і завдає укусів. Хворі тварини швидко худнуть, часто виникає свербіж місць інфікування. Виражені пригнічення, в'ялість, паралічі. Гідрофобії не зазначають. Тривалість захворювання після появи клінічних ознак становить 3–4 доби.

Форма прояву сказу в борсуків подібна до такої в лисиць. Захворілі борсуки стають збудженими й агресивними, втрачають почуття страху перед людиною. Відомі напади хворих борсуків на тварин і людей.

Песці є надзвичайно чутливими до вірусу сказу. Клінічний перебіг захворювання триває 2–5 діб і закінчується паралічами. Хвороба проявляється паралічами передніх і задніх кінцівок, тулуба, зрідка виникають па-

ралічі м'язів глотки, як наслідок голос стає хрипким. У цих тварин практично не спостерігається слиновиділення й розгризання місць проникнення вірусу (Белик Е. В. и др., 2010; Груздев, К. Н., Недосеков В. В., 2001).

Сказ у людей перебігає здебільшого в буйній формі. «Нет болезни мучительнее и ужаснее, писал А. П. Чехов, – как водобоязнь, когда мне впервые довелось увидеть бешеного человека, я дней пять ходил как шальной». Хворий просить води, а коли йому подають воду і він намагається взяти її в рот, то відбувається приступ водобоязні. Раптом він різко відкидає від себе кружку з водою або вибиває її з рук того, хто намагається йому допомогти. Руки витягаються вперед і дрижать, голова й тулуб відхиляються назад, шия напружується, обличчя спотворюється і виражає сильне страждання і страх, колір обличчя стає ціанотичним, широко розплющені очі спрямовані в одне місце, зіниці розширені, на обличчі помітні судомні скорочення м'язів. У цей час спазматично скорочені й дихальні м'язи, це ускладнює дихання, вдих супроводжується своєрідним свистінням або хрипом, видих поверхневий і непомітний. У різних випадках спазми м'язів гортані стають постійними, і тоді спостерігається надзвичайно тяжке переривчасте дихання. Через кілька секунд спазми м'язів зникають, дихання відновлюється, хворий скаржиться на те, що не вистачає повітря, не може ковтати.

Приступ сказу може іноді розпочатися від звуку води, що ллється, або від її вигляду, а також від потоку (особливо холодного) повітря, під впливом яскравого світла і, навіть сильного звуку. Психіка хворих збуджена і між приступами, про що свідчить їхня говірливість, метушня, різкі рухи – зіскакування з ліжка, біганина по палаті, крики, стукання в двері. Інколи хворі набувають незвичайної сили, виламують ніжки металевих стільців, зривають батареї опалення. Потім настає період паралічів, пов'язаний з порушенням діяльності кори головного мозку і підкіркових ділянок. Він відзначається вираженим зниженням функцій, рухів і почуттів. Різко схудлий хворий лежить нерухомо, його обличчя вкривають великі краплі поту, риси загострені. Судоми зникають, хворий може ковтати, пити, що створює хибне враження покращення стану хворого. Це передвісники смерті, яка наближається. Дійсно, швидко настає занепад серцевої діяльності, запаморочення свідомості. Хворий гине внаслідок паралічу серця.

**Патолого-анатомічні зміни.** Під час розтину будь-яких специфічних змін, характерних для цього захворювання, не знаходять. Іноді зазначають травми, яких завдає собі тварина в період буйства, сліди укусів або розчіс у місцях укусів. У великої рогатої худоби в цьому разі виявляють крововиливи в підшкірній клітковині вимені. Слизова оболонка рота і язика синюшна, іноді з ерозіями. Слинні залози й оточуюча їх тканина гіперемійовані і набряклі. Шлунок пустий, слизова оболонка застійно повнокровна з дрібновогнищевими точковими крововиливами. У великої рогатої худоби виявляють переповнення передшлунків сухими маса-

ми, гострий серозний гастроентерит і дрібні крововиливи в слизовій і під серозною оболонкою сичуга. У свиней шлунок здебільшого пустий, але іноді знаходять неістівні предмети (грунт, солому, ганчірки, кусочки деревини). У головному і спинному мозку та їхніх оболонках – гіперемія, набряк, іноді дрібні крововиливи. Сечовий міхур переповнений сечею.

Гістологічно виявляють запальний процес у нервах, вузлах трійчастого ганглію, міжхребетних і шийних симпатичних вузлах, сірій речовині головного мозку. Виявляють характерні цитоплазматичні вclusions – тільця Бабеша-Негрі – переважно в мозочку, амонових рогах. Розмір їх становить 2–5 мкм, всередині зерна по 0,2–0,3 мкм. Вважають, що це реактивні продукти уражених клітин або колонії загиблих вірусних частинок. Характерні для сказу також гранульоми Бабеша (рабічні вузлики) – групи круглих або овальних поліморфних клітин, які є похідними нейроглиї й розміщені навколо дрібних судин і нервових клітин.

**Діагностика.** Попередній діагноз встановлюють з урахуванням епізоотологічних і клінічних показників. Звертають увагу на особливості епізоотичної ситуації в цій місцевості й сусідніх районах, враховують сезонність хвороби й дані анамнезу, які свідчать про напади (або появу) підозрюваних у захворюванні диких тварин, собак. З клінічних ознак найбільш важливі безпідставна агресивність, а також наявність парезів, паралічів. Клініко-епізоотологічний діагноз дає підстави для негайного проведення заходів, які попереджають можливість зараження людей і тварин, але він повинен бути підтверджений лабораторно.

У регіональну лабораторію ветеринарної медицини направляють (із супроводом) труп або голову дрібної тварини, а від великих – голову або головний мозок. Матеріал відбирають попередньо захистившись двома парами рукавичок, окулярами, марлевою пов'язкою (не менше 6 шарів), наруківниками, обов'язково одягають халат тощо. Труп (голову) надсилають у подвійних поліетиленових мішках, у металевому контейнері, або в іншій вологонепроникній тарі, а мозок (свіжий або консервований 30–50 % гліцерині) – у щільно закритих скляних банках, які кладуть у ящик.

Ще 20 років тому в лабораторіях проводили дослідження на наявність специфічних тілець-включень. Мазки відбитки фарбували за Селлерсом, Муромцевим або іншими методами. Для виявлення антигену ставили РДП (використовувався неконсервований мозок). Виявлення тілець включень дозволяло підтверджувати сказ у 80–85 %, у РДП – 45–70 %, в обох випадках порівняно з РІФ.

Нині у вірусологічних відділах регіональних лабораторій ветеринарної медицини одразу ставлять реакцію імунофлюоресценції (РІФ). За висококваліфікованого виконання її отримують 99–100% збігів із методом біопроби. Як правило, у діагностичній практиці використовують прямий метод РІФ, який проводять із застосуванням антирабійного флюоресціючого глобуліну.

Іноді метод РІФ із застосуванням мазків-відбитків рогівки ока дає можливість виявити вірус сказу (корнеальна проба) і попередньо поставити діагноз зажиттєво під час хвороби тварин, а також за 1–2 дні й більше до клінічного прояву її. Метод може бути використаний для дослідження підозрюваних у захворюванні на сказ тварин, а також клінічно здорових собак і котів, які покусали людей або тварин.

Якщо результати РІФ негативні, сказ не виключають і проводять *біопробу* на білих мишах із наступною ідентифікацією вірусу. За зараженими мишами спостерігають 30 днів. Лише після негативного результату біопробу сказ виключають.

У мозку і слинних залозах лисиць і скунсів, які загинули від сказу, виявлено речовину, яка інгібує інфекційність вірусу, що не завжди дозволяє провести достовірну діагностику хвороби у цих тварин методом внутрішньомозкового зараження мишей. Наявність інгібуючої речовини в досліджуваному матеріалі не заважає виявленню вірусного антигену методом РІФ; для скунсів і лисиць це найбільш чутливий метод.

З усіх видів лабораторних тварин (кролі, морські свинки, білі миші й хом'яки) під час проведення біопробу перевагу віддають мишенятам-сисунам, оскільки вони найбільш чутливі до різних штамів вірусу сказу й менш небезпечні в роботі. Сирійські хом'яки не менш чутливі до цього вірусу, але менш доступні.

Рекомендується така методика постановки біопробу. Для кожної досліджуваної проби вірулентного матеріалу використовують 6–10 молодих мишенят масою 16–20 г або сисунів у віці 20–25 діб масою 6–8 г, яких заражають 10 % суспензією, виготовленою з усіх відділів головного мозку, за загальноприйнятною методикою. 50 % мишенят заражають інтрацеребрально в дозі 0,015–0,03 см<sup>3</sup> (залежно від маси) і 50 % – підшкірно у верхню губу в дозі 0,1–0,2 см<sup>3</sup>. За мишами спостерігають протягом 30 днів. Загибель їх до 48 годин не враховують. За наявності вірусу в досліджуваному матеріалі на 6–20 день у мишей з'являються симптоми хвороби: скуйовдженість шерсті, своєрідна горбкуватість спини, порушення координації рухів, параліч задніх, потім передніх кінцівок і загибель. У загиблих мишей досліджують головний мозок у РІФ. Біопробу вважають позитивною, якщо в препаратах із мозку заражених мишей виявляють антиген у РІФ.

Нині РІФ (*DEA*) є золотим стандартом для виявлення лісавірусної інфекції. Починаючи з нового тисячоліття ПЛР зі зворотною транскрипцією (*RT-PCR*) були розроблені для діагностики сказу, але використовувалися лише як підтверджуючий тест. Тести на основі ПЛР у реальному часі стали перспективними з 2005 р., мають більш високу чутливість та об'єктивні, діагностичні пороги чутливості дозволяють зберігати зразки за кімнатної температури. У міжнародній оцінці тестів було виявлено, що один аналіз *TaqMan LN34* може виявити лісавірус із чутливістю

99,9 % включно з всіма вірусами цього роду й має вищу специфічність порівняно з РФ (99,68 %) (Gigante С.М. et al., 2018)

**Диференційна діагностика.** Обов'язковим є виключення хвороб, які проявляються клінічно симптомокомплексом ураження ЦНС, а морфологічно – менінгоенцефалітом.

*Хвороба Ауескі* – у м'ясоїдних розвивається дуже швидко, протягом 1 доби, і відзначається явищами сильного свербіжу. Паралічі тимчасові і проявляються лише в передагональному стані. Під час розтину загиблих тварин встановлюють крововиливи, розчіси в різних ділянках тіла й ознаки сепсису. Звертають увагу на те, що в м'ясоїдних і свиней у шлунку відсутні неїстівні предмети і ґрунт. У поросят за хвороби Ауескі ушкодження шкіри відсутні, але часто зазначають катаральний (міліарні некрози) або фібринозний ларингофарингіт і тонзиліт із дрібновогнищевими некрозами (наявність «просяних зернят» – білуватих вузликів некрозу на печінці, нирках). *Чума м'ясоїдних* характеризується, як правило, катаральними явищами, з ознаками риніту й кон'юнктивіту, пневмонії й ентериту, проявляється гіперкератоз м'якушів лап. Для сказу характерна агресивність і параліч м'язів глотки (неїстівні предмети в шлунку). Остаточо сказ виключають лабораторними методами. Для *аденовірозу* й *інфекційного енцефаломієліту* (гепатиту), крім ураження ЦНС, властиві жовтяниця і збільшення печінки, вогнищевий некроз її паренхіми, набряк стінки жовчного міхура, наявність внутрішньоядерних тілець-включень (тілець Рубарта) у гепатоцитах і ендотелії судин. Ураження очей – «блакитне око» за аденовірозу.

За нервової форми *лістеріозу* гістологічним дослідженням (іноді, навіть, неозбросним оком) встановлюють гнійний енцефаломієліт із характерною вибірковою локалізацією процесу в каудальній частині стовбура головного мозку (варолівий міст, довгастий мозок) і передній частині шийного відділу спинного мозку.

За *злоякісної катаральної гарячки* великої рогатої худоби зазначають ураження очей, закаламутнення рогівки тощо, ураження слизових оболонок ротової порожнини, глотки і верхніх дихальних шляхів.

Для *інфекційних енцефаломієлітів коней* властива жовтяниця й ураження печінки. Гістологічні зміни печінки є надзвичайно типовими й постійні, що майже завжди забезпечує постановку правильного діагнозу. Остаточо сказ виключають лабораторними методами.

**Імунітет і специфічна профілактика.** В Україні для імунізації собак і сільськогосподарських тварин застосовують значну кількість інактивованих вакцин вітчизняного й іноземного виробництва.

За останні 20 років щорічно щодо антирабійної допомоги в медичні установи звертались від 64 тис до 106 тис осіб. За безумовними показниками щепленням піддавались 14,8–23,3 % від тих що звернулись. Значна кількість укусів у людей завдані собаками й котами, що є закономірністю, адже

тварини-компаньйони хворіють часто, і як наслідок, кусають людей, які їх оточують. Хворі лисиці втрачаючи почуття страху заходять у села й селища й також завдають укусів, проте такий доволі високий відсоток укушених може вказувати на недостатню обізнаність людей щодо наявної небезпеки від цих тварин. Практично в усіх випадках захворювання свійських тварин (великої рогатої худоби, овець, кіз тощо) і перших нечітких симптомів, їм надається лікувальна допомога, у кінцевому разі це контакт із хворою твариною і, як наслідок – безумовне щеплення. Антирабічні щеплення людей до 2014 року здійснювалися концентрованою очищеною культуральною антирабічною вакциною (КоКАВ), яку випускав Московський інститут поліомієліту і вірусних енцефалітів. Нині для лікувально-профілактичних щеплень використовують вакцини індійського виробництва «Індираб», «Рабіпур®PCEC», французькі препарати (Корнієнко Л. Є. та ін., 2019).

Для запобігання захворювання на сказ після укусу людини або обляснення її шкірних покривів та слизових оболонок скаженою, підозрілою в захворюванні на сказ або невідомою твариною проводять комплекс профілактичних заходів. Рану після укусу ретельно обробляють шляхом промивання значною кількістю чистої води з милом, а також дезінфікують рани настійкою йоду, спиртом, розчином  $KMnO_4$ ,  $H_2O_2$ . Протягом 3 діб не рекомендується розріз та обрізання країв рани, накладання швів та ушивання, оскільки вважають, що протягом цього часу вірус сказу перебуває ще в місті вхідних воріт і названі маніпуляції ушкоджуючи нервові закінчення, можуть сприяти дисемінації вірусу. Потім, залежно від місця укусу і важкості ушкодження, за різними схемами терміново призначають курс серо- та вакцинопрофілактики згідно з діючою інструкцією. Вакцинувати або не вакцинувати людину в разі укусу, вирішує лише лікар-рабіолог медичної установи (хірурги травматологічних відділень у районних центрах). Антитіла з'являються через 2 тижні після початку щеплення, а поствакцинальний імунітет стає дієвим через два тижні після закінчення вакцинації. Своєчасна вакцинація запобігає виникненню сказу в 95–99 % випадків. Імунітет зберігається протягом року. Побічні явища за антирабічних щеплень проявляються в 0,02–0,03 % випадків.

*Пероральна вакцинація диких тварин.* В Україні пероральну імунізацію червоних лисиць у дикій фауні розпочато в 1998 – 2000 рр. У 2001 році використовувалася вакцина *Rabifox «Dessau»* (Німеччина). Вакцину використали на території шести областей. Проте препарат було використано одноразово, планомірна система була відсутня. У 2001 – 2003 рр. відбулась імунізація пероральною вакциною диких м'ясоїдних у Одеській області. Препаратів не вистачало, тому було прийнято рішення про їхнє розкладання поблизу лисячих нір. Результативність цих заходів виявилася невисокою. У 2002 – 2005 рр. на території Полтавської області відбулось 3 кампанії зі щеплення вакциною Рабівак ХТТ (Україна). Епізоотична ситуація із цього захворювання у 2002 – 2005 рр. не покращилась, що пояснювалося



відсутністю системних заходів. У 2003 – 2004 рр. було проведено 3 кампанії із застосування пероральної вакцини в АР Крим (Нижньогірський і Джанкойський райони). У цьому разі використовувався французький препарат «Raboral V-RG». У грудні 2006 року в нашій державі стали використовувати кампанії широкого масштабу із перорального щеплення диких м'ясоїдних тварин проти сказу із використанням рекомбінантного препарату «Бровабіс V-RG» (Україна). У 2006 – 2014 рр. кампанії з пероральних щеплень диких м'ясоїдних тварин почали проводитися на постійній основі. З листопада-грудня 2018 року на території України почали проводити осінні кампанії із наземного розповсюдження пероральної антирабічної вакцини «Орісвак» (покривається вся територія держави). Пероральна вакцина «Орісвак» представлена прямокутними брикетами-приманками брунатного кольору з вакциною всередині.

Отже, хоча й були певні успіхи в пероральній вакцинації диких тварин (зменшення захворілих лисиць, особливо на територіях Луганської та Полтавської областей), проте в більшості років повного охоплення території не досягали. Як показують наслідки цієї роботи частка охоплених щепленнями тварин виявилася недостатньою для контролю й викорінення хвороби в дикій природі. Тривалість застосування приманок також має пріоритетне значення. Ще під час планування запровадження таких пероральних вакцинацій диких тварин відповідні зацікавлені особи мають розуміти, що термін їхнього застосування має становити не менше 6 суцільних років, до цього може додаватися ще додаткових 2 роки в разі спалаху цього захворювання. Пероральне щеплення проводять 2 рази на рік (весна, осінь). Весняна обробка – за 14 днів до початку гону, осіння – має збігатися із часом активного розселення молодяку диких тварин (розпадання виводків). Надзвичайно важливою складовою є контроль формування імунітету в таких щеплених перорально тварин. Вивчається інцидентність спалахів хвороби (з'їдена вакцина контролюється виявленням тетрациклінового маркера в зубній тканині), титри антитіл до вірусу сказу в популяції щеплених тварин постійно контролюються. Якість та ефективність такого щеплення забезпечується багатьма чинниками в складовими: – принада має притягати тварину запахом; – бути дохідливою; – має бути з'їдена абсолютно; штами, які застосовуються в препараті – мають забезпечувати високий рівень несприйнятливості. Під час планування пероральної вакцинації беруть до уваги що застосування вакцини за дуже низької температури докільля малоефективне, різкі «гойдалки» в показниках температури (то дуже низька, потім висока) також сприяють інактивації вірусу у вакцині. Оптимум температур у докільля має бути + 4–10 °С (Белик Е. В. и др., 2010; Корнієнко Л. С. та ін., 2019).

Досвід успішної пероральної вакцинації червоної лисиці (провідне джерело і резервуар вірусу сказу) в Західній Європі показав значну її ефективність у багатьох країнах (Steck et al., 1982; Aubert, 1999). Епізоо-

тологічні моделі вказують на те, що для фактичного переривання циркуляції вірусу серед цього виду тварин потрібне охоплення не менше 75 % тварин популяції (Artois et al., 1997), для собак достатньо 70 % охоплення (World Health Organization, 2004).

Ще один аспект проблеми нині піднімають дослідження молекулярної епідеміології та епізоотології. Традиційні вакцини, розроблені на основі класичних ізолятів вірусу сказу  $GT_1$ , а також біологічних препаратів, для забезпечення пасивного імунітету, неефективні в захисті від зараження лісавірусами *Lagos bat virus* і *Mokola virus* (Badrane et al., 2001; Hanlon et al., 2001). Крім того, у моделях на тваринах, у яких тестували значну кількість вакцин і біологічних препаратів, спостерігали слабкий захист останніх щодо євразійських лісавірусів кажанів (Hanlon et al., 2005).

**Профілактика й заходи боротьби.** Для профілактики сказу потрібно постійно обстежувати угіддя, де живуть дикі тварини, і в разі виявлення їхніх трупів або вбитих із підозрілою поведінкою звірів потрібно негайно повідомляти працівників ДВМ і підтверджувати діагноз: – проводити щорічно в листопаді–січні заходи щодо підтримання популяції лисиць в оптимальних розмірах, перед періодом їхнього розмноження (березень–квітень) щільність популяції не повинна перевищувати 0,5–1 голови на 1000 га угідь; – для полювання, охорони тваринницьких ферм, гуртів, отар, табунів допускати тільки щеплених тварин (собак); – у неблагополучних зонах коти й собаки підлягають обов'язковому щепленню протягом липня – вересня кожного року; – у випадках, якщо дикі тварини або собаки покусали тварин обов'язково повідомляти службу ветеринарної медицини; – собаки й коти, які безпідставно покусали людей чи тварин повинні бути доставлені власниками в установи ДВМ де за ними спостерігають (15 днів); – продаж, купівля та вивезення тварин в інші міста дозволяється лише з благополучної місцевості й за наявності довідки про щеплення за 30 днів до вивезення.

В Україні 21 серпня 2008 року було прийнято Державну програму оздоровлення території України від сказу на 2008 – 2015 рр. Вирішальною задачею Програми було комплексне рішення питань захисту людей та тварин (дикі, домашні, сільськогосподарські) від сказу та остаточне проведення ерадикації цього захворювання в масштабах нашої держави. Основні положення Програми стосувались: – побудови порядку епізоотологічного моніторингу хвороби згідно із вимогами і стандартами Міжнародного епізоотичного бюро (така робота станом на 2019 рік проводиться); – створення Національного референс-центру з цього захворювання з метою науково-методичного забезпечення моніторингових досліджень і проведення аналітичної роботи, запровадження стандартів щодо діагностичних і профілактичних засобів (Національний референс-центр створено у 2017 році); – запровадження профілактичних вакцинацій проти сказу домашніх тварин (собаки, коти), у зонах де визнане стійке

неблагополуччя – усього сприйнятливого поголів'я (друга половина цієї складової практично не виконана); – обґрунтоване регулювання чисельності вагомих у епізоотологічному відношенні видів диких тварин та щеплення останніх із застосуванням препаратів для перорального застосування (часткове виконання); – зорганізування та впровадження системи контролю ефективності засобів специфічної профілактики та лабораторної діагностики сказу (наразі виконується); – визначення сероконверсії для контролювання ефективності вакцинації тварин проти сказу (наразі виконується); – запровадження виробництва вітчизняних антирабічних препаратів для тварин (для парентерального й перорального застосування) із показниками високої імуногенності й безпечності (виконано); – рішення питання з бродячими і безпритульними тваринами в містах, селах та на суміжних із ними територіях (положення цього пункту частково виконуються в містах, проте в сільській місцевості й селищах міського типу така робота практично не проводиться); – забезпечення всеосяжних дератизаційних заходів на значних просторах сільськогосподарських угідь (робота практично не проводиться через відсутність коштів і людських ресурсів); впровадження грандіозних інформаційних і просвітницьких заходів серед жителів країни щодо проблем профілактики цього захворювання із використанням засобів масової інформації.

Заходи щодо боротьби зі сказом ґрунтуються на єдиних стратегічних принципах, в основі яких лежать три складові: знезараження (знищення) джерела збудника інфекції; розрив механізму передачі; створення несприйнятливості населення до інфекції. У той же час рабічна інфекція має низку специфічних особливостей. Це складний комплексний характер проблеми, який охоплює інтереси не лише служби ветеринарної медицини, а й медичної служби, органів виконавчої влади, комунального, лісового, мисливського господарств тощо. Однією з основних особливостей проблеми є економічні аспекти боротьби зі сказом та його профілактика.

Якщо діагноз на сказ підтверджено. Насамперед повідомляють головного лікаря ветеринарної медицини району (міста), обласне управління ДВМ. Організовується епізоотичне обстеження й розробляється план заходів щодо ліквідації сказу. У населеному пункті (його частині, урочищі тощо) запроваджують *карантинні обмеження*. Вогнищем сказу вважається не тільки місце виявлення джерела збудника інфекції (хворих на сказ тварин), але й навколишня територія на яку можлива міграція диких тварин. Після обстеження, підозрюваних у зараженні тварин щеплюють, а підозрюваних у захворюванні і хворих піддають умертвінню. Труп тварин забитих, загиблих, або підозрілих у захворюванні спалюють разом із шкірою. За щепленими тваринами спостерігають протягом 60 днів. Свійських тварин і хутрових звірів дозволяється незалежно від строку щеплень піддавати забою з використанням одержаних від них продуктів на загальних підставах.

Молоко клінічно здорових тварин неблагополучної на сказ ферми (гурту, отари) дозволяють, незалежно від проведеного щеплення проти сказу, використовувати в їжу людям або в корм тваринам після пастеризації за 80–85 °С протягом 30 хв. чи кип'ятіння протягом 5 хв.

Місця, де перебували тварини, хворі й підозрювані на сказ, реманент дезінфікують 4 % розчином формальдегіду; 10 % розчином *NaOH*; 5 % розчином хлорного вапна, одяг кип'ятять, клітки обпалюють.

Карантинні обмеження знімають через два місяці з дня останнього випадку захворювання тварин на сказ, проведення всіх протиепізоотичних заходів та остаточної дезінфекції.

Торкнемось ще одного аспекту проблеми сказу. Уяви про можливість існування інших форм інфекційного процесу, окрім гострої, повільно і важко завойовували позиції серед рабіологів. Це пояснюється тим, що тривалий час панувала думка про неминучість смертельного кінця в разі зараження вірусом сказу. У літературі поступово накопичилися приклади, по-перше, про одужання після захворювання на сказ (нині кількість людей, які вижили становить біля 10, з урахуванням пацієнтів Мілуокського проекту), по-друге, можливості існування латентної рабічної інфекції. Окрім того, описані випадки так званого хронічного сказу, який разом із прикладами захворювання з незвичайно тривалим інкубаційним періодом дуже точно відповідає поняттю «повільна рабічна інфекція».

Уже на початку 30-х років було запропоновано термін «абортивний тип сказу». Тут розуміють розвиток такої форми рабічної інфекції, за якої після інкубаційного періоду з'являються ознаки сказу, який не закінчується летально у звичайні строки характерні для цієї хвороби. У 1958 році С. Я. Гайдамович описала абортивний сказ у півня. У 1968 році в Тегерані на Міжнародному конгресі із тропічної медицини й малярії обговорювалися результати досліджень інфекції, спричиненої вірусом сказу в собак. Укуси таких собак, як виявилось, призводять до смертельних захворювань людей, але самі собаки лишалися зовні зовсім здоровими, хоч від них і був виділений вірус. До того ж спеціальні лабораторні дослідження, проведені в Ірані, показали, що собаки, штучно заражені дуже малими дозами вірусу сказу, також залишаються зовні здоровими, хоча в тканинах мозку в них міститься вірус сказу (Зуев В.А., 2002).

У спеціальній літературі вже давно є добре документовані повідомлення про випадки сказу з незвично тривалим інкубаційним періодом, який становив 8, 11, місяців; 2, 3 роки. До цього додалися випадки сказу після проведення повного курсу імунізації – через 100–833 дні, і, навіть, через 4 і 19 років.

Назву «хронічна» для цієї форми рабічної інфекції не можна вважати вдалою, тому що, відповідно визначенню, хронічна інфекція по суті є персистуванням вірусу, і супроводжується одним або кількома симптомами захворювання. Згадана вище форма рабічної інфекції характери-

зується тривалим (місяці й роки) безсимптомним персистуванням вірусу в організмі з наступним розвитком характерних симптомів сказу, який закінчується летально. Якщо до цього додати безумовне ураження ЦНС і внутрішніх органів то можна вести мову про повільну рабічну інфекцію.

Випадки абортивного сказу описані і в людини. М. Hattwick et al. в 1972 р. описали випадок коли дитина віком 6 років була укушена кажаном-вампіром за великий палець руки. Діагноз сказу у тварини був підтверджений лабораторно. Дитина отримала повний курс імунізації протягом 18 днів. Але через 2 дні після цього на 20 день після укусу з'явився біль у ділянці шиї, потім розвилася сонливість, хворобливість, втрата апетиту, надалі температура тіла знизилась, прогресувала летаргія. На 15 день у дитини був відібраний біопат мозку й підтверджений діагноз на сказ. На 16 день проявились ознаки серцево-легеневої недостатності, які прогресували. Хворому зробили трахеотомію й перевели на штучне дихання. до кінця 1 місяця хвороби хвора дитина перебувала в коматозному стані, але за два місяці стан її покращився. А через три місяці дитину виписали з лікарні без будь-яких залишкових явищ.

Про можливість повноцінного лікування інфекції почали вести мову лише в XXI столітті. Останнє пов'язане з американкою Джіною Гіс, яка вперше за всю історію медицини не отримувала вакцину, але вижила після появи симптомів сказу. 12 вересня 2004 року 15-річна Джина спіймала кажана, який вкусив її за палець. Батьки не звернулися до лікаря, адже вважали ранку дріб'язком. Через 37 днів у дівчини розвилася клінічна картина захворювання: гарячка в межах 39 °С, тремор, двоїння в очах, утруднення мови – усі ознаки ураження ЦНС. Джина була спрямована в дитячий шпиталь Вісконсину, й у лабораторії Центра з контролю й попередження захворювань (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) в Атланті підтвердили захворювання на сказ. Батькам було запропоновано застосувати дівчинці експериментальну методику лікування. Отримавши згоду, лікарі за допомогою кетаміну й мідазоламу забезпечили пацієнтці штучну кому, фактично відключивши її головний мозок. Джина також отримала антивірусну терапію у вигляді комбінації рибавіріну й амантадину. У такому стані лікарі тримали її, аж поки імунна система не почала напрацьовувати достатню кількість антитіл, щоби справитися з вірусом. На це знадобилося шість днів. Через місяць аналізи підтвердили, що в організмі дівчинки вірус відсутній. Крім того, з'ясувалося що мозкові функції були порушені мінімально. Після цього Джина закінчила школу, через рік отримала водійські права. Згодом Джина закінчила коледж і університет, стала дипломованим ветеринарним лікарем, вийшла заміж і народила двійню. Протокол лікування, який було застосовано для лікування дівчинки, отримав назву «Милуокський», або «Вісконсінський». Останній неодноразово намагалися відтворити в інших лікувальних установах, однак безуспішно.

Перша версія протоколу була застосована 25 пацієнтам, із них вижили лише двоє. Інша версія протоколу, з якої було виключено рибавірин, але додані препарати для попередження судинного спазму, була застосована на десяти пацієнтах і попередила смерть двох із них. Під час проведення епідеміологічних розслідувань з'ясувалось, що пацієнтів, яких вдалося вилікувати за допомогою Мілуокського протоколу, кусали кажани. Саме цей факт дозволив окремим вченим висунути гіпотезу про те, що насправді методика лікування тут не головне, а справа саме в тих ссавцях, які заражені іншим штамом вірусу, менш небезпечним для людини. У 2012 р. ця гіпотеза отримала перші підтвердження. В *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* з'явилася стаття групи експертів CDC, американських військових вірусологів і епідеміологів міністерства охорони здоров'я Перу (Gilbert A.T. et al., 2012). Результати їхніх дослідження показали, що в перуанських джунглях вдалося виявити людей, у яких у крові є антитіла до вірусу сказу. Цим людям ніколи не вводили будь-яких вакцинних препаратів, до того ж вони, навіть, у жодному разі не хворіли чимось серйозним. Gilbert A.T., яка працює в програмі CDC із вивчення сказу зазначила, що з цього району перуанських амазонських джунглів за останні 20 років надходила численна кількість повідомлень про контакти з кажанами-вампірами і випадках сказу серед людей і домашніх тварин. Села і фермерські господарства, які вони обстежували, розташовані на значних відстанях від цивілізації, до найближчої лікарні, наприклад, потрібно добиратись 2 доби, а в окремих випадках рух можливий виключно на човнах водою. Під час опитування 92 мешканців, 63 із них повідомили про укуси їх кажанами. У цих людей, а також у місцевих кажанів-вампірів були відібрані проби крові. Результати аналізів виявилися неочікуваними: у семи пробах виявили нейтралізуючі антитіла до вірусу сказу. Наявність антитіл можна було б пояснити лише введенням антирабічної вакцини, проте таку отримував лише один із семи людей. Виходить, що решта переохворіли на сказ без прояву будь-яких серйозних симптомів. Група A.T. Gilbert два роки перевіряла отримані відомості перед публікацією, адже ці дані були сенсаційними. Вчені зазначали, що найшвидше має місце унікальний збіг обставин, коли місцеве населення регулярно контактує з особливим нелетальним штамом вірусу сказу. Як наслідок, відбувається природна вакцинація, що підтверджується достатньо високими титрами антитіл. Однак, як зазначають самі дослідники багато чого ще потребує додаткових підтверджень і уточнень. Російський вірусолог О. Іванов (лабораторія молекулярних основ дії фізіологічно активних сполук, Інститут молекулярної біології ім. В. А. Енгельгардта), коментуючи цю ситуацію зазначив, що місцеві жителі були інфіковані варіантами вірусу, які з деяких причин мали низьку реплікативну активність і низьку патогенність. Вчений зазначає, що по-перше, у кожного вірусу

існує значна кількість варіантів унаслідок його порівняно високої мінливості і, навіть, для успішного «переходу» від кажанів до інших видів тварин вірус сказу має пройти декілька певних мутацій. Якщо це дійсно так, то значна частина штамів вірусу, носіями яких є кажани можуть бути менше небезпечними для людини. По-друге, мутації в геномі вірусу впливають на його впізнавання імунною системою, а також на можливість вірусу блокувати імунну відповідь на інфекцію. Водночас, саме ті варіанти вірусу сказу, які здатні уникати системи вродженого імунітету, мають підвищену патогенність. Отже, ці факти дійсно дозволяють передбачати існування в популяції кажанів таких штамів вірусу сказу, які своєчасно розпізнаються і знищуються імунною системою людини, без летальних наслідків (Водовозов А., 2012).

## СХІДНИЙ АМЕРИКАНСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ КОНЕЙ

Східний американський енцефаломієліт коней (анг.: *Eastern equine encephalomyelitis*; абр.: *EEE*; син.: спляча хвороба) – вірусне векторне захворювання однокопитних із переважним ураженням центральної нервової системи, жовтяницею слизових оболонок та атонією шлунково-кишкового тракту, яке характеризується помірною або високою летальністю.

**Історична довідка.** У 1933 році *EEEV* був уперше виділений від заражених коней у штатах Вірджинія та Нью-Джерсі (Giltner L.T., Shahan M.S., 1933; TenBroeck C., Merrill M.H., 1933). Згодом його виділили від хворих людей, а також від птахів і комарів деяких видів. Хвороба розповсюджена в центральних районах США, у Бразилії, Канаді, країнах басейну Карибського моря і східних районах Південної Америки. У період 2009–2019 рр. захворювання реєстрували в Белізі (2009), Бразилії (2012, 2017–2019), Канаді (2009–2012, 2014–2018), Колумбії (2011, 2014–2019), Коста-Ріці (2013), Еквадорі (2013–2016), Гайані (2010–2011, 2013–2018), Панамі (2010, 2013, 2015–2017, 2019), Суринамі (2016), Венесуелі (2009–2015, 2017), США 2009–2019).

**Характеристика збудника.** Етіологічний агент (вірус) зберігається в природі в почергових циклах інфекції між комарами та птахами. Люди та коні є тупиковими господарями цього збудника. Хоча здебільшого це захворювання реєструють у коней та людей, у птахів можуть проявлятися клінічні ознаки, а зараження та захворювання періодично трапляється в інших видів худоби, оленів, собак, а також у різних видів ссавців, рептилій та земноводних.

Збудник Східного американського енцефаломієліту коней (*EEEV*) – арбовірус роду *Alphavirus* родини *Togaviridae*. Розмір віріонів – 20–58 нм, останні здебільшого мають сферичну форму.



Цей збудник антигенно тісно пов'язаний з іншими представниками цього роду – вірусами Західного американського, Венесуельського енцефаломієлітів та вірусом Хайлендс Джи (*Highlands J*), які зумовлюють подібні неврологічні порушення в коней.

У природі існують і інші, менш вивчені альфавіруси, які впливають на неотропічні райони Північної й Південної Америки. Це, наприклад, альфавірус Аура, антигенно тісно пов'язаний із *WEEV* і *EEEV* (Rumenaf F.T. et al., 1995), або альфавірус Майаро, який часто вражає людей у Латинській Америці й може вплинути на епідеміологію *EEEV* і *WEEV*. Дослідження проведені *in vitro* вказують на гомологічність збудника Східного енцефаломієліту коней із різними штамми вірусу Синдбіс, і певну гетерологічність і інтерференцію між ним і вірусами Аура, лісів Семліки, річки Росс.

За антигенною та / або генетичною подібністю, можна розрізнити різні варіанти та підтипи *EEEV* та *WEEV*. Штами *EEEV* можна розподілити на два варіанти: північноамериканські (*NA*) та південноамериканські (*SA*). *NA-EEEV* виявилися більш вірулентними для коней та людей, ніж *SA-EEEV* (MacKay R.J., 2009; Minke J.M. et al., 2004; Steele K.E. et al., 2008; Walton T.E. et al., 1989). Встановлено, що штамми цього вірусу, виділені у віддалених географічних районах, в антигенному відношенні є різними. Так, 8 штамів цього вірусу, отриманих у США, на Ямайці, у Домініканській Республіці, віднесені до північноамериканського підтипу; інші – 8, виділені в Панамі, Гвінеї, Бразилії, Аргентині й на о. Тринідад, – до центрально-південного американського підтипу.

Увесь комплекс вірусів *VEEV* розділений на шість підтипів (I–VI). Підтипи представлені різними варіантами (*IAB*, *IC*, *ID*, *IE* та *IF*). Підтип *IAB* та *IC* вважаються епізоотичними, спричинюють захворювання в людей та коней, тоді як *D*, *IE*, *IF*, *II*, *III*, *IV*, *V* і *VI* є ензоотичними, не є вірулентними для коней, але можуть спричинювати захворювання в людей (Taylor K.G., Paessler S., 2013; Weaver S.C. et al., 2004; Phillipotts R.J. et al., 2005). Перехресний імунітет між підтипами також було продемонстровано (Williams A.J. et al., 2009; Fine D.L. et al., 2007; Hodgson L.A. et al., 1999).

Альфавірусні віріони мають ліпідну оболонку, яка містить глікопротеїнові шипики (спікули), що складаються з вірусних білків *E1* та *E2* в гетеродимерній конформації, що містить два важливі сайти глікозилювання. Віріон складається з ікосаедричного нуклеокапсиду – утворений повторними субодиницями *C*-білку, який інкапсулює вірусний геном, без будь-якої проміжної матриці (Zhang R. et al., 2011).

Вірусний геном фактично є одноланцюговою позитивно-чутливою РНК, яка включає два кластери генів поліпротеїну. Кінці 5' і 3' кодують відповідно чотири неструктурні білки (*NSP1–4*) і вірусні структурні білки. Гетеродимери, утворені глікопротеїнами *E1* і *E2* доволі імуногенні, індукують напрацювання нейтралізуючих антитіл, які пов'язані із не-

сприйнятливості тварин до цього вірусу (Gauci P.J. et al., 2010; Netolitzky D.J. et al., 2000; Das D. et al., 2004, 2007; Hu W.G. et al., 2008).

У сироватці крові перехворілих коней і людей виявляють комплекси з'язувальні, гемаглютинабельні і вірусонейтралізуючі антитіла.

Вірус добре аглютинуює еритроцити каченят і курчат, які тільки вийшли з яйця. Експериментально легко вдається заразити білих мишей, щурів, морських свинок, кролів, мавп, білок, бавовняних щурів, оленів, кіз, овець, корів, голубів, курчат за інтрацеребрального зараження. Найбільш чутливі мишенята і 4–5-тижневі сирійські хом'ячки. Інкубаційний період після експериментального зараження 2–3 доби. Уражається центральна нервова система.

Вірус розмножується на КЕ, у культурі клітин курячих фібробластів, ембріона миші, хом'яка, мавпи, морської свинки, *HeLa* спричиняючи ЦПД. Збудник розмножується в організмі експериментально заражених комарів і кліщів. Є повідомлення про культивування вірусу в ембріонах риб і тканинній культурі подрібнених личинок комара *Aedes aegypti*.

Первинний цикл передачі *EEEV* відбувається між птахами та комахами (*C. melanura*). Однак провідними членистоногими для передачі *EEEV* людині або коням є *Aedes spp.*, *Coquillettidia spp.* і *Culex spp.*, які на відміну від *C. melanura*, як правило, живляться й на птахам, і на ссавцях (Griffin D.E., 2007; Pfeffer M., Dobler G., 2010; Weaver S.C. et al., 2004). Передача вірусів відбувається переважно на прісноводних болотах, листяних лісах на території Атлантичних штатів, узбережжі затоки США та Великого Озерного краю. Повідомлялося, що спалахи реєстрували здебільшого у Флориді, Джорджії, Масачусетсі та Нью-Джерсі. Хоча захворюваність людей є спорадичною. Наприклад, за даними Центру із контролю та профілактики захворювань (CDC) у 2013 р. було зареєстровано вісім випадків захворювання людей на всій території США (Lindsey N.P. et al., 2014). Високий рівень смертності та серйозні неврологічні наслідки в пацієнтів, інфікованих *EEEV* роблять цей вірус важливим збудником людини (Armstrong P.M., Andreadis T.G., 2013).

Вірус зберігається за температури мінус 20–70 °С роками, інактивується за 10 хв. за 60 °С, чутливий до дії ефіру, дезоксихолату та гідроксиламіну.

**Епізоотологічні відомості.** *EEEV* здебільшого широко поширений у тропічних лісових районах, у регіонах, де утримують значну кількість коней, а спалахи серед людей виявляються не часто, навіть під час епізоотичних спалахів серед коней. Крім коней, *EEEV* може спричинювати важке захворювання в деяких видів птахів і в собак; однак коні не є посилюючими вірулентність збудника ампліфікаторами під час епідемічних спалахів. Тим не менш, коні, як правило, є першими тваринами, у яких розвиваються явні клінічні ознаки хвороби в природних умовах, і які у такий спосіб часто є індикаторами початку епідемії.

У 2013 р. J.P. Carrera et al. повідомили про спалах *EEE* серед людей, що відбувся в Панамі у 2010 році, і під час якого 19 пацієнтів були госпіталізовані через енцефаломієліт. У семи з них було підтверджено наявність Східного американського енцефаломієліту, у трьох – венесуельського, в одного була змішана інфекція (*WEEV / EEEV*). Ці автори зробили висновок про те, що випадки *EEE* в Латинській Америці стали результатом екологічних змін, які розширили контакти людини з ензоотичними циклами передачі, а також генетичних змін вірусних штамів *EEEV*, які призвели до збільшення вірулентних властивостей збудника і зміни діапазону господарів (Deresiewicz R.L. et al., 1997).

Крім США, *EEEV* поширений на всій Західній півкулі. Повідомлялося про його присутність на Карибських островах, Мексиці, Центральній Америці та Південній Америці. У Північній Америці він трапляється в Східній Канаді та всіх штатах США на схід від річки Міссісіпі, а також Арканзасі, Айові, Міннесоті, Південній Дакоті, Оклахомі, Луїзіані та Техасі. *EEEV* є ендемічним у районі Мексиканської затоки США. Хвороба розповсюджена в центральних районах США, у Бразилії, Канаді, країнах басейну Карибського моря і східних районах Південної Америки. Вірус виділено на Філіппінах. У США вірусонейтралізуючі антитіла до вірусу виявлені у 18–26 % диких і домашніх свиней, однак клінічних ознак у них не спостерігається.

У 1971 році від *Culistera morsitans* в передмісті Нью-Йорку виділено цей збудник. У зв'язку з цим в 1977 – 1979 рр. вивчали біологію цього виду комах і оцінювали його векторний потенціал у 3 областях ендемічного вогнища – у 40 км від Сіракуз (Нью-Йорк), у центрі й на периферії боліт і поблизу селищ. Показано, що *Culistera morsitans* розмножується 1 раз на рік, тривалість життя його становить усього 8–12 тижнів, і він є суворим орнітофілом. Концентрації комах у популяціях значно різняться в розмірах і виявляють їх із середини травня до початку вересня.

Збудник *EEEV* залежить від циклічної передачі між птахами та комарами для його виживання в природі. Коні та інші ссавці виконують роль тупикових господарів. *EEEV* був виділений з організму 27 різних видів комарів у Сполучених Штатах. Провідним вектором ензоотичного циклу є *Culiseta melanura*, тоді як *Aedes* і, зокрема *Aedes canadensis* вважаються ключовими видами комарів, які виступають містковими векторами для передачі від птахів на ссавців *EEEV*. Сезонні зміни клімату сильно впливають на передачу *EEEV*. Ензоотична передача *EEEV* відбувається здебільшого навесні та на початку літа в заболочених місцях існування *C. melanura*. Епізоотії виникають навесні в природних вогнищах і поширюються серед тварин у другу половину літа. Восени комарі переселяються на більш сухі місця проживання. У цей час частота зараження птахів збільшується, так само відбуваються активні напади комах на коней, людей та інших ссавців та відбувається їхнє інфікування. У регіонах із тропічним або субтропічним кліматом інфекції *EEEV*

трапляються протягом усього року, проте пік завжди трапляється влітку. На передачу *EEEV* також впливає переміщення заражених векторів вітровими течіями та міграцією заражених птахів-господарів.

*EEE* має високий ступінь летальності в коней через нервові ураження, проте хвороба може профілакуватися за допомогою вакцини. З усіх видів тварин коні найбільш сприйнятливі до *EEEV* і летальність у них становить 50–90 %. До *EEEV* також дуже чутливі страуси ему, летальність у них становить до 85 %. *EEEV* в людей (зооноз) спричиняє розвиток важкого неврологічного симптомокомплексу з летальністю 30–70 %.

Крім коней, страусів, людей до збудника сприйнятливі домашня птиця, насамперед фазани, кеклики (кам'яні куріпки), перепели, індички.

Клінічно в людини хвороба перебігає у вигляді енцефаліту зі значним процентом летальності або тяжких наслідків у вигляді розумової слабкості. Можлива й латентна інфекція з персистуванням вірусу. У природі вірус виділяють з організму комарів *Mousonta*, *Anopheles*, *Culiseta* різних видів *Culicoides*. Його виявлено в організмі пташиних кліщів *Dermanyssus gallinae* і бліх *Eomenacanthus stramineus* і *Menopon pallidum*. У США здебільшого його виділяли від комарів *Culiseta melanura*.

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини. Інфекція передається комарами. У хворих коней вірус виділяється з секретом носової порожнини, сечею, молоком. У них реалізується контактний шлях передачі. Хоча віремія незначна, і вони, як і люди є тупиком збудника інфекції.

У розповсюдженні вірусу можуть брати участь 20 видів комарів *Culicinae*. У поширенні збудника в природі також значна роль належить диким птахам, яких заражають комарі. Серед фазанів хвороба може розповсюджуватися, навіть, за відсутності членистоногого переносника. Розповсюдженню інфекції серед мишей сприяє канібалізм. В індиків встановлена можливість передачі вірусу зі спермою.

**Патогенез.** Вірус потрапляє в підшкірну клітковину господаря через укуси зараженого комара. Потім збудник починає реплікацію та синтез РНК зазвичай у регіонарних лімфатичних вузлах. Настає віремія, і якщо вірус не навантаження досить високе, вірус може потрапляти в центральну нервову систему через гематоенцефалітний бар'єр. Нейроінвазія та розвиток енцефаломієліту відбувається швидко з ураженням перивентрикулярних та периваскулярних нейрональних клітин у базальних гангліях і гіпокампі. Останнє спричиняє церебральні та менингеальні запальні зміни та некроз.

**Клінічні ознаки і перебіг у коней і людей.** Інкубаційний період у коней становить 5–15 днів. У коней, заражених *EEEV*, спочатку розвивається гарячка, млявість та анорексія. Неврологічні ознаки, як правило, виникають через 5 днів після зараження і включають надмірну збудливість, атаксію, зміну поведінки, погіршення зору і, навіть сліпоту, кружляння, впирання головою в стіну або годівницю, безцільне блукання, утруднене ковтання, сильне нервове пригнічення, судоми й загибель.

У більш важкій формі хвороба прогресує до підвищеної збудливості, атаксії, судом та смерті. Захворюваність серед коней може становити до 50%, летальність зазвичай перевищує 90 відсотків, й більшість смертельних випадків настає через 2–3 дні після появи неврологічних ознак.

За даними CDC, у США з 1964 до 2004 рр. було підтверджено 220 випадків захворювання людей на EEEV. Реєстрація випадків була переважною на південному сході США. Описані випадки загибелі людей у Нью-Гемпширі, Мені та Канаді. Після інкубаційного періоду, який триває від чотирьох до десяти днів, симптоми починаються з раптового нападу гарячки, загального болю в м'язах і головного болю зростаючої тяжкості. У людей хворих на цю інфекцію виявляють енцефаломієліт, гарячку, головний біль, блювання, утруднене дихання, лейкоцитоз, гематурію, судоми та кому.

**Патолого-анатомічні зміни.** За патолого-анатомічного дослідження коней спостерігають деструкцію сірої речовини головного мозку.

За патолого-анатомічного дослідження людей загиблих від EEEV виявляли набряк мозку, ішемію, крововиливи в мозок і вісцеральні органи, за гістопатологічного дослідження – васкуліт, крововиливи та енцефаломієліт (Deresiewicz R.L. et al., 1997).

**Діагноз.** Попередній діагноз на східний американський енцефаломієліт може бути поставлений, коли в сприйнятливих (не щеплених) коней спостерігається характерна сонливість та інші симптоми неврологічного захворювання в період активності кровосисних комах та на основі гістопатологічних змін.

Діагностика ґрунтується на виділенні й ідентифікації вірусу в РЗК і РН (на мишах і культурі клітин), із наступною ідентифікацією в серологічних реакціях, антитіла виявляють у РЗК, РН, РЗГА (слід пам'ятати, що сироватка вакцинованих коней може давати позитивні реакції). Застосовують реакцію редукції бляшкоутворення. Індикацію вірусу, крім того, проводять у РІФ, ІФА, ПЛР (*RT-PCR*). Застосовують імуногістохімічні методи дослідження для виявлення антигену EEEV в тканинах.

**Диференційна діагностика.** Застосовують специфічні вірусологічні, серологічні, методи молекулярної діагностики для диференціації захворювань близьких за клінічними й патолого-анатомічними проявами та антигенними характеристиками (*Західний американський енцефаломієліт коней, венесуельський енцефаломієліт коней, японський енцефаліт, Західнонільський енцефаліт* тощо), а також інших інфекційних захворювань, що характеризуються неврологічними порушеннями (*сказ, ботулізм, ринопневмонія коней, хвороба Борна*), нервовими розладами – гепатоенцефалопатія, лейкоенцефаломалація, мієлоенцефалопатія коней, бактеріальний менінгіт, найпростіша мієлоенцефалопатія, інтоксикації, жовтяницею – піроплазмідози, лептоспіроз.

До сказу сприйнятливі різні види тварин. Хвороба пов'язана з укусами м'ясоїдних, реєструється спорадично, не визначається сезонним

льотом комах, супроводжується агресивністю тварин, паралічами глотки, відсутністю жовтяниці. У гангліозних клітинах головного мозку виявляють тільця Бабеша-Негрі. Ботулізм виникає внаслідок поїдання корму з ботулінічним токсином, який виявляють у шлунку хворої тварини. Спостерігається загальне розслаблення мускулатури, параліч язика, драглеподібні інфільтрати клітковини по ходу трахеї, крововиливи в слизовій оболонці тонких кишок, під епікардом і ендокардом, у головному мозку, легенях, нирках. Жовтяниця відсутня. Кормові отруєння характеризуються одночасним захворюванням значної кількості тварин, яким згодували неякісні корми й виявляються на підставі анамнезу, хімічних досліджень корму. Піроплазмідози, на відміну від енцефаломієліту, супроводжується гарячкою, яскраво вираженою жовтяницею, геморагічним діатезом, серозним лімфаденітом, значно збільшеною селезінкою. У мазках крові виявляють збудників.

**Імунітет і специфічна профілактика.** Коні, що вижили після переживання, виробляють стійкий зажиттєвий імунітет, проте в більшості таких тварин постійно проявляються залишкові неврологічні явища.

Розроблені інактивовані вакцини, які застосовуються на неблагополучних територіях США: *Equiloid Innovator® Encephalomyelitis Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® 4 Encephalomyelitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного й Східного американських енцефаломієлітів коней, грипу і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® 5 Encephalomyelitis-Rhinopneumonitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней, грипу, ринопневмонії коней і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® 6 Encephalomyelitis-Rhinopneumonitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів коней, грипу, ринопневмонії коней і правцю), *FLUVAC INNOVATOR® Triple-EFT® Encephalomyelitis-Influenza Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів коней, грипу і правцю), *TRIPLE-E T INNOVATOR® Encephalomyelitis Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів коней і правцю), *WEST NILE-INNOVATOR® + EW Encephalomyelitis-West Nile Virus Vaccine* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней і гарячки Західного Нілу), *WEST NILE-INNOVATOR® + EWT Encephalomyelitis-West Nile Virus Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських енцефаломієлітів коней, гарячки Західного Нілу і правцю), *WEST NILE-INNOVATOR® + VEWT Encephalomyelitis-West Nile Virus Vaccine-Tetanus Toxoid* (препарат проти Західного і Східного американських, венесуельського енцефаломієлітів

коней, гарячки Західного Нілу і правцю) (Steele K.E. et al., 2008; Taylor K.G., Paessler S., 2013; Wang E. et al., 2007).

**Профілактика та заходи боротьби.** У благополучних щодо інфекційного енцефаломієліту країнах основою профілактики є захист коней від можливого занесення збудника хвороби з приховано інфікованими тваринами-вірусоносіями (латентна інфекція), що надходять із-за кордону. Під час профілактичного карантинування потрібно проводити термометрію та клінічне обстеження новоприбулих коней, здійснювати дослідження сироваток крові в РЗК, РН, ІФА, можна проводити молекулярні дослідження із застосуванням ПЛР. У разі встановлення захворювання коней на енцефаломієліт всю неблагополучну групу (табун) коней негайно знищують, а на господарство накладають *карантин*. Проводять ретельне очищення, дезінфекцію та дезінсекцію місць тимчасового утримання неблагополучної групи коней та прилеглої до них території. Карантин із господарства знімають через 40 діб після знищення всіх коней неблагополучної групи та проведення заключної дезінфекції й дезінсекції. Для дезінфекції використовують гарячий 4 % розчин їдкого натру, 2 % розчин формальдегіду, 20 % суспензію свіжогашеного вапна, розчин хлорного вапна, що містить не менш як 3 % активного хлору.

## ТЕМБУСУ-ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ КАЧОК

Тембусу-вірусна інфекція качок і гусей характеризується значним зниженням споживання кормів і виробництва яєць в уражених стадах, крім того, у дорослої птиці виникають неврологічні симптоми, включно з неординарними рухами під час ходи, паралічами крил і ніг, опістотонусом, небажанням до переміщення.

**Історична довідка.** Вірус Тембусу (*TMUV*) було вперше виділено від комарів у Малайзії під час відповідних спостережень і досліджень. Дослідження патогенних збудників захворювань, які переносяться членистоногими, розпочалися в 1955 р. в Таїланді (Mackenzie, Williams, 2009). У 2000 р. вірус *TMUV*, пов'язаний із вірусом *Sitiawan*, виділяли з організму хворих 4-тижневих курчат-бройлерів у штаті Перак (Малайзія). Курчага мали клінічні ознаки енцефаліту, затримку росту й підвищення рівня глюкози в крові (Kono et al., 2000). Захворювання відтворювалося експериментально на курчатах, що забезпечило прямі докази його інфекційного потенціалу. Доволі серйозні спалахи Тембусу-інфекції зареєстровані у квітні 2010 року в Південно-Східному Китаї. Найбільш гостро інфекція перебігала у яйценосних качок, у них знижувався апетит, різко впало виробництво яйця, спостерігалось схуднення тощо. Хвороба значно поширилася в качківницьких регіонах (Cao et al., 2011; Su та ін., 2011; Yan



et al., 2011). Спалахи цього захворювання спричинили значні економічні збитки внаслідок вагомого скорочення виробництва яйця, особливо серед племінного поголів'я. У цей період хворобу також часто виявляли в молодих качок і гусей із неврологічними симптомами. Під час лабораторного дослідження останніх збудник був ідентифікований як *Tembusu*-вірус качок (Huang et al., 2013; Li et al., 2012; Liu et al., 2012; Yun et al., 2012). Згодом про спалахи захворювання серед стад качок було повідомлено в Малайзії (Homonnau et al., 2014). Ці дані вказують на те, що Тембусу-вірусна інфекція є загрозою для птахівництва Південно-Східної Азії, де утримується 80 % світового поголів'я водоплавних птахів.

**Характеристика збудника.** Вірус качок *Tembusu* (*DTMUV*) є членом антигенної групи *Ntaya* роду *Flavivirus*, родини *Flaviviridae*. У спеціальній літературі його також називають *Baiyangdian*-вірус або вірус синдрому падіння яйця в качок.

*DTMUV* має нуклеокапсид, укладений в оболонці ліпідного біошару, як наслідок його інфекційність доволі швидко нейтралізується після обробки ліпідними розчинниками (ефіром або хлороформом) (Su et al., 2011).

Під час проведення електронно-мікроскопічного дослідження клітин, інфікованих *in vitro*, виявляють вірусні частки діаметром 40–50 нм, які локалізуються в межах цитоплазматичних везикул. Геном складається з одноланцюгової РНК із позитивним зарядом (Liu et al., 2012).

Філогенетичний аналіз показав, що всі ізоляти цього вірусу є високо гомологічними, подібні до вірусу *Sitiawan* курячого походження і штаму *Tumbusu* прототипу MM1775, але значно менш тісно пов'язані з вірусом Багаза (*BAGV*) (Yu et al., 2013).

Вірус можна розмножувати в ембріонах качок, курей і гусей після зараження в алантоїсний мішок (Su et al., 2011; Yan et al., 2011). Вірусна інфекція триває 3–5 днів після експериментального зараження і призводить до загибелі ембріонів, а ураження загиблих ембріонів, включають кровотечі в тілі й осередковий некроз печінки.

Вірус також розмножується в різних первинних клітинних культурах хребетних і комарів, включно з фібробластами ембріона качки (*DEF*), клітинними лініями фібробластів курей (*DF-1*), клітинними лініями фібробластів нирки сирійського хом'яка (*BHK-21*) і нирковою епітеліальною клітинною лінією африканської зеленої мавпи (*Vero*). Цитопатичний ефект проявляється як у первинних, так і в перещеплюваних культурах клітин, а титр інфекційності може бути збільшений шляхом пасажування вірусу. Лінія клітин *Aedes albopictus* (C6 / 36) чутлива до *DTMUV* і часто використовується для ізоляції вірусу від комарів (Pandey et al., 1999). Однак деякі ізоляти *DTMUV* не розмножуються на культурах клітин.

Одноденні каченята є моделлю для вивчення вірусу. Після експериментального зараження в них розвивається захворювання зі смертельними наслідками (O'Guinn et al., 2013). Віремію виявляють у 3–6-денних каченят через 1–4 дні після зараження (O'Guinn et al., 2013). До внутріш-

ньому мозкового зараження цим вірусом чутливі 3–6-тижневі миші *BALB*. У заражених мишей виявляють значну втрату маси тіла й неврологічні ознаки, смертність у них зменшується з віком, адже смертність молочних мишенят за цього способу зараження становить 100% (Li et al., 2013).

**Епізоотологічні відомості.** Уперше захворювання спричинене цим вірусом було виявлене в Малайзії в курей у 2000 році (Kono et al., 2000), серйозні спалахи захворювання в качок і гусей були виявлені в Китаї у 2010 р. (Cao et al., 2011; Huang et al., 2013; Li et al., 2012; Liu et al., 2012; Su et al., 2011; Yun et al., 2012). Про інфекції *TMUV* у качок-бройлерів повідомлялося в деяких стадах у місті Перак, Малайзія (Homonnay et al., 2014). У Таїланді антитіла до цього вірусу виявлено в сироватках сентинел-качок, у яких не було жодних ознак захворювання (O'Guinn et al., 2013).

Вірус *TMUV* здебільшого виявляється в організмі комарів (Grubaugh et al., 2013; O'Guinn et al., 2013; Petz et al., 2014; Sudeep, 2014). Він був виділений з *Culex tritaeniorhynchus*, *Cx. vishnui*, *Cx. gelidus*, *Cx. pseudovishnui*, *Cx. sitiens*, *Aedes linneatopennis*, і *Anopheles philippinensis* в Південно-Східній Азії. Дані серологічних досліджень свідчать про те, що дикі й домашні птахи є головними хребетними господарями *TMUV* (Wolfe et al., 2001). Домашні качки та гуси різного віку дуже сприйнятливі до інфекції як у польових, так і в лабораторних умовах. Хоча й були повідомлення про випадки інфікування *TMUV* курчат (Kono et al., 2000; Chen et al., 2014), спалахи захворювання здебільшого реєструють серед качок та гусей (Chen et al., 2013; Huang et al., 2013; Wan et al., 2012; Yun et al., 2012; Zeng et al., 2015; Zhu et al., 2012; 2015). Вірус також був виділений від горобців і голубів (*Columba livia domestica*) відловлених неподалік від качиних ферм під час реєстрації в них спалахів хвороби (Liu et al., 2012; Tang et al., 2013). Дослідники зазначають, що птахи в яких відсутні клінічні ознаки захворювання можуть просто резервувати вірус (латентна інфекція).

Оскільки флавівіруси можуть передаватися здебільшого через укуси членистоногих векторів, комарі й за цього захворювання можуть мати велику вагу в передачі вірусу (Vaidya et al., 2012). Передача *TMUV* серед курей через укуси комарів підтверджена в лабораторних умовах (O'Guinn et al., 2013).

Описані випадки захворювання, які сталися наприкінці зими в Північному Китаї, коли активність векторів (комахи) була мінімальною. Окремі дослідники зазначають різке падіння виробництва яєць. Під час спалахів захворювань у стадах качок вірус передавався насамперед шляхом прямого контакту між інфікованими і сприйнятливими птахами. Збудник також може передаватися шляхом непрямого контакту через заражені вірусом чинники передачі й аерозолі. *DTMUV* в значних кількостях міститься в дихальних шляхах і фекаліях (посліди) інфікованих качок (Yan et al., 2011; Li et al., 2015).

Доведена вертикальна передача цього вірусу. Вірус виявляли в зразках фолікулярної оболонки яєчників качок під час спалахів захворювання (Cao et al., 2011; Huang et al., 2013; Su et al., 2011; Wu et al., 2014). Виділення патогенного штаму вірусу з качиноного ембріона підтвердило його вертикальну передачу (Zhang et al., 2015).

Понад 80 % світового м'яса водоплавних птахів виробляються в Китаї та Південно-східній Азії (FAO, 2013). Крім того, стада качок і гусей здебільшого утримуються в напіввідкритих або відкритих системах у цих регіонах. У такий спосіб птахи утримуються просто неба або можуть піддаватися впливу диких птахів і колючих комах (членистоногих).

Як тільки вірус заноситься на такі території, він швидко поширюється на інші стада і ферми в сусідніх географічних районах, і на тих територіях куди транспортуються качині яйця й каченята. Забруднені вірусом транспортні засоби є важливим елементом вірусного розповсюдження.

**Патогенез.** Дослідження кінетики розмноження вірусу після підшкірного інфікування показало, що *TMUV* реплікується в більшості внутрішніх органів дорослої качки, включно з мозком. Вірусне навантаження значно знижується на 7 день і збудник не виявляють уже через 18 днів після інфікування (Wu et al., 2014).

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання.** Інкубаційний період становить 3–5 днів. Найбільш часто клінічні ознаки захворювання реєструють серед качок. Спостерігають значне зниження споживання кормів в уражених стадах. Відзначається значне зниження виробництва яєць. Воно знижується на 30–90 % протягом 3–5 днів. Качки з неврологічними ознаками, включно з некоординованою ходою, небажанням до переміщення, а також паралічем крил і ніг, з'являються пізніше, і переважна більшість цих птахів гине, тому що вони не можуть отримати їжі або води. Смертність може становити 5–15 %, залежно від відсотка птиці з асоційованими інфекціями, своєчасно наданого лікування. Поступово споживання корму починає відновлюватися в ураженому стаді, клінічні ознаки зникають, і протягом 3–4 тижнів після спалаху відновлюється виробництво яєць. Слід зазначити, що, навіть, після відновлення показник запліднюваності і виходу з яєць дещо зменшуються, особливо в племінних господарствах порівняно з товарними.

Неврологічні симптоми проявляються здебільшого в молодих качок і гусей. Такі птахи пригнічені, зменшують споживання корму на 40–50 % (Homonnau et al., 2014). Інфекція прогресує, виявляються ознаки некоординованості рухів і опістотонусу в частини особин. Птахи намагаються встати й часто просто падають. Вони можуть гинути від голоду або просто вибраковуються власником. Гуси інфіковані вірусом мають такі самі симптоми як і качки. Втрати птиці в бройлерних стадах можуть становити до 20 %, особливо за ускладнення рієремельозом і ешеріхозом (Huang et al., 2013).

**Патолого-анатомічні зміни.** У качок-несучок виявляють крововиливи у фолікули яєчника. Спостерігають атрофію й дегенерацію фолікулів з часом прогресування захворювання. Іноді спостерігається жовтковий перитоніт. В окремих качок виявляють збільшену селезінку. Найбільш показовими є крововиливи в яєчники, атрезія фолікулів і їхні розриви. У селезнів виявляють набряк сперматоцитів і вакуолярну дегенерацію сім'яників, з фокальною лімфоцитарною інфільтрацією на пізніх стадіях (Wu et al., 2014). Енцефаліт характеризуються мультифокальним гліозом і периваскулярною інфільтрацією лімфоцитів. Як уже зазначалося, вірус активно розмножується в селезінці, нирках, легенях, клоакальній бурсі. Віремія досягає пікових значень на 2-й день після зараження і триває до 6 днів. Проте на розтині суттєвих ушкоджень внутрішніх органів, крім селезінки (вона стає округлою й темно-червоною) здебільшого не виявляють. В окремих птахів виявляють набряк клоакальної бурси.

**Діагностика** включає епізоотологічні відомості, типові клінічні ознаки й патолого-анатомічні зміни, остаточний діагноз встановлюють лабораторними методами досліджень.

Кращим біологічним матеріалом для виділення вірусу є мозок, селезінка і тканини яєчників від підозрілої птиці (Su et al., 2011).

Вірус може бути виділений на 9–11-денних качиних ембріонах. Іноді заражають мишенят-сисунів, у яких за наявності вірусу в матеріалі через 5–6 днів виникають неврологічні ознаки й вони гинуть.

Лабораторна діагностика захворювання включає вірусовиділення, виявлення специфічної нуклеїнової кислоти у зворотно-транскрипційно-полімеразній ланцюговій реакції (*RT-ПЛР*), або виявлення вірусних антигенів імуногістохімічним методом. *RT-PCR* орієнтована на консервативну область *TMUV E*- і *NS5*-генів з успіхом використана для виявлення вірусу в інфікованих тканинах (Petz et al., 2014). Розроблено також модифіковану ПЛР – *LAMP* (Tang et al., 2012; Wang et al., 2011).

Серологічні дослідження є показовими для визначення поширеності інфекції *TMUV* в стадах і для оцінки серологічної відповіді на вакцинацію.

Розроблені різні варіанти імуноферментного методу (ІФА), реакція нейтралізації сироваток із використанням культури клітин *BHK-21* (Fu et al., 2015; Li et al., 2012; Yin et al., 2013; Bai et al., 2015; Chen et al., 2014).

**Диференційна діагностика.** Нервові симптоми в молодих качок та гусей можуть бути спричинені різними бактеріями (збудниками *рієрмельозу*, *ешерихіозу*, *сальмонельозу*, *стрептококозу*). У цьому разі діагноз може бути поставлений лише після проведення бактеріологічних методів досліджень

Віруси *високопатогенного пташиного грипу* (підтипи  $H_5N_1$ ,  $H_5N_2$ ,  $H_5N_8$ ) можуть зменшити споживання корму й зумовлювати значне падіння яйценосності серед стад качок із незначним збільшенням смертності (Swayne et al., 2013). У цьому разі потрібне ґрунтовне вірусологічне

дослідження. Ураження яєчників можуть бути спричинені *метанневмовірусами*. У спеціальній літературі були повідомлені про ураження мускусних качок цим вірусом у Китаї (Sun et al., 2014).

Клінічні ознаки притаманні цій інфекції може спричинювати вірус *Західного Нілу*, який вважається ендемічним для багатьох країн Африки, Азії, Європи та Північної Америки (Chancey et al., 2015).

**Профілактика й заходи боротьби.** Качки і гуси у країнах Азії здебільшого утримуються просто неба у відкритих водоймах, тому запровадити біозахист для профілактики й боротьби з хворобою важко. Вакцинація стада є найкращим варіантом активної профілактики захворювання. Успішне застосування вакцин проти таких флавівірусних захворювань, як японський енцефаломієліт коней, вірусний енцефаліт *B*, гарячка Західного Нілу, показує перспективи в створенні вакцини проти *DTMUV* (Tomohiro et al. 2014).

З успіхом для профілактики цієї інфекції була використана вакцина *FX2010-180P*. Вакцинний вірус вирощувався на фібробластах курячих ембріонів (Li et al., 2014). Згодом із вірулентного штаму *DTMUV*, шляхом 90 послідовних пасажів на курячих ембріонах було отримано іншу атенуйовану вакцину – *Du/CH/LSD/110128* (Sun et al., 2014). Обидва препарати є непатогенними в качок і забезпечують високу імуногенність після застосування (Li et al., 2014; Sun et al., 2014). З успіхом застосовано вакцину з використанням атенуйованого вірусу ентериту качок де у цей вектор експресували *DTMUV E* або білок *prM* (Zou et al., 2014).

Хоча антитіла до *TMUV* були виявлені в людей, жодних клінічних проявів захворювання в них або інших ссавців не спостерігали (Wolfe et al., 2001). Проте з огляду на потенціал більшості флавівірусів, які переносяться членистоногими і кровосисними комахами та інфікують людей (вірус жовтої гарячки, вірус японського енцефаліту, вірус менінгоенцефаліту, вірус денге тощо) *DTMUV* постійно потрібно тримати на контролі.

## ТЯЖКИЙ ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

Тяжкий гострий респіраторний синдром (абр. назва: ТОРС, SARS; син.: пурпурна смерть, атипова пневмонія) – інфекційне захворювання людей із респіраторним синдромом, резервуарними господарями збудника якого є пальмові цивети (можливо три види тварин: пальмові цивети, снотоподібні собаки, азійські борсуки).

**Історична довідка.** Перший випадок захворювання зареєстрували в листопаді 2002 р. в китайській провінції Гуандун.

Протягом тривалого часу етіологія захворювання не була достеменно відома, внаслідок чого через 2 місяці вона вже реєструвалась у су-сідніх Гонконгу і В'єтнамі, згодом в інших країнах, і навіть континентах.

Останній випадок захворювання на SARS було зареєстровано в черні 2003 р. Всього було зареєстровано 8437 випадків захворювання, з яких 813 закінчились смертю. Приблизно 9 % пацієнтів із підтвердженим діагнозом ТОРС померли. Смертність пацієнтів старших 50 років становила більше 50 % для цієї підгрупи.

**Характеристика збудника.** Збудником захворювання є коронавірус SARS (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARS-CoV*), який належить до родини *Coronaviridae*.

Родина містить більше 40 видів РНК-вмісних вірусів. Коронавіруси поділяють на дві підродини – *Coronaviridae* і *Orthocoronavirinae*. SARS-CoV належить до підродини *Orthocoronavirinae*. Назва родини пов'язана з будовою вірусу, шипоподібні спікули якого нагадують корону. Це класичні респіраторні віруси, проте в спеціальній літературі є відомості про виділення їх із клітин кишечника, слизових інших органів.

Геном вірусу представлений одноланцюговою (+)РНК. Нуклеокапсид оточений білковою мембраною й ліпидовмісною зовнішньою оболонкою, від якої відходять булавоподібні шипоподібні спікули. Збудник культивують на культурі клітин ембріонів людини.

Загальною характеристикою коронавірусів є їхнє персистування в організмі кажанів, мишей, щурів, собак, котів, інших ссавців, змій. Є гіпотеза, згідно з якою практично усі коронавіруси походять від кажанів, а інші види тварин є лише додатковими господарями. Приблизно у 80 % людей на планеті в сироватці крові виявляються антитіла до різних коронавірусів. Цим вірусам притаманна мінливість внаслідок зміни оточуючого середовища (дія ксенобіотиків, тяжких металів у довкіллі тощо), зміна резервуарних господарів та ін. Віруси цієї родини можуть спричинювати як формування гострих форм інфекції, так і латентні форми перебігу (персистування вірусу). Механізм вірусного перистування наступний. Для репродукції цих вірусів не потрібне ядро клітини, вони розмножуються в цитоплазмі. Крім того, під час виходу «дочірнього» вірусу з клітини вони не руйнують її, а виділяються за екзоцитозним типом. Таким чином, інфікована вірусом клітина живе довго, і увесь цей час виділяє вірус. Персистування вірусу може змінювати характеристики вірусу як у бік зменшення, так і в бік збільшення патогенних властивостей.

Діаметр вірусних часток становить 80–220 нм. Як уже зазначалось, ці віруси розмножуються в цитоплазмі інфікованих клітин.

Згальною характеристикою РНК вмісних вірусів із ліпидовмісною оболонкою є їх чутливість до дії інтерферонів.

У зовнішньому середовищі ці віруси нестійкі, гинуть за температури 56°С приблизно за 10–15 хв. Вони зберігають інфекційну активність протягом декількох років у ліофілізованому стані (за +4°С). Ультрафіолетові промені інактивують віруси протягом 15 хв, органічні жиророзчинники і детергенти протягом декількох хвилин. У зовнішньому

середовищі вони інактивуються за +33° С протягом 16 годин, за +56° С за 10 хв. Для коронавірусів людини оптимальна зона рН 7,0–7,5. Зберігаються в складі аерозоля 8–10 годин, у воді до 9 діб.

**Епізоотологічні й епідеміологічні відомості.** Перші випадки атипової пневмонії в провінції Гуандун були зареєстровані у працівників ресторану, які мали контакти з дикими екзотичними тваринами. Тому увагу дослідників було сконцентровано на нещодавно відловлених диких тваринах, які продаються з кулінарною метою. Вчені з університету Гонконгу дослідили 25 тварин (сім видів диких і один вид домашніх) на ринку живих тварин у південному Китаї, який їх постачав до ресторанів провінції Гуандун. Шість із протестованих тварин були пальмові маскові цивети (*Paguma larvata*); чотири з них, надійшли від різних власників, були клінічно здорові, проте в них було виявлено вірус, подібний до SARS. В одного дослідженого снотоподібного собаки такий вірус було виявлено в фекаліях. В сироватках крові від трьох видів тварин (пальмових цивет, снотоподібних собак, китайських борсуків) були виявлені вірусонейтралізуючі антитіла до коронавірусів тварин. Сироватки крові від 40 % людей, які працювали на ринку в Гуандуні також містила антитіла до коронавірусів.

Сироватка крові отримана від тварин нейтралізувала вірус SARS CoV під час проведення реакції нейтралізації в лабораторії. Сироватка перехворілих на SARS людей нейтралізувала вірус, отриманий від пальмових цивет. Таке серологічне перехрестя показало значну подібність збудників. Було засвідчено, що послідовність геному коронавірусу від цих тварин (*S CoV*) збігалась із послідовністю SARS CoV на 99,8 %. Єдиною відмінністю була 29-нуклеотидна послідовність, яку не виявляли в більшості людських ізолятів SARS. Отримані результати вказували на те, що саме на тваринних ринках тваринні коронавіруси дещо змінилися після «взаємодії», посилились і набули здатності передаватись людям. Проте дослідження так і не прояснили до кінця питання, яка з тварин виявилась провідним резервуарним видом коронавірусу, який мутував до здатності уражувати людей. Можливо всі три види тварин (пальмові цивети, снотоподібні собаки й азійські борсуки) були заражені коронавірусами із іншого джерела (іншого дрібного ссавця, якого вони споживали як їжу, й в організмі якого цей вірус персистував постійно).

Еволюція, розповсюдження персистувальних збудників інфекційних захворювань полегшується внаслідок глобалізації сучасного світу, високій мобільності в сучасному суспільстві (повітряний транспорт, зростання населення в густонаселених міських районах, особливо Азії).

Провідними епідеміологічними детермінантами епідемії є: – інтервал між зараженням і появою симптомів; – інтервал між початком захворювання й шпиталізацією; – ступінь і тривалість заразливості збудника; – ступінь контакту й змішування між зараженими й сприйнятливими.



вими людьми, яка забезпечує передачу вірусу; – вплив заходів із профілактики й боротьби з захворюванням з боку установ охорони здоров'я.

Для епідеміологів ключовим параметром був, так званий,  $R_0$ -коефіцієнт (відповідає кількості людей, які можуть бути інфіковані кожним окремим пацієнтом за відсутності спеціальних заходів з боку установ охорони здоров'я). Модель розповсюдження SARS визначала  $R_0$  у межах 2–4, що вказує на пріоритетність для органів охорони здоров'я передусім ізолювання пацієнта, чого має бути достатньо для того щоб взяти епідемію під контроль. Остання складова доволі сильно контрастує з грипом (коефіцієнт  $R_0$  тут становить біля 10). Адже для контролю над грипом недостатньо ізолювати людей з типовими клінічними симптомами для стримування епідемії.

Під час спалаху SARS CoV заразився кожен п'ятий працівник охорони здоров'я. Більшою мірою уражувались дорослі. В середньому інкубаційний період становив 5 днів (він міг бути 2–10 і більше днів). Про передачу збудника від людей із відсутністю симптомів не повідомлялось. Середній час від появи клінічних симптомів до потрапляння до лікарень становив 3–5 днів.

SARS розповсюджувався через тісний прямий контакт, внаслідок вдихання крапель слизу із вірусом. Доволі активно передача вірусу відбувалась в закритих приміщеннях (лікарні). Декілька випадків зараження відбулось фекально-оральним шляхом (Guan Y. et al., 2003; WHO, 2020; Donnelly C.A. et al., 2003; Lipsitch M. et al., 2003; Riley S. et al., 2003; Seto W.H. et al., 2003).

**Патогенез.** В процесі розмноження вірус руйнує клітини легеневих альвеол. Вірус може проявляти пантропізм.

**Клінічні ознаки і перебіг.** Симптоми ТОРС нагадують грип або пневмонію. Найбільш характерними симптомами в людини є гарячка (температура тіла 38°С і вище, остуда), головний біль, загальне нездужання, міалгії (м'язові болі), сухий, непродуктивний кашель. Особливістю ТОРС була відсутність чхання й нежиті (ознаки, які супроводжують простуду). Гарячка виникала здебільшого через 2–7 днів після зараження. Приблизно в цей же час виникала остуда, головний і м'язовий біль, почуття дискомфорту. Іноді хвороба ускладнювалась пневмонією, яка призводила до дихальної недостатності й розвитку гіпоксії. За тяжкого гострого респираторного синдрому була потрібна штучна вентиляція легень. Людина є найбільш заразливою протягом 10 днів після виникнення хвороби. Протягом 10 днів після зникнення симптомів медичні працівники радили перехворілим уникати місць скупчення людей тощо.

Летальність за тяжкого гострого респираторного синдрому становила 6–15 %.

**Профілактика і лікування.** Протоколи лікування дорослих пацієнтів з діагнозом ТОРС включали антибактеріальну (левофлоксацин, амокси-

цилін/клавуланат, кларитроміцин) і глюкокортикоїдну терапію (метилпреднізолон, преднізолон), застосування інгібіторів протеїнази, імуноглобулінів, сироватки реконвалесцентів, альфа-блокаторів факторів некрозу пухлин, інтерферону (рибавірин) тощо. В разі наростання явищ дихальної недостатності пацієнта переводили на штучну вентиляцію легень.

З урахуванням відомих шляхів передачі збудника були розроблені обмежувальні заходи для медичних установ. Були передбачені також заходи відносно пацієнтів із підозрою на ТОРС або в разі підтвердженого діагнозу: 1) стандартні заходи безпеки (гігієна рук); 2) заходи безпеки в разі безпосередніх контактів (використання халатів, захисних окулярів, рукавичок); 3) заходи із обмеження повітряно-крапельного розповсюдження інфекції (негативний тиск у кімнатах, де перебували пацієнти, використання одноразових респіраторів N95) (Cinat J. et al., 2003).

## ХАНТАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Хантавірусні інфекції (включають два синдроми: геморагічний нефрозонефрит (син.: далекосхідна геморагічна гарячка, корейська геморагічна гарячка, епідемічна нефропатія) і хантавірусний легеневий синдром (син.: хантавірусний респіраторний синдром, хантавірусний кардіопульмональний синдром, англ.: *Hantavirus pulmonary syndrome*, *Hantavirus cardio-pulmonary syndrome*) – інфекційне природно-вогнищеве захворювання людей із проявами респіраторного й ниркового синдромів. За ниркового синдрому у хворих людей виявляють гарячку, загальну інтоксикацію, розвивається гостра ниркова недостатність, тромбогеморагічний синдром; за респіраторного синдрому виявляють гарячку, двосторонню інтерстиціальну пневмонію, гостру дихальну недостатність, респіраторний дистрес-синдром, гостру серцеву недостатність та розлади роботи травного тракту. Летальність за ниркового синдрому становить біля 15%, за респіраторного – до 50 %.

Основним резервуаром і джерелом збудника цього захворювання є гризуни й комахоїди. В організмі останніх вірус-збудник цього захворювання формує повільні інфекції з персистуванням вірусу.

**Історична довідка.** У 1913–1941 рр. геморагічна гарячка з ураженням нирок у вигляді спорадичних випадків та незначних спалахів була описана російськими лікарями. У 1941 р. Чурілов О.В. вперше виділив це захворювання в самостійну нозологічну форму під назвою «геморагічний нефрозонефрит». Цю хворобу реєстрували під час 2-ї світової війни на Карельському фронті. Хвороба привернула увагу світової медичної спільноти під час Корейської війни 1950–1953 рр., коли значна частина американських та корейських солдат перехворіла на геморагічну гарячку з нирковим синдромом із летальністю біля 10%. В 1976 р.

за допомогою непрямого методу флуоресціюючих антитіл (МФА) вдалося виявити специфічний антиген вірусу-збудника геморагічних гарячок з нирковим синдромом (ГГНС) в криостатичних зрізах легеневої тканини мишей-полівок (*Apodemus agrarius coreae*) (Lee H.W. et al., 1978). Перший польовий штам вірусу (*Hantaan 76-118*) виділений від миші-полівки відловленої в ендемічному з ГГНС районі Південній Кореї, на території якого протікає річка Хантаан.

В 1993 р. на території США відбувся спалах захворювання, який назвали «хантавірусний респіраторний синдром» (ХРС). Збудником виявився новий хантавірус, якого виділили на культурі клітин *VERO-E6* і він отримав назву *Sin Nombre* (Nichol S.T. et al., 1993). Згодом в інших штатах США у різних природних носіїв було виявлено хантавіруси *Black Creek Canal, New York* і *Bayou* (Schmaljohn C., Hjelle B., 1997; Colleen B. Jonsson et al., 2010).

**Характеристика збудника.** Вірус належить до родини *Bunyaviridae* (Schmaljohn C., Dalrymple J., 1983). Новий рід цієї родини, отримав назву *Hantavirus*. Нині рід *Hantavirus* містить 23 зареєстрованих серологічно і/або генетично відмінних хантавірусів. Крім того, ще 30 вірусів розглядаються як можливі хантавірусні види.

Віріони хантавірусів мають округлу форму й діаметр 90–130 нм. Ліпидовмісна оболонка має спікули, які сформовані віріонними глікопротеїнами. Вірусні частки морфологічно однорідні (McCormick J. et al., 1982; Battisti A.J. et al., 2011). Плавуча щільність вірусних часток в розчинах сахарози і хлорида цезію становлять 1,16–1,17 г/см<sup>3</sup> і 1,2–1,21 г/см<sup>3</sup> відповідно.

Геном хантавірусів становить собою сегментовану одноланцюгову негативну РНК. Геном представлений трьома сегментами: великим (*L*), середнім (*M*) і дрібним (*S*). Останні відповідно кодуєть вірусну РНК-залежну РНК-полімеразу *L*, поверхневі глікопротеїни *GN* і *GC* і нуклеокапсидний білок *N* (Schmaljohn C. et al., 1986; 1987; 1990).

Крім того, вірусний геном складається з 3 фрагментів, з коефіцієнтами седиментації приблизно 32S, 26S і 16S, відповідно. Кожен фрагмент має свою власну функцію кодування: невеликий фрагмент кодує вірусний нуклеокапсидний білок; великий фрагмент кодує вірусну полімеразу; середній фрагмент кодує глікопротеїни *G1* і *G2* оболонки, області яких зберігаються серед хантавірусів, що дозволяє ідентифікувати нові штами шляхом полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскриптази (*RT-PCR*) та імуногістохімії.

Реплікація хантавірусів, як і інших РНК-вмісних вірусів, супроводжується значною частотою мутацій, які спричинені помилками в копіюванні РНК. Характеристики цих помилок – швидкість і частота мутацій. Швидкість мутацій (середня кількість нуклеотидних замінів на один цикл реплікації) була визначена для вірусів *Hantaan* і *Seoul* –  $1,7 \times 10^{-4}$  і  $3,3 \times 10^{-4}$  нт/сайт/рік, відповідно (Song K. et al., 1995), і для вірусу *Puumala* – від  $0,7 \times 10^{-7}$  до  $2,2 \times 10^{-6}$  нт/сайт/рік (Plyusnin A. et al., 1994).

Явище генетичної реасортації як *in vitro*, так і *in vivo*, було описане для вірусів родини *Bunyaviridae* давно. Починаючи з 1995 р., подібне явище було виявлене і у хантавірусів (Henderson W. et al., 1995).

В організмі заражених тварин утворюються гемаглютинабельні й вірусонейтралізуючі антитіла (Arikawa J. et al., 1992).

Хантавіруси інактивуються розчинниками ліпідів. За 20 хв інактивуються за 56° С, за 30 хв – 50° С. Вірус стабільний за рН 5–8 (Schmaljohn C. et al., 1983; Colleen B. Jonsson et al., 2010).

**Епідеміологія та епізоотологія.** *Хантавірусна інфекція з нирковим синдромом* нині реєструється на Далекому Сході (Японія, Корейський півострів, Китай, далекосхідні території РФ), Північній Азії (Уральські та Сибірські регіони РФ), Східній та Північній Європі (Росія до Уралу, Білорусь, Україна, країни Балтії, Фінляндія, Швеція, Норвегія, Данія, Бельгія, Франція), Балканському регіоні, США. У Китаї щорічно з 2015 р. реєструють до 250 тис випадків цього захворювання. Серед усіх країн Китай є найбільш постраждалим від цієї хвороби, на цю країну припадає понад 90 % від загальної кількості випадків в усьому світі. Упродовж 1950–2014 рр. у Китаї було зареєстровано 1625002 випадків та 46968 смертей, із летальністю 2,89 %. Тяжкість перебігу хвороби в Європі та Азії варіює в широких межах (від легких до тяжких форм), що пов'язано з характерною неоднорідністю популяції вірусів та їхніми різними патогенними властивостями. Як уже зазначалось, летальність сягає 15 %, переважно в разі ураження вірусом *Hantaan*. У північній Європі, здебільшого в Швеції та Фінляндії, рівень летальності становить 0,1–1 %. В Україні подібні захворювання трапляються практично на усій території, але переважна кількість припадає на північні та південно-східні райони. Реєструються здебільшого спорадичні випадки з переважно доброякісним перебігом. Проте, ймовірно, реальна захворюваність значно вище і не враховується офіційною статистикою в зв'язку з тим, що лабораторії недостатньо забезпечені діагностичними тест-системами, через що верифікація діагнозу в ряді випадків неможлива (Голубовська О.А. та ін., 2018, 2019; Hong Jiang et al., 2016; Rajendra Bhimma et al., 2018).

*Хантавірусні інфекції з респіраторним синдромом* реєструються у Східній Азії, Латинській Америці та Північній Америці, включаючи Канаду. Проте, хантавірусний легеневий синдром, дещо обмежується Північною та Південною Америкою. В Панамі, від 1 січня до 22 грудня 2018 р. було зареєстровано 103 випадки хвороби, в Аргентині упродовж жовтня 2018 до 20 січня 2019 р. зареєстровано 29 підтверджених випадків захворювання, з яких 11 закінчилися смертю. Кліматичні умови Ель-Ніньо наразі сприяють передачі вірусу й його поширенню в природі. Спочатку вважалося, що хвороба є вкрай смертельною. Сучасний досвід свідчить, що вона має широкий спектр клінічних форм, від легкого до тяжкого перебігу, рівень летальності за останнього сягає близько 50 %. Недавні дослідження по-

казали, що безсимптомна інфекція хантавірусу в людей може бути досить поширеною, причому у деяких регіонах серед людей виявляють до 4 % серопозитивних до хантавірусів (наявність антитіл) (WHO, 2019).

Хантавіруси виявляють практично на всіх континентах крім Антарктиди. Загально визнаною є гіпотеза згідно якої хантавіруси в природних умовах еволюційно асоційовані з єдиним видом ссавців (Plyusnin A., Morzunov S.P., 2001). Нині вважають, що резервуарними видами хантавірусів є гризуни (*Rodentia*) і комахоїди (*Insectivorae*) (Yashina L. et al., 2010). Значне генетичне різноманіття хантавірусів виділених від комахоїдів (землерийки, кажани тощо) підтверджує їх більш ранню еволюцію ніж у цих вірусів була з гризунами (Bennett S.N. et al., 2014). Антитіла до хантавірусів виявлені в котів, птахів, телят та інших видів тварин. Проте більшість дослідників вказують що ці види є «біологічними глухими кутами» інфекції (Novotny N. et al., 1994; Slonova R.A. et al., 1992; Malecki, T.M. et al., 1998; Danes L. et al., 1992).

Збудниками ГНС в Євразії є різні за своєю вірулентністю віруси. Найбільш важкі захворювання у людей спричиняє вірус *Hantaan*, який циркулює в природних осередках Далекого Сходу: Японія, Китай, РФ, Корейський півострів. Основним резервуаром і джерелом цього вірусу є смугаста польова миша. У гризунів захворювання після інфікування перебігає безсимптомно, оскільки хантавіруси розробили різні механізми спротиву імунній системі під час тривалої спільної еволюції зі своїми господарями. На Корейському півострові циркулює вірус *Seoul*, джерелом якого є сіпі (*Rattus norvegicus*) та чорні (*Rattus rattus*) пацюки, які є в багатьох портових містах світу, що не виключає можливості розвитку там геморагічної гарячки з нирковим синдромом. Декілька таких випадків було описано в США. За тяжкістю проявів цей вірус займає середню позицію між *Hantaan* та *Puumala*. Вірус *Amur* циркулює на Далекому Сході. *Puumala* виявлений у Фінляндії, Швеції, Бельгії, Франції, Росії, Білорусі та Україні. Джерелом цього збудника є руда європейська полівка. *Puumala* спричинює захворювання з доброякісним перебігом, що називалося раніше епідемічною нефропатією. Вірус *Dobrava-Belgrade* поширений у країнах Балканського півострова: Болгарія, Македонія, Чорногорія, Сербія, Греція; резервуарним видом його є жовтошия миша, за тяжкістю перебігу захворювання трохи поступається вірусу *Hantaan*. Джерелом вірусу *Saaremaa* є польова миша. Він поширений у Прибалтиці, на півночі РФ, в Скандинавії, за перебігом подібний до епідемічної нефропатії *Puumala*. У гризунів ця інфекція виявляється у вигляді латентної інфекції з персистуванням вірусу. Збудник виділяється з калом, сечею. Передача між гризунами здійснюється здебільшого через дихальні шляхи (Mustonen J. et al., 2013).

За респіраторного синдрому в країнах Північної і Південної Америки виділяють віруси: *Sin Nombre virus* (США, Канада); *New York virus*

(США); *Black Greek Canal virus* (США); *Bayou virus* (США); *Andes virus* (Аргентина); *Calabazo virus* (Центральна Америка); ще не названий хантавірус, виділений у Парагваї. Крім того, у мишоподібних гризунів підродин *Sigmodontinae* і *Arvicolinae* в країнах Американського континенту виділено ще декілька хантавірусів (зокрема, *Rockport virus*, *Oxbow virus*, *Maripa virus*), значення яких у патогенезі захворювань людини поки до кінця не з'ясоване. На відміну від ГГНС в клініці ХРС провідним є ураження легень (інтестиціальна пневмонія), що супроводжується доволі тяжким перебігом захворювання (набряк легень, кардіошок) й летальністю у межах 40–50 % (Maes P. et al., 2004; WHO, 2019).

Захворюваність характеризується вираженою сезонністю. З січня до травня (за ниркового синдрому) захворювання майже не реєструються, що пов'язано з різким скороченням чисельності мишоподібних гризунів у зимовий час, їхнім мінімальним пересуванням. Наприкінці травня захворюваність починає зростати й досягає піку в червні-жовтні. Хворіють здебільшого чоловіки (70–90 % хворих), переважно найбільш активного віку (від 16 до 50 років). Основними групами ризику вважаються лісогосподарські робітники, лісоруби, лісники, жителі сільських лісових районів, дачники, пов'язані з початком весняних робіт на дачних ділянках і в самих дачних будинках. Адже миші на час холодів заселяють порожні приміщення, забруднюючи їх. У дітей хвороба часто перебігає сприятливо або, навіть, субклінічно.

У тварин-носіїв, під час зараження хантавірусами виникають повільні інфекції з персистуванням вірусу (Bogdanova S. et al., 1987). Часто у таких тварин вірусний антиген виявляють в багатьох органах, у тому числі в легенях. Вірус може протягом тривалого часу виділятися у таких тварин із слиною, фекаліями і сечею. Передача вірусу в популяції мишоподібних гризунів відбувається, головним чином, повітряно-крапельним шляхом.

Зараження людини вірусами відбувається контактним шляхом, повітряно-крапельним шляхом, під час вдихання аерозолів випорожнень інфікованих гризунів, потрапляння їх на пошкоджену шкіру та в разі мікроуражень слизових очей, носо- й ротоглотки, можливо – нижчих дихальних шляхів. Передача вірусу можлива також за безпосереднього зіткнення з гризунами (роботи з біологічним матеріалом, укуси пацюків) або інфікованими об'єктами довкілля (хмиз, солома, сіно тощо), що були забруднені виділеннями мишоподібних гризунів. Допускається можливість зараження людини під час вживання продуктів, які не піддавалися термічній обробці (капуста, морква тощо) і були забруднені виділеннями гризунів (Голубовська О.А. та ін., 2018, 2019; Hong Jiang et al., 2016; Rajendra Bhimma et al., 2018).

В країнах Євразії не було зареєстровано жодного випадку передачі інфекції від людини до людини або внутрішньолікарняного зараження ГГНС. В той же час в Південній Америці зафіксовано декілька випадків

зараження штамом *Андес* медичного персоналу від хворих на ХРС (Enria D. et al., 1996). Під час вивчення природних популяцій червоної полівки як резервуарного господаря вірусу *Puumala* в них було визначено декілька фаз розвитку інфекції, маркерами якої були антитіла, антигени і вірусна РНК в легеневій тканині гризунів. Перша фаза (перші 2 тижні після зараження) характеризувалася наявністю високих титрів вірусу й наявністю РНК в легенях і відсутністю гуморальної імунної відповіді до хантавірусів. У другій фазі визначалися всі три маркери інфекції. В третій фазі спостерігається зростання рівнів антитіл і здебільшого була виділена РНК. В цьому разі намагання виділити вірус на культурі клітин виявляється безуспішним. Четверта фаза характеризується наявністю антитіл й неможливістю виявлення антигену й РНК в легеневій тканині (Colleen B. Jonsson et al., 2010).

**Патогенез.** Збудник потрапляє в легені людей, де умови для його розмноження є найбільш сприятливими. Згодом із кров'ю він переноситься в інші органи й тканини.

Впровадження хантавірусів в клітини ендотелію здійснюється шляхом взаємодії вірусних епітопів з інтегринами – клітинними рецепторами, які виконують важливу роль у різних процесах клітинного метаболізму. Патогенні хантавіруси (збудники ГГНС і ХРС) і непатогенні взаємодіють з різними типами інтегринів-*b3* і -*b1* відповідно (Gavrilovskaya I.N. et al., 1999). Є взаємозв'язок між такими білками в регуляції клітинної адгезії і активації каскадів протеолізу сироватки крові й здатністю хантавірусів спричинювати тромбоцитопенію й підвищення проникності стінки капілярів, яка призводить до геморагічних проявів (Maskow E.R., Gavrilovskaya I.N., 2009). Основною мішенню хантавірусів є ендотеліальні клітини (ЕК), однак деструкція ЕК в тканинах загинувших від ГГНС і ХРС відсутня. Хоча в цьому разі вірусні частки й вірусний антиген виявляли в клітинах ендотелію капілярів легень, селезінки, печінки й нирок. Таким чином, хантавіруси не проявляють цитопатичну дію у вигляді руйнування клітин, але порушують їх нормальні функції. Було показано, що на ранніх стадіях інфекції (1-ша доба) непатогенні хантавіруси (*Prospect Hill*) подавляли або індукували транскрипцію 67 генів, із яких 24 інтерферон-стимуловальні гени були активовані, в той час як патогенні (*Hantaan* і *New York*) впливали на транскрипцію лише 3 генів. Патогенні хантавіруси на відміну від непатогенних подавляють інтерферон на ранній стадії зараження ендотеліальних клітин людини (Ишмухаметов А.А. и др., 2017). Було показано, що крім ступеня регуляції інтерферонової відповіді, хантавіруси, ймовірно, мають певні детермінанти вірулентності, які відповідають за їх патогенність для людини (Gorbunova E. et al., 2010).

На початку хвороби розвивається вірусемія, яка зумовлює виникнення загальноінтоксикаційних проявів. Провідним патогенетичним механізмом є генералізоване ураження ендотелію легневих капілярів



внаслідок тропності хантавірусів та імунопатологічних процесів, що призводить до розширення судин і масового виходу навколо них плазми крові. Пацієнти мають дуже високий рівень вірусемії на початку набряку легень і потім вірус швидко зникає з плазми, однак, ураження легень зберігається. Це дозволяє припустити, що ендотеліальні клітини безпосередньо не страждають від цитопатичного ефекту хантавірусів. Вірус-специфічні  $CD_8+$   $T$ -клітини сприяють розвитку важкого перебігу захворювання. Порушення захисних механізмів ендотеліальних клітин проти цитотоксичних  $CD_8+$   $T$ -клітин може бути механізмом виходу рідини з капілярів. Активне придушення імунних регуляторних  $T$ -клітин, ймовірно, є одним із патогенетичних механізмів хантавірусного легеневого синдрому. Хантавірусний антиген виявляється в серцевому ендотелії та інтерстиціальних макрофагах за наявності атіпового міокардиту. Це підтверджує думку, що структурні зміни також можуть бути причиною ураження міокарда й шоку у разі хантавірусного легеневого синдрому. Шок, ймовірно, пов'язаний із загостренням імунної відповіді  $CD_8+$   $T$ -клітин, що продукує цитотоксичність у інфікованих ендотеліальних клітинах. Виникнення міокардиту індукується ще й оксидом азоту. Розвивається прогресуюча гіпоксія, гіповолемічний шок з поліорганною недостатністю. Коли зрідка відбувається ураження нирок, то це виникає через гострий тубулярний некроз, а не через пошкодження ниркових трубчастих клітин, яке спостерігається за геморагічної гарячки з нирковим синдромом. Патоморфологічно виявляється двосторонній некардіогенний серозний набряк легень, плевральний випіт, незначно виражена лімфоїдна інфільтрація легеневої тканини. Виражені дистрофічні зміни з'являються майже в усіх системах і органах. Розгорнута стадія характеризується ушкодженням судин із розвитком внутрішньої кровотечі, яка призводить до інтерстиційного пневмоніту, місцевого запалення з відкладенням фібрину і утворенням гіалінових мембран у легеневій тканині. Гіалінові мембрани з'являються разом із проліферацією клітин альвеолярного епітелію типу II. Із прогресуванням захворювання альвеолярні перегородки стають все більш фіброзними. Значна кількість цитокін-продукуючих клітин знаходять у тканині легень і селезінки померлих пацієнтів. Ці результати свідчать про те, що продукція цитокінів може відігравати важливу роль у патогенезі хантавірусного легеневого синдрому. На відміну від гострого респіраторного дистрес-синдрому не спостерігається вираженого некрозу, поліморфноядерної інфільтрації лейкоцитів, гіперплазії пневмоцитів типу II або щільної гіалінізації (Крамарьов С.О., Голубовська О.А., 2019; David J Cennimo, Zachariah E Hale, 2018; Vinod K Dhawan, 2014; Colleen B. Jonsson et al., 2010).

Таким чином, на підставі наявних даних можна стверджувати, що вирішальне значення в патогенезі хантавірусної інфекції людини має пряме ушкодження вірусом ендотеліальних клітин капілярів (без руй-

нування останніх). Внаслідок чого порушується проникність капілярів, виникають набряки, гіпоксія, кровотечі, запальні реакції різного ступеня інтенсивності, що також залежать від макроорганізма, що й визначає перебіг і наслідки захворювання (Vaheiri A. et al., 2013).

**Клінічні ознаки.** Загалом симптоми хантавірусної інфекції починаються раптовою гарячкою, головним і м'язовим болем, здебільшого через 2 тижні після контактів з екскрементами (сеча й фекалії) гризунів. Також можуть спостерігатись болі в животі, діарея й блювання. Такі симптоми проявляються протягом декількох діб (від 4 до 15).

*Легеневий (респіраторний) синдром (ХРС)* вперше зареєстрований на південному заході США в 1993 р. Станом на 2017 р. було зареєстровано 697 випадків у США, більшість із них у західних штатах. Також зареєстровані випадки захворювання в Канаді і декількох країнах Центральної й Південної Америки. Інкубаційний період варіює залежно від збудника, який спричинив хворобу, й коливається у межах 1–4 тижнів. Клінічний перебіг хвороби поділяється на 3 стадії: продромальну, кардіопульмональну (легеневу), реконвалесценції.

У хворих з легенеvim синдромом згодом виникає кашель, з'являється одишка. Ці симптоми можуть різко ускладнюватися через декілька годин. Навколо легень скупчується рідина, а артеріальний тиск падає. Легеневий синдром призводить до летальних наслідків приблизно у 50 % захворілих людей. Хворі люди, які переживають найбільш тяжкі за перебігом декілька діб, відносно швидко одужують (приблизно через 2–3 тижні).

*Нирковий синдром (ГНС)* реєструється здебільшого в країнах Європи, Кореї, Китаї, РФ. Інкубаційний період триває 7–46 діб. Клінічні ознаки характеризуються класичною тріадою: гарячка; ДВЗ-синдром (дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові); ГНН (гостра ниркова недостатність). Упродовж хвороби зазвичай виділяють наступні стадії (або періоди): початкова; гіпотензивна (стадія ниркових і геморагічних проявів); поліурічна; реконвалесценції. Іноді окремі стадії у деяких пацієнтів можуть виразно не відокремлюватися. У окремих людей геморагічна гарячка з нирковим синдромом перебігає легко без будь-яких симптомів. В інших випадках загальні симптоми (гарячка, біль у м'язах і головний біль, нудота) починаються раптово. Пацієнти з симптомами легкого ступеня тяжкості перебігу одужують повністю. В інших випадках можливий тяжкий перебіг. В окремих випадках у хворих різко падає артеріальний тиск. Розвивається ниркова недостатність і може припинитись напруження сечі (анурія). В сечі і/або калі може бути присутня кров, а на шкірі синці. Смерть настає в 6–15% випадків. Захворілі одужують через 3–6 тижнів, проте процес відновлення займає до 6 місяців.

Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям виділяють «геморагічну гарячку з нирковим синдромом» A98.5, куди включають як випадки важкої хвороби,

яку спричинив вірус Хантаан, так і більш легкі випадки епідемічної нефропатії, не відокремлюючи в цій класифікації їх одне від одного. У клінічній класифікації виділяють окремі форми за ступенем тяжкості: легкі; середньотяжкі; тяжкі. В основі поділу за ступенем важкості є виразність ГНН та геморагічний синдром. Хантавірусний легеневий синдром класифікують до іншого блоку інфекційних хвороб (І17.1).

**Діагностика.** Виявити віруси збудники ГННС і ХРС можна за допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХ) та ПЛР. Підтвердити діагноз також можна виявленням антитіл класу *IgM* із застосуванням ІФА вже на ранніх стадіях хвороби або чотирикратного (й вище) зростання титрів у РІАГА. Для виявлення вірусної РНК у формалін-фіксованих тканинах із специфічними антитілами використовують імуногістохімічні методики.

Безпечний, швидкий і специфічний метод серотипування для діагностики був розроблений із використанням рекомбінантного нуклеокапсидного білка хантавіруса (*NP*) як антигену. Антитіла *IgM* високих рівнів до всіх трьох структурних білків хантавірусу виявляються одночасно з появою клінічних ознак. Сироваткові рівні *IgM* досягають максимальних значень на 7–11 добу після початку симптомів. У фазі реконвалесценції рівні *IgM* зазвичай знижуються, в той час як рівні *IgG* зростають. Останню особливість часто використовують у діагностиці хвороби. Було продемонстровано, що виявлення специфічних *IgM* антитіл у клінічних зразках є чітким показником хантавірусної інфекції (Голубовська О.А. та ін., 2018, 2019; Hong Jiang et al., 2016; Rajendra Bhimma et al., 2018).

**Диференційна діагностика.** Виражений нирковий синдром (ГННС) диференціюють від *епідемічного висипного тифу, лептоспірозу*. З появою геморагічних симптомів необхідно мати на увазі схожі з ними захворювання – *марсельська гарячка та Крим-Конго*.

**Імунітет.** В окремих країнах (Корея) розроблені інактивовані вакцини проти вірусу *Hantaan*. В спеціальній літературі відсутні відомості про реінфікування, тому, ймовірно, після перехворювання імунітет є життєвим. Існує перехресний імунітет між різними видами хантавірусів. Клітинна імунна відповідь індукується переважно *N*-білком, й дослідниками було показано, що він також має протективні властивості (Lundkvist A. et al., 1993). Специфічні імуноглобуліни класу *M* проти трьох структурних білків (*N*, *GN*, *GC*) хантавірусу у хворих на ГННС з'являються у перші дні після початку захворювання й циркулюють у крові перехворілих до 18 місяців (Maes P. et al., 2006). Невдовзі після появи імуноглобулінів класу *M*, з'являються імуноглобуліни класів *A*, *E* і *G* (Lundkvist A. et al., 1993; Alexeyev O.A. et al., 1994). Окремі автори повідомляли, що у значної частини обстежених пацієнтів, вірусспецифічні цитотоксичні лімфоцити виявлялись через 6–15 років після перехворювання (Van Erpps H.L. et al., 2002; Terajima M. et al., 2002).

**Лікування.** Нині етіотропні препарати для лікування ГНС відсутні. Є відомості про ефективність в окремих випадках рибавірина. Рекомендують постільний режим протягом 1 тижня (за легких форм), й до 3–4 тижнів (за важких форм). В разі олігурії застосовується дієта з обмеженням натрію, калію та рідини. У фазу поліурії рідина має втамовувати спрагу. Проводять корекцію водно-сольового балансу збалансованими розчинами зі зменшеною кількістю калію (розчини Рінгера, Гартмана тощо). Призначають антигістамінні препарати, зважаючи на алергічний характер уражень згідно з патогенезом. Для виведення підвищеної кількості циркулюючих імунних комплексів показаний плазмафорез. Коротким курсом вводять преднізолон із метою боротьби з алергічним проявом захворювання. Для боротьби з артеріальною гіпотензією застосовують допамін в/в крапельно повільно, не перевищуючи дозу 20 мкг/кг/хвилину, щоб не спричинити спазм судин нірок. За наявності анурії ще до появи виразного геморагічного синдрому якнайшвидше проводиться екстракорпоральний метод лікування – гемодіаліз, особливо за клінічно значущої гіперкаліємії. За важкого перебігу показане пропорційне лікування колоїдними розчинами (1 : 2 відносно кристалоїдних розчинів). Внутрішньовенно вводиться альбумін. Антигіпертензивні та вазоактивні препарати, колоїди, сечогінні засоби можуть бути доцільними для контролю артеріальної гіпертензії, що часто проявляється в олігурічну стадію, для лікування гіповолемічного шоку, або щоб спонукати діурез, відповідно. Для боротьби з гіпертензією рекомендують атенолол чи каптоприл у звичайних терапевтичних дозуваннях. Для зменшення набряків, боротьби з затримкою рідини у олігурічну стадію, або набряку легень застосовується фуросемід або торасемід в/в кожні 6–8 годин по 0,02–0,04 г до появи виразного діурезу. Якщо протягом доби діурез за таких доз діуретиків не встановлюється, негайно слід проводити гемодіаліз. Через загрозу виникнення шлунково-кишкових кровотеч призначаються блокатори  $H_2$ -гістамінових рецепторів або інгібітори протонного насосу. В разі наростаючого геморагічного синдрому застосовують інгібітор протеолізу контрикал внутрішньовенно по 50000–100000 ОД до 3 діб. В разі кровотеч вводять еритроцитарну масу, свіжоморожену плазму, кріопреципітат тощо. За значних втрат рідини на поліурічній стадії потрібне її адекватне відновлення. Призначають антигістамінні препарати. В разі розвитку ДВЗ-синдрому у тромботичну фазу, але за відсутності кровотечі, доцільне в/в введення гепарину (крапельно з 20 % розчином глюкози) в дозі від 10000 до 60000 ОД/добу під контролем стану системи згортання крові.

Для лікування ХРС застосовують патогенетичне лікування, яке спрямоване на боротьбу з інтоксикаційним синдромом, з легеневою (респіраторна підтримка, екстракорпоральна мембранна оксигенація) та серцево-судинною недостатністю. 75 % хворих із набряком легень

вимагають штучної вентиляції легень (Голубовська О.А. та ін., 2018, 2019; Hong Jiang et al., 2016; Rajendra Bhimma et al., 2018).

**Профілактика.** Неспецифічна профілактика ґрунтується на знищенні гризунів в осередках хвороби й попередження контактів людей із гризунами або предметами, забрудненими їх виділеннями. У населених пунктах, розташованих біля лісу, необхідно зберігати продукти в складах, захищених від гризунів. Територію поблизу житла слід звільняти від чагарників, бур'янів. В разі розміщення людей в літніх таборах, туристичних базах тощо, слід вибирати місця, не заселені гризунами. Сміттєві ями в цих випадках розміщують не менше, ніж за 100 метрів від наметів. Дотримуються особистої гігієни під час знаходження на природі, в місцях проживання гризунів; дотримуються захисних заходів у разі проживання на природі у наметах; носять захисний одяг, рукавички, довгі штани і сорочки з рукавами; ретельно прибирають сміття після зняття з місця табору (що допомагає запобігти розмноженню гризунів у місцях, де знаходяться залишки їжі). Потрібно захищати приміщення від проникнення в них лісових гризунів. Проводять ретельну обробку овочів і фруктів, термічну обробку продуктів харчування. Забороняють прибирання мертвих гризунів, без дотримання заходів особистої безпеки (Голубовська О.А. та ін., 2018, 2019; Hong Jiang et al., 2016; Rajendra Bhimma et al., 2018; Крамарьов С.О., Голубовська О.А., 2019; David J Cennimo, Zachariah E Hale, 2018; Vinod K Dhawan, 2014; Colleen B. Jonsson et al., 2010).

## ХВОРОБА АУЄСКИ

Хвороба Ауєски (англ.: *Pseudorabies, Aujeszky's Disease*; нім.: *Aujesksche Krankheit, Morbus Aujeszkyi, Herpesvinitis-suis-Infektion, Pseudowut, Infektiöse Bulbarparalyse*; франц.: *Pseudorage*) – це вірусна хвороба сільськогосподарських тварин усіх видів, хутрових звірів і гризунів, а у свиней – це типова повільна інфекція, яка за гострого перебігу характеризується ознаками ураження головного і спинного мозку, сильним свербежем і розчосами (у всіх тварин, крім свиней).

**Економічні збитки.** Серед сільськогосподарських тварин до природного зараження стійкі лише птахи. Серед сільськогосподарських тварин найменш сприйнятливі до хвороби свині, але в сисунів і відлучених поросят падіж може досягати 100 %. З віком стійкість підвищується, і дорослі свині, як правило, виживають і залишаються до кінця життя інфікованими (персистування вірусу) (Beran J.W. et al., 1980). В інших видів тварин, незалежно від віку, захворювання закінчується загибеллю («епізоотичний глухий кут» збудника інфекції). Значні економічні наслідки у свинарстві нині пов'язують з обмеженням міжнародної торгівлі а також вартості на вакцинацію або забій заражених тварин. Наприклад, епі-

демія хвороби Ауескі в Західній Німеччині в 1980 – 1982 рр. спричинила непрямі збитки в розмірі 61 млн німецьких марок завдяки компенсації фермерам за забій тварин (Vicente-Rubiano et al. 2014).

**Історична довідка.** Хвороба Ауескі вперше описана в США в 1813 році серед телят, що страждали експериментальною сверблячкою й загинули. Тому захворювання було назване «*Maditch*» – сказена короста. Термін «хибний сказ» було вперше використано в 1849 році у Швейцарії, оскільки клінічні ознаки в телят були подібні до таких за сказу.

У 1902 році професор Вищої угорської ветеринарної школи в Будапешті Аладар Ауескі виділив збудник із патматеріалу загиблих тварин (бугая, собаки й kota) і виявив, що етіологічний агент не є бактерією. Пізніше Шмайхгоффер підтвердив експериментальною фільтрацією, що агент був вірусом.

**Характеристика збудника.** Вірус хвороби Ауескі є типовим представником роду *Varicellavirus* підродини *Alphaherpesvirinae*, який, крім цього вірусу, включає герпесвірус великої рогатої худоби (*BHV-1*), збудник вітряної віспи людини (*VZV*) тощо (Baumeister J., Klupp B.J., Mettenleiter T.S., 1995). Антигенна спорідненість між вірусом хвороби Ауескі і вірусом простого герпесу виявляється, навіть, у РДП (Watson D.H. et al., 1967; Toneva V., 1971). Значний ступінь гомології в РН проявляється між вірусом хвороби Ауескі і збудником інфекційного ринотрахеїту (Banks M., 1989) гомологія на рівні геному становила приблизно 8 % (Bush C.E., Pritchett R.E., 1985). Дослідники здебільшого вважають, що антитіла до вірусу хвороби Ауескі у великої рогатої худоби зумовлені не циркуляцією слабковірулентних штамів вірусу хвороби Ауескі, а вони, ймовірно, сформовані після перенесеної *BHV-1* інфекції. Отже, інтерпретація результатів у разі виявлення нейтралізуючих антитіл до вірусу хвороби Ауескі у великої рогатої худоби не повинна бути однозначною (O’Connor M., 1990). Антигенних варіантів у вірусу хвороби Ауескі не виявлено. Послідовність нуклеотидів вірусу хвороби Ауескі гомологічна геному глікопротеїнів *gB*, *gC*, *gD* і *gE* вірусу простого герпесу. Японські дослідники довели спорідненість цього вірусу зі збудником хвороби Марека (Nakajima K. et al., 1990).

Віріони містять двоспіральну лінійну ДНК із мол. м.  $90 \times 10^6$  МД. Вірус хвороби Ауескі складається з оболонкового нуклеокапсида, що оточує лінійний геном із ДНК мол. м. 145 кд. Геном вірусу в 30 разів більший за розмір найдрібнішого відомого ДНК-вмісного патогена свиней (парвовірусу свиней) і є настільки великим, що цього достатньо для кодування приблизно 100 протеїнів. Розмір віріону – 150–180 нм у діаметрі, нуклеокапсида – 105–110 нм. Нуклеокапсид складається принаймні з 8 білків розміром від 22,5 до 142 кд. Переважають білки з мол. м. 142, 34 і 32 кд. Вісім з них мають цукри, прикріплені до них, і належать до глікопротеїнів. Ці глікопротеїни включають *gI*, *gII*, що є комплексом протеїнів – *Pa*,

*Pb*, *Pc*, *gIII*, *gIV*, *gp50* і *gp63*. Протеїн, що залишився неглікозильованим, має мол. м. 115 кд. Інші важливі білки, що кодується вірусним геномом, включають *gX* і тимідинкіназу (ТК). Гени, що кодують головні з перерахованих вище білків, не є необхідними для вірусної реплікації.

Нині доведено, що вірулентність вірусу хвороби Ауескі контролюється генами, що кодують глікопротеїни *gI*, *gIII*, *gp63* і тимідинкіназу; *gII*, *gIII* і *gp50* є провідними щодо індукції імунітету. Тимідинкіназа вірусу і його глікопротеїни мають значення в персистуванні вірусу в макрофагах і клітинах нервової системи (Hahn E.S., Hahn P.S., 1987).

Вірус індукє утворення вірусонейтралізуючих, комплементозв'язувальних і преципітувальних антитіл, які можна виявити за допомогою реакції нейтралізації (РН, НВ), реакції зв'язування комплементу (РЗК) і дифузної преципітації (РДП) або реакції радіальної імунодифузії (РРІД). Специфічні комплементозв'язувальні антитіла з'являються в сироватці крові свиней через 3 дні після зараження, і титр їхній не знижується протягом 30–40 днів. Вірусонейтралізуючі антитіла з'являються на 5–7-й день, досягають максимальних значень через 3–4 тижні, і їхній титр зберігається від 1 до 1,5 років.

До експериментального зараження сприйнятливі велика рогата худоба, вівці, кози, коні, мули, осли, свині, собаки, коти дикі кабани, лисиці, борсуки, шакали, їжаки, еноти, норки, хом'яки, тхори, кролі, морські свинки, сірі й білі миші, польові миші, піщанки, білі щурі, кажани, ховрахи, кроги, кури, гуси, качки, саричі, шуліки, голуби, пугачі.

Найбільш чутливими видами до вірусу хвороби Ауескі є кролі, кошенята, вівці. Холоднокровні тварини – жаби, черепахи, змії – несприйнятливі до вірусу хвороби Ауескі. Досліди із внутрішньоцеребрального зараження цих тварин виявилися марними.

Вірус вдається культивувати в курячих ембріонах у разі інокуляції на хоріоалантоїсну оболонку (ХАО) після деякого періоду адаптації альтернативними пасажами. Ембріони гинуть через 24–96 год залежно від ступеня адаптації. Збудник добре реплікується в первинних культурах клітин різного походження й перещеплених клітинах *HeLa*, *BHK-21*, *СНЕВ*, *КЕМ-Ла*, *L*, *НЕС*, *СОЦ*, *Нер*, *Ят-82*, *ППК-66б*, *ППК*, *ФЛ*, *НЕК*, *ПСГК*, *RS-88*, *ПСГК-30* тощо, зумовлюючи характерну цитопатичну дію й утворення бляшок, кількість яких пропорційна титру вірусу.

Вірус пантропний і може бути виявлений у природно сприйнятливих тварин у верхніх дихальних шляхах, легенях, а через 48 год у головному мозку, селезінці, печінці, нирках, слинних залозах, мигдаликах, шкірі, лімфатичних вузлах.

Вірус чутливий до ефіру, хлороформу, швидко інактивується жовцю, стійкий до широких коливань *pH* у діапазоні 5–9, хоча ізометричною точкою для штамів здебільшого є *pH* 7,0–7,2. Він порівняно стійкий до нагрівання, зберігає активність за 60 °С 20–50 хв., інактивується через 3



хв за 80 °С. Вірус зберігає вірулентність протягом 46 днів за 8 °С і до 10–30 днів – за 25 °С на сні, деревині й м'ясопродуктах. У тканинах висохлих трупів гризунів вірус зберігається до 6 міс., у гниючих трупах – до 1 міс. У сечі влітку вірус зберігає активність три тижні і 8–15 тижнів – узимку, у гноївці – улітку протягом 1 міс., взимку – приблизно 3 міс. За біотермічного знезараження гною інактивується протягом 8–15 днів. Вірус інактивується 3 % фенолом за 10 хв. Формальдегід у концентрації 0,6 % інактивує вірус у межах 1 год. Вірусомісний матеріал з активністю вірусу 6,5–7,5 lg ПЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup> утрачає інфекційність повністю або майже повністю в присутності 5 % розчину їдкою натрію і 4 % формальдегіду в межах 10 хв. Йодофори і чвертьамонійні сполуки виявилися найбільш ефективними за інактивації цього вірусу (Brown T.T., 1981). Ультрафіолетові промені інактивують вірус упродовж 20 хв, 20 % суспензія свіжозагашеного вапна биває вірус за 5–20 хв.

**Епізоотологічні відомості.** Неблагополучними із хвороби Ауескі протягом 10 останніх років були такі країни: Австрія (2010), Німеччина (2011), Латвія (2012), Мексика (2015), Румунія (2014), Словенія (2011, 2014), Сербія (2017). У звітах МЕБ зазначається що в Люксембургу (2015) хворобу реєстрували серед диких тварин, в Аргентині (2018) – серед диких і свійських, у Хорватії, Угорщині, Японії, Венесуелі (2017) – серед свійських, Франції (2017) – серед диких, в Іспанії (2018) серед диких і свійських, Італії (2018) – серед диких, Кубі, Польщі, Бразилії й Португалії (2018) – серед свійських, у США (2018) – серед свійських і диких.

Першою країною, яка провела викорінення хвороби Ауескі була Великобританія (1989). Про викорінення цієї інфекції в різні роки повідомляли такі країни, як Данія (1991), Швейцарія (1993), Швеція (1995), Австрія (1996), Люксембург (1999), Німеччина (2000), Греція (2001), Бельгія (2001), Нідерланди (2004). Японія і США повідомляли про викорінення хвороби в 1993 році. Однак, як бачимо з аналізу захворюваності за останні 10 років у світі, знову повідомляють про хворобу країни, які вже провели викорінення останньої на своїй території (Австрія, Німеччина, Японія, США). Нова реєстрація випадків хвороби серед диких тварин у країнах, які вже провели викорінення цієї інфекції говорить про наявність резервуарів у дикій природі.

В Україні у 2008 році було затверджено «Програму викорінення хвороби Ауескі свиней на території України на 2008 – 2012 роки». Основними елементами програми були: проведення специфічної вакцинації проти цього захворювання із застосуванням *gE*-негативних маркерних вакцин; проведення серологічного скринінгу на наявність антитіл до глікопротеїну *gE*; введення заборони на імпорт у нашу державу серопозитивних до цього збудника свиней; у господарствах, у яких протягом 2 років не виділяють тварин з антитілами, припинення вакцинації й надання їм статусу вільних від цього захворювання; проведення серологічного моніторингу в дикій фауні для виявлення резервуарів цього

захворювання; забезпечення контролю за виконанням ветеринарно-санітарних заходів під час здійснення профілактичних та оздоровчих заходів щодо цього захворювання.

Аналіз епізоотичної ситуації показав, що були певні позитивні тенденції після реалізації положень цієї програми. Адже серед свійських свиней спалахів захворювання не реєстрували 3 роки (2014–2016). Наступні роки виявилися знов неблагополучними. Усього за період 2009–2018 років серед свійських свиней в Україні було зареєстровано 18 неблагополучних пунктів і 997 хворих тварин. У 2009 році зареєстровано 4 неблагополучних пункти і 581 хвора тварина, у 2010 – відповідно 3 і 134, у 2011 – відповідно 4 і 154, у 2012 – відповідно 1 і 45, у 2013 – відповідно 3 і 62, у 2017 – відповідно 2 і 11, у 2018 – відповідно 1 неблагополучний пункт і 10 хворих тварин. Хвороба реєструвалася в АР Крим, Вінницькій, Донецькій, Запорізькій, Миколаївській, Черкаській, Херсонській областях. Превалентність на 1000 тварин за цей період склала 0,12, вогнищевість – 55,4 тварини на один неблагополучний осередок, неблагополучність і розповсюдженість за цей період мали показники 0,0006.

Серед диких свиней хворобу було виявлено у 2013 і 2014 роках. У 2013 році було зареєстровано 2 неблагополучні пункти і 4 хворих тварини, у 2014 році 1 хвору тварину в одному неблагополучному пункті. Усі 3 неблагополучні пункти виявлені в АР Крим. Серед дрібної рогатої худоби у 2015 році виявлено 2 неблагополучних пункти у яких зареєстровано 2 хворих тварини (обидва випадки у Вінницькій області). Серед собак за період, що аналізується виявлено 1 неблагополучний пункт і дві хворих тварини. Один пункт у Миколаївській області у 2009 році (1 хвора тварина). Іншу хвору собаку виділили в одному із пунктів Вінницької області, де вже було зареєстровано хворобу Ауескі в дрібній рогатій худоби.

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини й вірусоносії (свині з латентними формами інфекції). Для хвороби Ауескі характерна горизонтальна передача інфекції від безсимптомного носія до здорової тварини. Дорослі свині, що перехворіли легко, є небезпечними носіями вірусу не тільки для свиней, але і для тварин інших видів. ДНК провірусу персистує в клітинах трійчастого нерва (або інших ділянках мозку) довічно й може реактивуватися під час стресу із наступною екскрецією вірусу. Провокують виділення вірусу і клінічну форму хвороби такі стрес-чинники, як опорос, білкове голодання, транспортування, переохолодження тощо.

Латентна інфекція протягом тривалого часу може не виявлятися звичайними серологічними методами (Wittmann G.,1982).

Тварини інших видів у зв'язку з їхньою швидкою загибеллю виділяють вірус упродовж одного-двох днів і в незначній кількості. Серопозитивні до вірусу хвороби Ауескі свині розглядаються як потенційне джерело інфекції (Beran J.,1982; Crandell R.A.,1982; Wittmann J.,1984).

У природних умовах зараження тварин відбувається респіраторним шляхом, а також через корм, воду, забруднені виділеннями хворих чи тварин-вірусоносіїв. Поширення вірусу хвороби Ауескі в стаді може відбуватися прямим шляхом під час контакту ніс у ніс, у процесі запліднення через інфіковані вагінальний слиз чи сперму або через плаценту (Casal J. et al., 1997). Більш розповсюдженим шляхом передачі збудника є вдихання вірусу хвороби Ауескі, який міститься в аерозолі, чи випоювання води, що містить цей вірус. Інвентар, контамінований вірусом хвороби Ауескі, є потенційним чинником передачі цього вірусу, особливо під час орального зараження інтактних свиней, однак в умовах ферм цей шлях поширення вірусу досить важко простежити. Вірус хвороби Ауескі, як правило, швидко інактивується в доквіллі. Небезпечними є незнешкоджені боєнські відходи.

Цікавим в епізоотологічному розумінні є випадок, описаний ірландськими вченими щодо розповсюдження вірусу хвороби Ауескі в раніше благополучному стаді (S.J.McCullough, D.Todd, 1987). У стадо свиней, що складалось із 100 свиноматок і було благополучним щодо хвороби Ауескі, у червні 1982 року ввели кнура. Через два тижні після його перебування в господарстві в його сироватці крові виявили нейтралізуючі антитіла до цього вірусу. Інфекція розповсюджувалась у стаді повільно. Перший випадок сероконверсії зареєстрували приблизно через один місяць після надходження кнура, у серпні серопозитивними до вірусу хвороби Ауескі стали 10 %, у вересні – 15, а в грудні – 50 % свиноматок. Випадків клінічного прояву інфекції не спостерігали. У мазках із головного мозку серопозитивних тварин у РІФ виявили антиген вірусу хвороби Ауескі.

З організму хворих тварин або вірусоносіїв вірус виділяється із секретамі носової й ротової порожнин, у підсисних маток – із молоком. У таких випадках поросята-сисуни заражаються через інфіковане молоко. Можливе внутрішньоутробне зараження плода. Під час прямого контакту хворої тварини зі здоровою твариною може відбуватися зараження через ушкоджену шкіру, слизові оболонки носової порожнини, очей, статевих органів. Чинниками поширення збудника можуть бути інфіковані корми, підстилка, приміщення, територія таборів, трупи. У холодну пору року (холод консервує вірус) можлива передача інфекції з повітрям на великі відстані. Так, описаний спалах хвороби Ауескі в Південній Данії взимку 1990 – 1991 рр. Захворювання поширювалося в напрямку вітру.

Основне джерело збудника інфекції в господарстві – свині-вірусоносії з неблагополучних господарств. Велика рогата худоба, вівці, кози заражаються під час контакту з хворими свинями частіше аерогенно, можливе зараження цих видів тварин через слизові статевих органів або пуповину (Chlocco D. et al., 1985).

Для вірусів, що входять до родини *Herpesviridae*, характерне досить вузьке коло господарів. У деяких випадках вони представлені одним видом тварин. У цьому аспекті збудник хвороби Ауескі є винятком. У природ-

них умовах до нього чутливі велика рогата худоба, олені, вівці, кози, свині, коні, собаки, коти, червоні і сріблясто-чорні лисиці, песці, борсуки, дикі кабани, норки, уссурійські сноти, ведмеді, вовки, тхори, їжаки, а також дикі жуїні і м'ясоїдні тварини. Деякі дикі тварини також чутливі до вірусу хвороби Ауескі зі смертельними наслідками. Це опосуми, сноти, пацюки, миші, тобто, практично всі тварини, що оточують свиноферму. З приматів чутливими є мавпи-резуси й мармозетки, стійкі шимпанзе і *Barbary*.

Дикі свині можуть бути постійним резервуаром вірусу хвороби Ауескі в природі. Серопозитивні до вірусу хвороби Ауескі дикі свині були виявлені в 98 районах США, загальний рівень розповсюдженості склав 27,7 % від загальної кількості досліджених (4293 із 15494). До 1997 року у Франції нараховувалося понад 20 випадків захворювання собак після згодовування мисливцями їм м'яса й субпродуктів від вбитих диких кабанів. Дослідження довели, що вірус хвороби Ауескі виділяється зі статевих контактів (Romero C.H. et al., 1997). E.S.Hahn et al. (1997) довели, що хоча дикі свині й можуть бути резервуаром вірусу хвороби Ауескі в дикій природі й можуть передавати його трансплацентарно, контактено або аліментарно (канібалізм у разі загибелі), вони є носіями сильно атенуєваних штамів цього вірусу.

Собаки, кішки, сноти, кроти й миші чутливі до вірусу й можуть мати велику вагу в поширенні хвороби Ауескі в стадах. Зараження в цих тварин відбувається за безпосереднього (прямого) чи непрямого контакту із зараженими свинями. Захворювання, як правило, є швидкоплинним: загибель більшості заражених тварин настає на 2–3 добу хвороби. Передача тваринами цих видів вірусу хвороби Ауескі свиням, як правило, обмежується одиничною фермою.

Відсутні достовірні дані, що підтверджують роль птахів в епізоотології хвороби Ауескі. Деякі види птахів заражаються вірусом хвороби Ауескі парентерально. Спроби зараження оральним шляхом виявилися невдалими. Роль комах у передачі вірусу хвороби Ауескі не доведена.

Базылев П. М., Скалинский Е. И., Фоменко А. С. (1963) повідомляли про 14 випадків захворювання людей на цю хворобу. Хвороба уражувала частину працівників, які мали контакт із вірусом (розтин овець-вірусноносіїв, гомогенізація або фільтрування вірусомісного матеріалу тощо) у перші дні їхньої роботи. Частина працівників взагалі не хворіли, ймовірно, у зв'язку з різною сприйнятливістю людей до вірусу. Як правило, захворювання характеризувалося появою на шкірі (на 2 або 3 добу після зараження) дрібних висипань у вигляді червоних цяток, розвиток яких супроводжувався сильним свербіжем. Ці висипи спостерігали переважно на шкірі прихованих ділянок рук, всередині ліктьового згину, рідше на шкірі обличчя, шиї, живота. Надалі уражені ділянки припухали. Явища дерматиту зберігались, як правило, 5–7 днів, іноді протягом одного місяця. У низці випадків у захворілих спостерігали загальну слабкість,

нездужання. За спостереженнями авторів, перехворювання на цю хворобу не створює в людей імунітету. Наприклад, за повторного контакту з вірусом у деяких працівників захворювання проявлялося через 3–4 міс., але в таких випадках захворювання перебігало вже в більш легкій формі. Найбільш характерними симптомами були підвищення температури, нездужання, головний біль, болючість у суглобах, що говорить про генералізацію процесу. Як правило, хвороба тривала від 5 до 30 днів.

У Голландії описаний випадок зараження коней, що випасалися на пасовищі, де раніше перебували свині (Ingh T. et al., 1990). У хворих тварин спостерігали депресію, порушення координації рухів, тремор. Під час патолого-анатомічного дослідження мозку виявляли некроз нейронів у мозочку, гліоз, проліферацію ендотелію судин. В астроцитах інтактних і некротизованих нейронів виявили ацидофільні тільця-включення. У нейронах мозочка була виявлена ДНК вірусу. Діагноз був підтверджений імунохімічним методом, гібридизацією ДНК *in situ* і серологічним дослідженням. Як стверджують М. Г. Никитин, П. М. Базылев (1967), у коней проявляється чітка вікова сприйнятливість. Вони спостерігали це захворювання в кількох кобил, що обслуговували свинарське господарство, й у їхніх лошат. У кобил у декількох випадках виявляли підвищення температури тіла. Усі семеро захворілих лошат загинули.

У більшості видів тварин, крім свиней (диких і свійських), хвороба здебільшого закінчується загибеллю («епізоотичний глухий кут» збудника інфекції) і не забезпечується його наступна естафетна передача (Vandeputte J., Pensaert M., 1979; Solorzano R.E., 1980). У свиней прослідковується чітка вікова сприйнятливість (із віком вони стають менш чутливими до вірусу); у великої рогатої худоби яскраво виражена вікова сприйнятливість відсутня (Power E.P. et al., 1990).

Хутрові звірі заражаються переважно аліментарно, з'їдаючи не проварене м'ясо від хворих свиней або вірусоносіїв. Однак, у разі виникнення спалаху хвороби на звірофермі можливий аерогенний і контактний шляхи зараження. Цуценята хутрових звірів (лисиць, песців, норок), тільки-но відлучені від маток, є найбільш сприйнятливими (Любашенко С.Я. и соавт., 1960). Серед сільськогосподарських тварин випадки виживання трапляються нечасто. Інфіковані тварини часто гинуть ще до періоду виділення вірусу або в початковий період його виділення (як правило, із появою клінічних ознак), тому, як джерелу збудника інфекції, їм належить незначна роль (Beran G., 1982; Gustafson D.P., 1981; Wittmann G., 1984; Oliver R.E., 1989).

Серед свиней захворюваність і падіж можуть досягати 100 % лише в групі поросят-сисунів. З віком ці показники значно знижуються, і в дорослих свиней падіж становить лише 3–5 %. Свині, завдяки більшій стійкості до хвороби Ауески, порівняно з іншими видами тварин, є основним джерелом збудника інфекції (Crandell R.A., 1982).

Роль есотів у поширенні хвороби в США вивчена краще, ніж інших видів диких тварин, у зв'язку з тим, що вони часто проникають на свиноферми й харчуються відходами. Дослідами доведено, що вірус хвороби Ауескі передається від есотів свиням і від свиней есотам. Під час хвороби він виділяється зі слиною й умістом носових порожнин, що ймовірно, сприяє поширенню вірусу з повітрям. У Франції вважають м'ясоїдних і, зокрема, кошенят, дійсними «wartovими інфекції» за цієї хвороби, адже за кількістю випадків захворювання серед кішок можна визначити масштаби поширення вірусу в природі. Спалахам захворювання серед свиней часто передують випадки захворювання й загибелі котів (Корнієнко Л. Є. та ін., 2002).

Пацюки можуть бути резервуарами вірусу, втім цей вид клінічно не хворіє (Baskerville A. et al., 1973; Vansickle J., 1983).

Вірус хвороби Ауескі поширюється вертикальним і горизонтальним шляхами, останнім – з виділеннями з носових і ротових порожнин, з піхви, із молоком, сечею, нечасто з фекаліями, через повітря, а також зі спермою під час природного парування, штучного запліднення і, можливо, під час пересаджування ембріонів (Larsen R.E. et al., 1980). Велика рогата худоба, вівці, кози заражаються в основному через прямі контакти зі свинями-вірусоносіями й через повітря. Домашні тварини (собаки й кішки), як правило, заражаються в разі поїдання свинячих сирих інфікованих продуктів забою. Дослідження показали, що вірус хвороби Ауескі може виживати протягом 40 днів у замороженому м'ясі (Crandell R.A., 1982; Matsuoka T., 1989).

Доведена можливість поширення вірусу хвороби Ауескі зі спермою (Miyu S. et al., 1987). Він виділений зі сперми кнурів за природного й експериментального зараження, від вакцинованих і від попередньо вакцинованих і потім заражених тварин.

У природних умовах основними воротами інфекції у свиней і великої рогатої худоби є носова порожнина.

**Патогенез.** Первинно вірус потрапляє в носоглотку, звідки його можна виділяти протягом двох тижнів, а потім поширюється прямим нейролімфогенним шляхом нюховим, трійчастим і язикоглотковим нервами, досягаючи центральної нервової системи. У разі попадання через шкіру вірус швидко розмножується в місці проникнення в жировій, сполучній, м'язовій тканинах, а потім лімфогенним і гематогенним шляхами поширюється по всьому організму й може бути виявлений у всіх внутрішніх органах.

Пізніше в ядрах і цитоплазмі цих клітин виявляють капсиди вірусу, а в міжклітинному просторі – вірусні частки. Через 48 год. вірус знаходять у головному, а потім у спинному мозку, селезінці, печінці, у лімфовузлах, м'язах і шкірі. У вторинній фазі хвороби вірус поширюється лейкоцитами через кровоносну й лімфатичну системи по всьому організму. Генералізація триває приблизно 7 днів. У частини дорослих тварин вірус хвороби Ауескі кров'яним руслом проникає в матку і

плід. Прояв хвороби Ауескі у свиней сильно варіює залежно від віку й вірулентності вірусу. Вірусемія сприяє розвитку гарячки, судинних порушень. У хворих тварин (крім свиней) у місці проникнення вірусу порушується вміст ацетилхоліну, гістаміну й інших речовин, що сприяють розвитку свербіжу, розчосів і різних ушкоджень шкіри. У центральній нервовій системі і внутрішніх органах вірус викликає важкі патологічні зміни, що призводять до загибелі тварини (Davies E.B., Beran J.W., 1980; Bohm H.O., Sieber S., Sthrauch D., 1980; Jestin A. et al., 1990).

З організму вірус виділяється з носовими витіканнями і слиною, але може бути присутнім і в еякуляті. У крові його, як правило, можна виявити лише на початку хвороби; вірусемія є короткочасною. У мигдаликах природно перехворілих і експериментально заражених підсвинків вірус міститься 120 діб, виділення його триває не менше 60 діб (іноді до 18 міс.) після інфікування.

Вакцинація не попереджає репродукцію вірулентного вірусу, що підтверджується виявленням останнього в мигдаликах усіх тварин, забитих на 3–6-й день, і в мозку більшості свиней.

Форма взаємодії організму свиней із вірусом хвороби Ауескі є довготривалою (персистування вірусу). Доведена реактивація *in vivo* та *in vitro* персистувального вірусу в поросят від вакцинованих свиноматок (Thein P., 1980). У видужалих свиней хвороба Ауескі переходить у латентну форму, за якої вірус може довічно персистувати в центральній нервовій системі (на кшталт вірусу простого герпесу в людини), мигдаликах і лімфовузлах, і такі тварини також можуть бути джерелом збудника інфекції. Тому труднощі ерадикації хвороби пов'язані з тим, що видужалі тварини залишаються носіями вірусу й можуть виділяти його після стресових впливів.

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання.** Інкубаційний період становить від 1,5 доби до 15–20 днів і залежить від методу зараження, вірулентності вірусу і стійкості тварини (Sabo A., 1969).

У свиней хвороба Ауескі перебігає без ознак свербіжу. Особливо тяжко хворіють поросята-сисуні й відлучені.

Як зазначають М. Г. Никитин і П. М. Базылев (1967), у поросят у віці від одного до 10 днів захворювання перебігає як гостра септицемія. Нервові явища в цьому разі не такі характерні, як у більш старших поросят. Іноді народжуються нежиттєздатні поросята, що не можуть рухатися і ссати. У них спостерігають спазми глотки, діафрагми, гикавку. З рота часто виділяється піниста слина. Загибель хворих тварин наставала через 4–12 год. після появи перших ознак захворювання. У деяких поросят виявляли клонічні судоми, скрегіт зубами й паралічі. Смерть за таких клінічних ознак наставала через 24 год. Іноді поросята гинули без прояву будь-яких клінічних ознак.

У поросят-сисунів і відлучених із двотижневого віку до 3–4 місяців хвороба здебільшого перебігає з характерними нервовими явищами.



Здебільшого на початку захворювання спостерігається підвищення температури до 41–42 °С, яка з розвитком нервових явищ приходить до норми, а перед смертю буває, навіть, субнормальною. Однак, в окремих випадках спостерігають лише помірну гарячку, іноді нервові явища виникають раптово, без підвищення температури тіла. До первинних ознак захворювання можна віднести позіхання, сонливість, слабку рухливість. Нерідко ці симптоми можуть залишитися непоміченими, і тому за природного зараження звертає на себе увагу раптова поява ознак, що вказують на ураження центральної нервової системи. Ці ознаки проявляються як неузгодженість рухів, ураження глотки й гортані. Зміна поведінки тварин може проявлятися сильним неспокоєм і збудженням або різким пригніченням. У зв'язку з цим у тварин цієї вікової групи розрізняють енцефалітну (епілептичну) і паралітичну (оглумоподібну) форми хвороби.

*Епілептична форма.* З вигляду зовсім здорові поросята раптово стають збудженими, проявляють неспокій, вони неухильно рухаються вперед, травмуючи собі голову, лізуть на стіну або забиваються в куток, де деякий час стоять упершись лобом у стіну або годівницю, потім повертаються вбік, швидко рухаються, наштовхуючись на нові перепони, не помічаючи їх. У цьому разі зіниці бувають розширені й погано реагують на світло, іноді порушується зір, розвивається сліпота, відбувається дрижання очного яблука (ністагм), іноді – косоокість. Потім починаються судоми, які часто поширюються на м'язи хребта, ось чому і прогинається спина. Приступи клонічних судом часто охоплюють певні групи м'язів, у результаті чого виникають безперервні жувальні рухи, спазматичне жування або скрегіт зубами, судомне посмикування шийних і жуйних м'язів.

У низці випадків захворювання в поросят ускладнюється у хворих раптовими й такими, що швидко проходять, епілептичними випадками. Тварина сідає, піднімає голову догори, прищулює вуха. Через декілька хвилин вона падає й починає битись у судомах. У цьому разі поросята лежать на боці із закинutoю назад головою, здійснюють плавальні рухи передніми й задніми кінцівками. Тривалість нападів, як правило, не перевищує 10–20 хв., потім вони стають довшими в часі. Якщо таке порося підняти, воно стоїть деякий час із широко розставленими ногами, потім через деякий час (5–30 хв.) знову падає й б'ється в припадку. Після припинення нападів деякі поросята можуть вставати й починають їсти – до нового нападу. Інші займають положення сидячої собаки, здійснюючи головою рухи по колу, або киваючи головою, деякі намагаються безцільно рухатись уперед, поки не впираються в будь-яку перепону.

У разі переважання явищ збудження хворі поросята увесь час бігають по загону, наштовхуючись на інших тварин, стіни, годівниці. Тварини рухаються назад і вперед з опущеною або витягнутою вперед головою, здійснюють колові рухи головою в одному напрямку, у цьому

разі передні ноги сильно розставлені в різні боки. У частини поросят можна помітити неприродне положення кінцівок (схрещування тощо).

Іноді судоми і м'язові посмикування є слабо вираженими. Натомість виявляють сильне напруження шийних м'язів, косоокість, погойдування всім тілом у разі опирання на задні кінцівки. У хворих поросят спостерігається зляканий і нерухомий погляд; якщо взяти порося на руки, воно сильно вищить. Голос поступово слабшає, аж до розвитку повної афонії внаслідок паралічу гортані. Афонія може проявлятися і на самому початку захворювання. Параліч гортані розглядають як одну з типових ознак хвороби Ауескі, що розвивається внаслідок ураження центру дихання в довгастому мозку. Параліч зорового центру, голосових зв'язок, паралічі м'язів тіла з явищами протрації вказують на наближення смерті. Найбільш швидко настає параліч м'язів глотки й гортані. Унаслідок того, що поросята не можуть ковтати і весь час здійснюють жувальні рухи з відкритого рота витікає піниста слина. Може розвиватися також параліч губ, вушних і очних м'язів, прогресуючий параліч м'язів тіла.

*Оглумоподібна форма.* Якщо в клінічній картині переважають явища пригнічення, то хворі поросята проявляють різко виражену байдужість до навколишнього середовища. Вони годинами можуть стояти нерухомо, низько опустивши голову або впираючись п'ятачком у землю тощо. У цьому разі мають місце неприродне положення кінцівок (ноги здебільшого підтягнуті під живіт), хитка хода. Іноді ця форма захворювання супроводжується постійним рухом уздовж стін, рухом по колу. Унаслідок паралічів м'язів, що розвиваються, тварини зі значними зусиллями тримаються на ногах і для попередження падіння стають на зап'ястки і впираються головою в землю. Спостерігається прогинання спини.

Викривлене положення голови, зміна нормального положення вух (девіація) й очей, сильна салівація досить часто спостерігаються за цієї форми хвороби Ауескі. У всіх хворих уражуються також легені, і їхній набряк є постійною ознакою хвороби. Дихання у хворих прискорюється й доходить до 35–40 разів на хвилину (за норми 15–20). Причому, воно може бути абдомінального типу. Пульс може прискорюватися до 140–150 за хвилину за норми 80–100.

В окремих випадках хвороба Ауескі може перебігати в поросят-сисунів і відлучених без різко виражених ознак ураження центральної нервової системи. Це так звана стерта форма, яка характеризується загальною слабкістю, сонливістю, відсутністю апетиту, іноді кашлем.

Тривалість перебігу хвороби в поросят-сисунів і відлучених старших вікових груп дещо більша, ніж у сисунів перших днів життя. Падіж може наставати через 24–48 год. з моменту появи перших клінічних ознак за явищ паралічів кінцівок. За повільного розвитку захворювання, особливо коли відсутні різкі зміни з боку центральної нервової системи, хвороба може тривати 2–7 діб, в окремих випадках – 10–14 діб. Крім епі-

лептичної й оглумоподібної форми в поросят-сисунів можна спостерігати кишкову форму хвороби. За даними низки авторів, хворі тварини за цієї форми лежать нерухомо й не приймають корм. Температура тіла підвищується до 40–41 °С. Спостерігаються болісні позиви до блювань, у цьому разі виділяється піниста слина і слиз із жовчю. Іноді розвивається кривавий пронос. За швидко наростаючої слабкості свині лежать, зарившись у підстилку, не реагують на подразнення й в такому стані гинуть (Никитин М. Г., Базылев П. М., 1967; Baskerville A., 1981). У частини поросят реєструють риніти й ринотрахеїти (Baskerville A., 1971). Ураження можуть розповсюджуватися на гортань, іноді глибоко в трахею. Часто спостерігають некротичний тонзиліт і набряк регіональних лімфатичних вузлів, які можуть бути геморагічно запалені (Baskerville A., 1973).

У підсвинків, старших 4 місяців, захворювання проявляється симптомами ураження респіраторних органів, а також пригніченням, нездужанням, підвищенням температури тіла до 41–42 °С, зниженням апетиту або анорексією. З'являються кашель, чхання, утруднене дихання. Свині лежать, зарившись головою в підстилку, піднімаються важко, здебільшого лежать, у деяких тварин із носа виділяється піниста слина. Поряд з ураженням дихальних шляхів у багатьох підсвинків спостерігаються блювання, запори або проноси. У підсвинків цієї вікової групи спостерігають клінічну картину, що характеризується проявом лише порушень функції шлунково-кишкового тракту (блювання, проноси, запори), після чого іноді розвивалися нервові явища. У підсвинків можуть траплятися нервова, легенева, кишкова, а також комбінована форми захворювання. Нервова форма в підсвинків може мати характеристики епілептичної й оглумоподібної форм, подібно до такої в поросят-сисунів і відлучених.

У відгодівельних тварин часто розвиваються запалення й набряк зіву й гортані, тому підсвинки займають позу сидячої собаки з витягнутою вперед головою. У хворих спостерігаються блювання, пінисте слиновиділення, сильно виражений кон'юнктивіт, судомне витягування передніх кінцівок, посмикування м'язів голови, шиї, спини й кінцівок. Іноді реєструють оглумоподібний стан: хворі підсвинки довго лежать, упершись п'ятчком у землю, не реагують на будь-які подразнення. Подібний стан може змінюватися неспокоєм. Тварини встають і починають швидко й безцільно рухатися по колу. Голова у тварини в цьому разі може бути повернута в один бік, опущена, або, навпаки, піднята. Ротова порожнина напіввідкрита, із неї звисає язик. Іноді підсвинки здійснюють передніми або задніми кінцівками рухи по колу. Такі рухи можуть змінюватися судомними нападами, після яких тварини піднімаються й починають безцільно бігати, начебто лякаючись чогось. Окремі тварини намагаються рухатися на зап'ятках зігнутих передніх кінцівок. Іноді в них спостерігають спотворений апетит (вони їдять гній та інші неїстівні предмети). У кнурців може спостерігатися набряк мошонки й

випадіння статевого члена. Нерідко виникають пневмонія й набряк легень. Захворювання в підсвинків за такої форми, як правило, перебігає гостро й закінчується майже завжди їхньою загибеллю.

Респіраторна форма хвороби Ауескі може перебігати в доброякісній і тяжкій формах. Доброякісна форма проявляється у свиней нездужанням, ремісивною гарячкою, зниженим апетитом, появою кашлю. За тяжкої форми спостерігають стійке підвищення температури до 42 °С, напівкоматозний стан, симптоми, характерні для запалення легень: прискорене дихання червеного типу, сильний кашель, слизово-гнійні кров'янисті витікання з носа, положення сидячої собаки, яке більшість тварин займає для полегшення дихання. Частину тварин (10–12 %) доводиться забивати. Решта тварин може поступово одужувати, однак вони є найбільш небезпечним джерелом збудника інфекції (Vannier P., 1987; Christense L.S. et al., 1988).

У дорослих свиней (свиноматок і кнурів) хвороба Ауескі перебігає здебільшого доброякісно, нерідко з вираженою клінічною картиною, у результаті чого протягом тривалого часу хвороба залишається непоміченою. Однак, у сироватці таких свиней завжди виявляють антитіла, що вказує на латентну інфекцію.

Часто хвороба у свиноматок і підсвинків, старших 5 місяців виявляється у формі доброякісного грипоподібного синдрому (за злаякісного перебігу максимальна загибель у цих вікових групах тварин становить 5 %), що супроводжується значною слинотечею. Іноді виділяють вірус від свиней, що страждають різними формами пневмонії з ознаками кашлю, риніту й кон'юнктивіту (Needham D.E., Van Alstine W.G., 1986). Через 3–4 доби тварини одужують. Ознаки ураження в цієї вікової групи тварин виявляються нечасто. Поросні матки можуть абортувати. Прояв хвороби в них може характеризуватись *SMEDI*-синдромом (*Stillbirth Mummification Embryonic Death Infertility* – народження мертвих поросят, муміфікація, загибель ембріонів, безпліддя) (Kluge J.P., Mare C.J., 1978). У Китаї описані ураження плаценти у вагітних свиней, природно заражених вірусом хвороби Ауескі. Аборт може наставати через 10 днів після інфікування. Частина плодів можуть бути нормальними, але поряд із ними є мертвонароджені. У свиней, що абортували, виникає помірний ендометрит і некротичний плацентит (Kluge J.P., Mare C.J., 1978).

У кнурів знижується статеві функція, іноді виявляють погіршення якості сперми, атрофію сім'яників. Часто у свиней проявляється помірний або значний кератокон'юнктивіт.

Клінічні ознаки у великої рогатої худоби характеризуються підвищенням температури тіла до 41,9 °С (іноді вона може бути в межах норми, або підійматися до 40–41 °С). У цьому разі припиняється жуйка, з'являється сильний свербіж у ділянці ніздів, губ, щік чи очей, нечасто – в інших ділянках тіла. Тварини мляві, відмовляються від корму, стурбовані, без

упину лижуть сверблячі місця, труться об навколишні предмети, а якщо це не вдається, гризуть шкіру. Порушення наростає, очі виражають переляк, тварина реве, стогне, рветься з прив'язі, але агресивності не виявляє, пульс і дихання прискорені. Іноді хворі тварини падають на землю. Розчесані до крові сверблячі місця набрякають. Нерідко спостерігаються судомні скорочення жувальних і шийних м'язів. Спостерігають часті позиви до сечовиділення, сильну слинотечу, пітливість, нервову тремтіння. Через 1–2 доби з моменту появи перших ознак хвороби настає смерть. Випадки одужання є поодинокими. Іноді свербежу й розчосів не буває, але спостерігаються посилене потіння, саливація, атонія рубця, спрага. У спеціальній літературі описані випадки хвороби серед великої рогатої худоби, що перебувала в прямому контакті зі свинями, яка протікала гостро й характеризувалася тимпанією. Смерть, як правило, настає за явищ наростаючої слабкості. Іноді хвороба у великої рогатої худоби характеризується хиткою ходюю й рухом по колу. За явищ наростаючого неспокою тварина кидається на стіни, намагається рухатись уперед, наштовхуючись на різні предмети. Пульс – 100–125 поштовхів за хвилину, може прискорюватися до 170. Дихання стає частим і поверхневим – 40–50 дихальних рухів за хвилину. Причому, тварина може зупинятись і начебто засинати в незвичній позі. Температура тіла за цієї форми може іноді залишатись у межах норми, іноді підвищуватись до 40–41 °С. Поява сонливості й повного виснаження свідчить про наближення смерті, яка настає не пізніше, ніж через 2–3 доби (Никитин М. Г., Базылев П. М., 1967).

В овець і кіз хвороба Ауескі проявляється такими ж клінічними ознаками, що й у великої рогатої худоби, однак збудження проявляється не часто (Mocsari E. et al., 1989).

У собак захворювання починається з того, що тварина не відповідає на команди або уповільнює реакцію на них, відмовляється від їжі, у неї проявляється сонливість, можуть звисати кінчики вух (Никитин М. Г., Базылев П. М., 1967). Швидко з'являється неспокій, лякливість, очі виражають переляк, собака начебто шукає притулку, але, знайшовши його, знову встає й починає шукати інше місце. У цей час спостерігається підвищена чутливість. Іноді можна помітити косоокість і неоднакову ширину зіниць. Очі напівзакриті, чутливість рогівки втрачається, іноді розвивається серозний кон'юнктивіт. Потім, у зв'язку з появою в собаки свербежу, вона починає тертися об оточуючі предмети, розчісувати сверблячі місця лапами. Здебільшого свербіж виникає в ділянці губ, біля основи вушних раковин, тобто має певну локалізацію. Однак, іноді у тварин проявляється загальне збудження, підвищена подразливість. Свербіж і розчоси не припиняються до самої смерті тварини, і вона може вирізати шкіру й м'язи до кісток. У цьому разі тварина увесь час жалібно стогне, виє, іноді хрипло гавкає. Свербіж може проявлятися періодами. Нерідко в собак виникає сильне збудження, коли вони бі-

гають назад і вперед, то встаючи, то лягаючи, їздять на спині, гризуть палиці, землю, стрибають на стіни приміщення. Агресія щодо людини, як правило, відсутня, але вони можуть нападати на інших собак. Часто можна спостерігати фібрилярне посмикування м'язів, їхнє дрижання, а також клонічні судоми жувальних і шийних м'язів, кінцівок або м'язів усього тіла; з'являється хиткість ходи, іноді – манежні рухи. У всіх випадках буває значна салівація й задишка. Апетит зникає, але тварина жадібно кидається на воду. Збудження поступово згасає, розвивається слабкість, запаморочення, собака перестає зовсім реагувати на команди господаря. Розвивається параліч глотки, згодом – параліч м'язів тіла. Він у жодному разі не буває повним. Загибель настає через 12–48 год. після появи клінічних ознак захворювання. Серед молодих тварин випадків одужання не реєструють, дорослі іноді одужують, якщо хвороба триває понад 2–3 днів. В окремих випадках хвороба Ауескі в собак може перебігати з дещо атипичним перебігом і характеризуватися лише сильною слинотечею, частими блюваннями й посиленою спрагою. Поступово тварина стає сонливою, розвиваються паралічі, і вона гине.

Автори описують випадки хвороби Ауескі в собак, коли свербіж не спостерігався, а клініка нагадувала сказ. У собак проявлялись явища галюцинацій. Хвора тварина спочатку сиділа нерухомо, погляд був спрямований удалечинь; спостерігали похитування тулуба. Потім тварина різко стридала вперед, застигала на місці і фокусувала зір на якомусь предметі. Такі ознаки тривали до 7 днів. Випадків одужання за такої форми перебігу не реєстрували.

Надзвичайно сприйнятливими до вірусу хвороби Ауескі є кішки. У господарствах із наявністю латентно інфікованих свиней захворювання в них виникає часто. Описані випадки, коли ензоотичним спалахам серед свиней передували захворювання й падіж кішок. Захворювання розпочинається раптово. Кішка весь час стурбовано ходить, нявчить, ховається, але на одному місці довго не затримується. Нявчання набуває характерного голосового тембру, який притаманний лише цій хворобі. Іноді на початку хвороби проявляється пригнічений стан, відсутність реакції на зовнішні подразники, очі напівзакриті, апетит відсутній, але в окремих випадках може зберігатись, зникаючи за 2 години до смерті. Температура тіла може бути в нормі. Спостерігається сильне розширення зіниць (мідріаз) і неоднакова ширина зіниць (анізокорія). Вважають, що розширення зіниць відбувається саме з того боку, із якого відбулося зараження тварини, мідріаз регулярно проявляється на обох очах. Хода стає утрудненою й болючою. Розвивається підвищена рефлекторна збудливість: незначний дотик до тварини зумовлює агресивну реакцію з характерною реакцією шкіри, хвіст піднімається догори. Із самого початку захворювання спостерігається безперервне витікання пінистої тягучої слини. Салівація може бути настільки сильною,

що вся шерсть у кішки стає мокрою. Агресивності і приступів буйства, намагання вкусити або подряпати людину, як правило, не спостерігають. Однак, кішка може нападати на інших тварин. У хворих тварин майже завжди виникає сильний свербіж у ділянці перенісся, шік, лоба. Вони труть, лижуть і кусають сверблячі місця, роздирають шкіру до крові, самі доходять до повного знесилення, але розгризання шкіри до м'язів, як правило, не спостерігається. Хода стає хиткою; з'являються дрижання й судороги окремих груп м'язів, задишка, прискорене серцебиття, розвиваються парези й паралічі.

Свербіж у котів не є типовою (абсолютною) ознакою за хвороби Ауескі як, наприклад, у собак, і проявляється приблизно у 12–25 % хворих тварин. Якщо захворювання перебігає без свербіжів, то тварина увесь час нявчить, зіниці в неї розширені; проявляється підвищена рефлекторна збудливість, унаслідок чого тварина стає агресивною. Спостерігаються сильні спазми черевних м'язів і позиви до блювань. Смерть за цих форм настає миттєво – через декілька годин. Іноді реєструють приступи сильного збудження, під час яких кішка пронизливо нявчить до повної хрипоти, турбується. У всіх випадках хвороба закінчується загибеллю.

У котів також спостерігається форма хвороби, що характеризується переважно ураженням шлунково-кишкового тракту, втратою апетиту, блюванням, атонією кишечника, розслабленням анального сфінктера, зникненням чутливості черевних стінок, довільним сечовиділенням. Загибель за такої форми хвороби настає через 12–36 год. після появи перших клінічних ознак. Однак, в окремих випадках хвороба тривала до 48–96 год. Гинули всі хворі тварини.

Хвороба трапляється серед лисиць не лише на звірофермах, а й у дикій природі. Никитин М. Г. і Базылев П. М. (1967) зазначають, що в деяких районах України в 1951 – 1952 рр. спостерігалася загибель лисиць від хвороби Ауескі. Захворювання починається загальним пригніченням і відмовою від корму. Іноді у тварин спостерігається спотворення апетиту. Деякі лисиці гризуть дерев'яні частини кліток. Апетит зберігається нечасто. Звірі забиваються в куток клітки, сидять наїжачившись. У більшості з них проявляються блювання й позиви до блювань. Спостерігають звуження зіниць або очної щілини, гикавку. Майже завжди хвороба супроводжується значним пінистим слиновиділенням, унаслідок чого шерсть у звіра стає мокрою. Стан сонливості може змінюватися раптовим підвищенням чутливості до будь-яких зовнішніх подразників. Температура підвищується незначно. Звірі безцільно бігають по клітці, часом заспокоюються, але будь-який подразник у вигляді шуму, крику зумовлює новий напад збудження. Дихання стає прискореним, утрудненим, хрипким, лисиці часом відкривають рот, начебто ковтаючи повітря. Серцебиття прискорене і слабке. Хворий звір спочатку нечасто, а потім усе частіше й сильніше починає розчісувати передніми, рідше задніми лапами шкіру в



ділянки голови, щік, губ, вух, іноді свербіж проявляється в ділянці кінцівок, на череві, спині. Надалі збудження посилюється, розчисування стає несамовитим, тварина починає роздирати кігтями шкіру до ушкодження підшкірної клітковини й м'язів, а іноді, навіть, до кісток, завдаючи собі глибоких ушкоджень. У цьому разі вона абсолютно не реагує на присутність людини. Приступи свербіжу повторюються через 1–2 хв. Звірі часто падають, перевертаються, встають, лягають на бік і піднімаються на задні лапи. Іноді лисиця повзає по підлозі і третєся ураженою частиною голови об решітки клітки. З часом свербіж і розчоси стають більш інтенсивними, хода звіра стає все менш координованою, хисткою, знесилена тварина падає і, лежачи, продовжує розчисувати шкіру. У хворих лисиць може реєструватися розширення зіниць, судомне скорочення губних і жувальних м'язів, м'язів шиї і всього тулуба. Тривалість хвороби може бути різною – від 1–8 до 18–48 год. Лисенята, як правило, гинуть через кілька годин після появи симптомів хвороби.

Хвороба Ауескі в лисиць може перебігати без свербіжу й розчосів. У такому випадку вона характеризується явищами швидко прогресуючого ураження центральної нервової системи, що проявляється в порушенні координації рухів, іноді ритмічних похитувань голови з боку в бік. Часом звірі без видимої причини починають стрімко бігати по клітці, потім раптово на деякий час зупиняються, широко розставивши передні кінцівки, іноді впираючись лобом у стінку клітки. У більшості реєструють значне слиновиділення. Досить швидко розвивається загальна слабкість, яка супроводжується дрижанням м'язів кінцівок. Звірі гинуть через декілька годин після появи в них клінічних ознак у коматозному стані.

Хвороба в норок може набувати масового характеру й супроводжуватися значною смертністю (часто після згодовування м'яса від тварин-носіїв вірусу або вимушено забитих). J. Konrad і K. Blazek (1958) зазначали, що вони в жодному випадку не спостерігали в норок характерного свербіжу, який би супроводжувався характерними розчосами. У всіх хворих майже завжди спостерігають пінисті витікання з ротової порожнини. Незадовго до смерті тварини прикушують язик, який іноді випадає з ротової порожнини. У деяких випадках спостерігають здуття й параліч нижньої щелепи. Під час захворювання норок спостерігали в них лише некоординовані рухи, загальну слабкість, важке дихання й утруднене ковтання. Іноді розвивалася серцева недостатність унаслідок надмірного подразнення вегетативної нервової системи. Хвороба тривала від 1–5 до 24 год. після появи перших клінічних ознак. Випадків одужання в цього виду тварин не спостерігають.

Хворі еноти відмовляються від корму і води. Ховаються в найбільш темні кутки своїх кліток, де лежать найжачившись. Спостерігаються блювання або позиви до блювань, потім проявляється неспокій: тварини то схоплюються, то знову лягають, часом стогнуть, з рота виділяється

піниста слина. У ділянці губ і нижньої частини голови з'являється сильний свербіж. Звірі дряпають собі губи й щоки передніми лапами, намагаючись начебто звільнитися від нижньої частини голови, завдають собі глибоких ран, іноді до кісток. Поряд із цим спостерігається розширення зіниць і судомне скорочення губних і жувальних м'язів. У єнотів хвороба може перебігати й без свербіжів: тварини бувають пригнічені, відмовляються від корму, у них спостерігаються судомні випадки. Смерть у таких випадках настає на 2–3 добу хвороби (Никитин М. Г., 1958).

Клінічні ознаки в песців такі ж, як і в єнотів. Іноді хвороба в песців проявлялася лише наявністю брунатного проносу, що змінювався наступним пригніченням, апатією і смертю. З подібною клінікою свербіжів і розчосів хвороба перебігає й у вовків.

Сприйнятливість їжаків до вірусу хвороби Ауескі була виявлена ще А. Ауескі. Основними клінічними ознаками були свербіж і розчоси в місцях проникнення вірусу. Причому, захворіла тварина не згортається в клубок, а, навпаки, розвертається й не захищається під час доторкання. Їжаки інтенсивно розчісують лапками сверблячі місця, в цьому разі здирають шкіру і травмують м'язи. З'являється хитка хода, розвиваються парези й паралічі. Хворі їжаки часто пищать. Тривалість хвороби – 12–18 год. Смерть настає за явищ паралічу. Випадків одужання не спостерігається.

Лабораторні щурі (білі) значно чутливіші до цього вірусу. Незначними дозами вірусу пацюків заразити не вдається (Gustfson D.E., 1981).

Природного зараження хворобою Ауескі кролів у спеціальній літературі до цього часу не описано. До експериментального зараження вони надзвичайно чутливі, і їх можна заразити всіма лабораторними методами. Тварини розгризають місце введення вірусу до м'язів і гинуть через 15–30 годин після зараження.

За даними М. Г. Никитина і П. М. Базылева (1967), захворювання в коней починається підвищенням температури тіла, втратою апетиту й появою свербіжів, здебільшого в ділянці голови, який не припиняється до самої смерті тварини. Спостерігається сильне нервово збудження, підвищена рефлекторна чутливість до будь-яких подразників. Коні здригаються в разі шуму, займають ненормальні пози, задкують, притискаються до стін, лізуть на них або впираються в них головою. Часом спостерігаються тривалі судоми з проміжками 10–15 хв., фібрилярне м'язове дрижання, хрипке ржання, жувальні рухи, скрегіт зубами. В окремих випадках розвивається перекошування нижньої щелепи, параліч губ, кон'юнктивіт, помутніння рогівки. Унаслідок цього досить часто за хвороби Ауескі у коней реєструють сліпоту. Іноді хвороба Ауескі в коней може перебігати у вигляді швидкоплинного нездування, що проявляється пригніченням, прогинанням спини й попереку, зменшенням апетиту протягом 2–4 днів. У тяжких випадках смерть після початку хвороби настає через 3 дні. За доброякісної форми захворювання може закінчитись одужанням. У лошат воно

проявляється підвищенням температури, свербіжем у ділянці голови й губ, значною гіпертермією. Смерть наставала на першу–другу добу після появи перших клінічних ознак захворювання. Навпаки, у кобил, від яких заразилися лошата, автори виявляли лише підвищення температури.

В одnogорбих дорослих верблюдів хвороба Ауескі характеризується пригніченням, відмовою від корму, атонією передшлунків, викривленням шиї, парезом задніх кінцівок, м'язовим тремтінням. Температура тіла утримується в межах фізіологічної норми. Загибель настає протягом доби після появи клінічних ознак захворювання. Через кілька днів у гурті верблюдів з'являється захворювання серед молодих тварин із переважанням сильного свербіжу на бічних поверхнях задньої частини тулуба. Усі клінічно хворі тварини гинуть.

**Патолого-анатомічні зміни.** За зовнішнього огляду трупів великої і дрібної рогатої худоби, хутрових звірів, собак і кішок звертають на себе увагу розчоси й рани шкіри в ділянці морди, голови чи інших частин тіла. Вовна на цих ділянках відсутня, шкіра почервоніла, вкрита тріщинами, саднами, розірвана. Підшкірна клітковина набрякла, червоного чи темно-червоного кольору. Слизова оболонка носової порожнини, гортані, глотки застійно гіперемійована. У бронхах видно пінисту, червоного кольору рідину. Легені темно-вишневого кольору, тістуваті, із поверхні розрізу стікає піниста червонувата рідина. Іноді виявляють осередкове чи розлите запалення. Слизова шлунково-кишкового тракту почервоніла, набрякла, на складках укрита крововиливами і фібринозними плівками. Під серозними покривами паренхіматозних органів видно дрібні крапкові крововиливи. Кровоносні судини мозку і його оболонок розширені, повнокровні, мозкова речовина набрякла. У мозкових шлуночках виявляють значну кількість червонуватої рідини.

У свиней, відлучених поросят і сисунів розчоси й інші ушкодження шкіри відсутні. У мигдаликах, на слизовій оболонці надгортанника, глотки часто виявляють крупозні фібринозні плівки, некротичні фокуси, виразки й ерозії, різко виражений набряк легень. Слизова шлунково-кишкового тракту дифузно запалена, набрякла, із крововиливами і вкрита фібринозними плівками. Брижові лімфовузли збільшені, набряклі. У відлучених поросят і сисунів у печінці, селезінці, нирках виявляють множинні дрібні некротичні вогнища. Головний мозок і його оболонки застійно гіперемійовані, набряклі, іноді вкриті крововиливами. У мозкових шлуночках міститься значна кількість жовтуватої рідини. У молодих поросят зустрічається некротичний ентерит. Основні видимі зміни виявляються в грудній порожнині. Серцевий м'яз в'ялий, із сильними дистрофічними змінами під епі-, ендокардом і в міокарді. Легені застійно гіперемійовані й набряклі з рясним виділенням трансудату. У печінці виявляють крововиливи; лімфовузли грудної й черевної порожнин вишневого кольору, соковиті на розрізі. Судини головного мозку наповнені кров'ю.

В разі гістологічного дослідження в мигдалинах, глотці, печінці, селезінці виявляють осередковий некроз клітин із вираженим каріорексисом, в цьому випадку реакція з боку прилеглих тканин відсутня. У легенях альвеоли розширені, просвіти їх заповнені серозною рідиною, іноді з домішкою фібрину, лейкоцитів і еритроцитів і десквामованого епітелію. У головному й спинному мозку розвивається картина негнійного менінгоенцефаліту, який характеризується утворенням дифузної й осередкової проліферації клітин глії, периваскулярною інфільтрацією, клітинами ретикулоендотеліального типу, вакуолізацією й пікнозом гангліозних нервових клітин, нейронофагією, багаторядною проліферацією клітин мозкових оболонок і бічних шлуночків. Запальні процеси в головному й спинному мозку найбільш різко виявляються в поросят-сисунів і відлучених.

Незважаючи на тяжкий перебіг хвороби, макроскопічні зміни в заглибах свиней незначні і стосуються переважно головного мозку. Вони найбільш виражені в поросят-сисунів і відлучених. Основні з них – гіперемія мозкових оболонок, носа й глотки, некротичний тонзиліт, фарингіт і трахеїт, надлишкова кількість цереброспінальної рідини, геморагії і гіперемія в кількох або багатьох лімфатичних вузлах, розташованих у різних частинах тіла, набряк легень (Gustafson D.P., 1981).

Основні мікроскопічні зміни виявляють також у центральній нервовій системі. Вони характерні для менінгоенцефаломієліту й гангліонейриту: периваскулярне скупчення лейкоцитів («муфта») і дифузний та осередковий гліозис, пов'язаний зі значними некрозами нейронів і глії. З'ясувати кореляцію між тяжкістю перебігу хвороби й проявом патолого-анатомічних змін важко. Кора головного мозку уражена у всіх випадках, приблизно однаковою мірою уражена й біла речовина. Зміни найбільш виражені в лобній і скроневій частинах. Менше зазнають змін, порівняно з передніми ділянками головного мозку, довгастий мозок і мозочок. У спинному мозку і спинних гангліях ураження спостерігають тільки за наявності їх у передніх відділах головного мозку. У цілому ступінь змін на клітинному рівні збігається з розміром і частотою поширення ділянок макроскопічних змін. В інфікованих клітинах головного мозку й інших тканин постійно виявляють внутрішньоядерні вклучення, що фарбуються кислими й основними фарбами, із розташованими по краях хроматиновими скупченнями. Внутрішньоклітинні вклучення великі, неправильної форми, еозинофільні, відділені від оболонки ядра чітким «везикулярним» кільцем. У поросят різного віку спостерігають значні ураження слизової оболонки носових порожнин і глотки, вони характеризуються поверхневим чи глибоким некрозом епітеліальних клітин. Іноді невеликі вогнища некрозу виявляють у паренхімі печінки й селезінці (Ducattelle R., Conssement W., 1982; Gustafson D.P., 1981).

**Діагностика.** Діагноз ставлять на підставі епізоотологічних даних, клінічних ознак, патолого-анатомічних змін і, остаточно – результатів

лабораторних досліджень. Основними методами лабораторної діагностики є виділення вірусу, пряма й непряма імунофлуоресценція (ІФ), різні модифікації реакції преципітації в гелі (РДП, РРІД), реакція зустрічного імуоелектроосмофорезу (РЗІЕОФ), реакція непрямой геммаглютинації (РНГА), радіоімунний метод (РІА), шкірна проба, реакція нейтралізації (РН), реакція зв'язування комплементу (РСК, РТЗК), імуоферментний метод (ІФМ) і біопроба.

За хвороби Ауескі потрібна ґрунтова діагностика у вигляді серологічного обстеження свинопоголів'я господарств-постачальників (племінних і репродукторних ферм) на рівні області аналогічно з дослідженнями на бруцельоз і туберкульоз. Зазначені категорії господарств повинні мати характеристику епізоотичного статусу за цією інфекцією.

Експрес-діагностика включає використання методів рестрикційного картування, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і секвенування.

Для виділення вірусу хвороби Ауескі використовують головний мозок, шматочки легень, селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, мигдалики, отримані під час розтину трупів. Мигдалики є найкращим матеріалом для виділення вірусу. Вірус можна виділити на лабораторних тваринах (коти, кролі) і культурах клітин.

Для ідентифікації вірусу хвороби Ауескі використовують здебільшого РН у культурі клітин або на кролях, РІФ, РДП, РНГА, РЗК, ІФА тощо.

За допомогою специфічних гібридизаційних зондів розроблена експрес-діагностика хвороби Ауескі у свиней. Запропоновано метод точкової гібридизації (ДНК-зонд) для виявлення вірусу в матеріалах з органів свиней. Чутливість зондів  $pTM_{11}$  для виявлення ДНК вірусу хвороби Ауескі складала 20 пг вірусної ДНК. Метод «дот-блот» гібридизації корелює з методами виділення вірусу з тканин тварин, що загинули в гострій стадії перебігу хвороби. Він дозволяє виявляти геном вірусу за латентної форми інфекції. Гібридизаційні зонди, які ґрунтуються на застосуванні рекомбінантної ДНК, дозволяють виявляти вірусний геном у кістковому мозку (50 %), макрофагах, лімфоцитах і тимусі (20 %) заражених поросят. Запропоновано метод швидкої діагностики за допомогою вдосконаленої гібридизації з використанням біотинільованих ДНК-зондів на фіксованих формаліном парафінованих зрізах тканин. Нуклеїнова кислота вірусу хвороби Ауескі із застосуванням методу *in situ* виявлена в клітинній ганглію трійчастого нерва у 20 із 21 (95,2 %) латентно інфікованих свиней після експериментального зараження. У цьому разі в ядрах нейронів виявлена акумуляція специфічних авторадіографічних гранул. Порівняно з гібридизацією *in situ*, метод експлантації: співкультивування з індикаторними культурами клітин виявився менш чутливим – було виявлено лише 10 із 21 латентно інфікованої тварини. У лімфоїдних тканинах латентно інфікованих свиней вірус не виявили методом гібридизації *in situ*, і лише за гострої інфекції вірус було виявлено в мигдаликах. Під час гос-

подарських спалахів інфекції методом гібридизації *in situ* було діагностовано менше лагентно інфікованих тварин – 66,7 %. За допомогою методу гібридизації *in situ* була виявлена лише одна інфікована тварина зі стада, яке протягом п'яти років вважалося благополучним із хвороби Ауескі. Ганглий трійчастого нерва у такий спосіб став основною тканиною виявлення перситувального вірусу хвороби Ауескі (McFarlane R.G. et al., 1986; Belak K. et al., 1989; Brown T.M. et al., 1990).

Під час діагностики хвороби Ауескі до серологічних показників у ВРХ необхідно ставитися обережно, оскільки не виключено, що частина позитивних результатів може бути зумовлена іншими герпесвірусами великої рогатої худоби чи штамми вірусу хвороби Ауескі з низькою вірулентністю. Для виявлення й титрування антитіл, крім РН, застосовують РНГА, РДП, РЗК, *ELISA* і низку інших реакцій (Johnson M.E. et al., 1983).

У зв'язку з розробкою маркерних вакцин (наприклад, делеційних за *gI*), стало можливим виявляти свиней, інфікованих вірулентними штамми (такими, що мають антитіла до *gI*). Методом *ELISA-gI* вдається виявляти антитіла лише у тварин, що мали контакт із *gI*-вмісним польовим штамом вірусу хвороби Ауескі. Такі антитіла виявляють із 7 дня після контакту свині зі збудником. Усього  $10^{2.7}$  БУО<sub>50</sub>/мл дикого вірусу було достатньо для індукції у тварин *gI*-антитіл. Отже, із застосуванням *ELISA-gI* (за таким принципом розроблені діагностикуми для вакцин із іншими делеціями) вдається диференціювати свиней, вакцинованих маркерними вакцинами, від заражених польовим вірусом свиней (Mellencamp M.W. et al., 1989).

Французькі дослідники M.F. Potier et al. (1998) повідомили про розробку й упровадження в практику методу *ELISA-gE*, що його застосовують для дослідження тварин, щеплених вакцинами, які не містять *gE* глікопротеїну. Американські дослідники порівняли дві модифікації методу *ELISA* і метод РІФ під час виявлення антитіл до глікопротеїну *E (gE)* вірусу хвороби Ауескі на ранній стадії інфекції поросят, попередньо імунізованих вакцинами з делецією *gE* гена (Kinker D.L. et al., 1997).

Голландськими дослідниками запропонований *ELISA*-метод для виявлення антитіл до глікопротеїну *E (gE)* до вірусу хвороби Ауескі в молозиві свиноматок (Stegeman A. et al., 1997). Однак, чутливість методу із застосуванням сироваток крові свиноматок є значно вищою.

Згідно з положеннями «Інструкції щодо заходів з профілактики та ліквідації хвороби Ауескі сільськогосподарських тварин і хутрових звірів» (2015) лабораторний діагноз на хворобу Ауескі вважають встановленим, якщо одним із методів отримані позитивні результати: – виділений збудник хвороби в культурі клітин; – позитивна біопроба на кролях; – виявлений генетичний матеріал збудника хвороби методом ПЛР; – антитіла виявлено в РН і ІФА під час досліджень невакцинованих тварин; – антитіла виявлено до глікопротеїну *gE* вірусу хвороби Ауескі в сироватці крові свиней, що вакциновані *gE*-негативною вакциною або не вакциновані.

Для виявлення інфікованих (латентно інфікованих) вірусом хвороби Ауескі свиней у невакцинованому стаді можуть застосовуватися різні серологічні тести (РН або тест-системи ІФА) відповідно до настанов щодо їхнього застосування. Якщо в сироватці крові невакцинованих свиней виявлені антитіла до вірусу одним із серологічних методів, їх вважають інфікованими.

Виявлення інфікованих (латентно інфікованих) тварин у вакцинованому маркерною *gE*-негативною вакциною стаді здійснюють за допомогою дискримінуючих тестів, що дозволяють специфічно виявляти антитіла до глікопротеїну *gE* вірусу хвороби Ауескі. Якщо в сироватці крові свиней, що вакциновані *gE*-негативною вакциною, виявлені антитіла до глікопротеїну *gE* вірусу хвороби Ауескі, їх вважають інфікованими.

**Диференційна діагностика.** Хворобу Ауескі варто диференціювати у свиней від хвороби Тешена, класичної чуми свиней, сказу, грипу, сальмонельозу, набрякової хвороби, лістеріозу, диплококозу, гіпоглікемії, сольового отруєння, аскаридозу, авітамінозу; у великої і дрібної рогатої худоби – від сказу, лістеріозу, злаякісної катаральної гарячки, кормового отруєння, ценурузу; у коней – від менінгоенцефаліту, сказу, отруєння; у хутрових звірів – від чуми й енцефаломієліту лисиць; у собак – від сказу, чуми м'ясоїдних; у кішок – від сказу (Корнієнко Л. С. зі співавт., 2002).

Для диференціації від *сказу* враховують наявність рваних ран після укусів м'ясоїдними, детально вивчають епізоотичну ситуацію. У клініці хвороби Ауескі відсутня яскрава агресивність щодо людини. Остаточ-но проводять РІФ та біопробу на мишенятах. На *грип* особливо тяжко хворіють поросята до 60-денного віку. На відміну від хвороби Ауескі, нервова форма захворювання відсутня, летальність може досягати 25–60 %. Гострий перебіг грипу поросят супроводжується серозним кон'юнктивітом, ангіною, гострим катаральним гастроентеритом. Підгострому перебігу властива катаральна, катарально-гнійна або катарально-фібриозна бронхопневмонія. Уражуються, як правило, верхівкові й середні доли легень. Бронхопневмонія може набувати гнійного й некротичного характеру. На шкірі, у ділянці шії, грудей, черева й кінцівок помітні віспоподібні кіркові висипи. Грип свиней виключають біопробою й досліджують виділений вірус у РГА, РТГА. Для виключення *класичної чуми* враховують епізоотичну ситуацію. У клініці чуми спостерігають картину септицемії, геморагічного діатезу. Під час виникнення гострого спалаху чуми виявляють значно вищий процент захворюлих тварин (високу контагіозність), на розтині виявляють системний геморагічний лімфаденіт, крововиливи під капсулою нирок і селезінки, крупозну пневмонію з фібринозним плевритом і перикардитом, специфічні зміни в товстому відділі кишечника (чумні бутони – некротизовані солітарні фолікули). Чуму легко можна виключити, застосовуючи біопробу. За *лістеріозу* можливе захворювання інших видів тварин із



симптомами ураження центральної нервової системи. У клініці цього захворювання типовим є наявність маститу. За патолого-анатомічного дослідження в центральній нервовій системі виявляють гнійне запалення з локалізацією процесу в каудальній частині стовбура головного мозку. Відсутні характерні для хвороби Ауескі розчоси шкіри, а у свиней – ураження гортані і глотки з мигдаликами. *Отруєння* тварин супроводжується ураженням переважно органів травлення. Запальні процеси в нервовій системі відсутні. Проводять лабораторне токсикологічне дослідження. Під час отруєння кухонною сіллю спостерігається сильна спрага, чого ніколи не буває за хвороби Ауескі свиней. З епізотології *хвороби Тешена (ензоотичний енцефаломієліт свиней)* відомо, що уражаються нею переважно поросята віком 1,5–10 міс. (у поросят до 1,5-місячного віку вдається експериментальне зараження). Під час появи клінічних ознак хвороби Тешена температура нормалізується, у поросят і підсвинків здебільшого реєструють підвищену чутливість шкіри (гіперестезію), чого не буває за хвороби Ауескі. Хворобі Тешена властиве ураження головного, а також шийного й поперекового відділів спинного мозку. У цьому разі гістологічно запальні зміни переважають у сірій речовині (поліоенцефаломієліт). Кінцево ставлять біопробу на кролях. *Сальмонельоз* вражає поросят переважно у віці 1,5–4 міс. У клініці захворювання спостерігають розлади роботи органів травлення, наявність смердючого калу, синьо-червоне забарвлення низу черева, кінцівок, вух і писка (дія ендотоксину). Для виключення сальмонельозу проводять бактеріологічне дослідження. *Набрякова хвороба* уражує поросят за 10–14 днів до і 7–10 днів після відлучення. Уражуються насамперед кращі поросята («хвороба ненажерливих поросят»). У клініці враховують наявність набряків у ділянці голови й шиї, розлади травлення, нервові явища. Остаточо проводять бактеріологічне дослідження для виявлення бета-гемолітичних штамів кишкової палички. За *злаякісної катаральної гарячки* великої рогатої худоби, крім нервових явищ, спостерігають ураження очей (помутніння рогівки тощо). Для *інфекційних енцефаломієлітів коней* характерними є жовтяниця й ураження печінки. Гістологічні зміни в печінці настільки типові й постійні, що майже завжди забезпечується лабораторне підтвердження діагнозу. На відміну від *сказу*, у котів і собак за хвороби Ауескі проявляється характерний свербіж – переважно в ділянці голови, відсутні паралічі нижньої щелепи, агресивність. *Чума* в собак відзначається більш тривалим перебігом, яскраво вираженими катаральними запальними процесами слизових оболонок очей, органів дихання і шлунково-кишкового тракту. Гіперкератоз м'якушів лап і екзематозні ураження шкіри є типовими лише для чуми. За *аденоірозу* собак враховують типові симптоми («бликоче око» й «набряк рогівки ока»). Додатковими ознаками аденовірозу є наявність кератиту, поява білого помутніння рогівки на одному або

обох очах без явних ознак гнійного запалення кон'юнктиви. Спостерігають блювання з домішками жовчі, кал білуватого кольору, сеча кольору темного пива. Печінка болоча. Можливі судомні напади та інші ознаки ураження центральної нервової системи. За чуми м'ясоїдних та інфекційному гепатиті в собак не буває свербежу. Спалахи *енцефаломієліту* серед лисиць виникають у липні-серпні. Для хвороби характерна стаціонарність, ензоотія через 1–1,5 міс. припиняється. Масового зараження поголів'я, як за хвороби Ауескі, не відбувається. Можуть хворіти тварини із декількох виводків у різних відділеннях. Диференційне значення має виявлення тілець Рубарта (тілець-включень).

**Імунітет і специфічна профілактика.** Перехворілі на хворобу Ауескі свині мають нестерильний імунітет, що захищає їх від важкої форми клінічного перебігу, але не запобігає поширенню вірусу. Імунітету, що забезпечує повний захист від зараження й захворювання (без розмноження й поширення вірусу) за цієї хвороби, як правило, не спостерігають або ж його тривалість є дуже короткою (Wijsmuller J.M., 1980). Поросята з материнськими антитілами, як правило, захищені від хвороби, але не проти вірусної реплікації в дихальній системі й мигдаликах після експериментального зараження вірулентним вірусом (McFerran J.B., Dow C., 1973; Andries K. et al., 1978).

Антитіла імунних свиноматок не проникають через плаценту в плід, тому в плодів або поросят до ссання молозива вони відсутні. У поросят, що народилися від імунних свиноматок, протягом 24 год. після ссання молозива формується колостральний імунітет із наявністю в сироватці крові високого титру вірусонейтралізуючих антитіл. За оптимального споживання молозива через добу після опоросу встановлюється пряма залежність між титром вірусонейтралізуючих антитіл у сироватці й молозиві свиноматок, а також крові поросят-сисунів. Потім концентрація антитіл у молозиві й молоці швидко знижується й до 7–10 дня становить 50 % від первісного рівня. Виражений колостральний імунітет триває, як правило, не менше трьох тижнів після народження. У тварин, що мали на момент щеплень колостральні антитіла, напрацювання активного імунітету на живі вакцини гальмується (Truijjen W.T., 1982).

У вакцинованих тварин імунітет утворюється в такі ж терміни, як у природно інфікованих тварин. На 7 день після першої вакцинації преципітувальні антитіла утворюються в 92 %, а вірусонейтралізуючі – у 50 % тварин, на 14 день усі поросята з масою 15–20 кг мають антитіла обох видів. Найвища концентрація вірусонейтралізуючих антитіл спостерігається до 3–4 тижнів після другої вакцинації. Зберігаються вони протягом 5–6 місяців. Клітинний імунітет, що визначається тестом гальмування міграції лейкоцитів, утворюється в ті ж терміни, що й гуморальний. Рівні імунітету обох типів у поросят, вакцинованих ослабленою чи інактивованою вакцинами і потім заражених, аналогічні. Але ні вакцина, ні сироват-

ка не забезпечують стерильності імунітету (Crandell R.A., Mock R.E., 1979; Gutekunst D.E., Pirtle E.C., 1979; Sorodoc J., Koch K., 1983; Straub O.S., 1990).

Для специфічної профілактики хвороби Ауескі нині застосовуються інактивовані, цільновірйонні живі (з атенуйованих штамів) вакцини, субодиничні й генноінженерні.

*Рекомбінантні вакцини.* Досліди в цьому напрямку проводилися для диференціації антитіл до польового й вакцинного штамів із наявністю делецій. Перші випробування стосувалися відсутності ендонуклеаз у вакцинних штаммах (Paul P.S. et al., 1982; Van Oirschot J.T., Gielkens A.L., 1984). Загальною ознакою диференціації делеційних мутантів вірусу хвороби Ауескі, створених із застосуванням рекомбінантної технології ДНК і призначених для використання як вакцин, є відсутність гена тимідинкінази або його інактивація.

Пізніше були сконструйовані атенуйовані варіанти вірусу хвороби Ауескі, що зберегли здатність до реплікації, але мають делеції в деяких несуттєвих для життєдіяльності ділянках вірусного геному: у гені тимідинкінази, гені глікопротеїну gX чи в повторюваній ділянці. Деякі зі сконструйованих рекомбінантів вірусу хвороби Ауескі містять вставки чужорідних генів: гена тимідинкінази вірусу простого герпесу під контролем промотора *ICP<sub>4</sub>*, гена капсидного білка парвовірусу свиней типу B чи гена β-галактозидази *E. coli*.

Ефективність сконструйованих маркерних вакцин була показана на свинях (Van Oirschot J.T. et al., 1986, 1987, 1988, 1990). Усі сконструйовані вакцини захищали свиней від прояву тяжких клінічних ознак і загибелі після експериментального зараження вірулентним вірусом хвороби Ауескі. Нині, навіть, неможливо вказати, який із делеційних мутантів, отриманих методами генної інженерії, є найбільш ефективним, оскільки експериментальні умови під час проведення перевірок на імуногенність широко варіюють, у тому числі порода і вік свиней, кількість введеного вакцинного вірусу, період між вакцинацією й експериментальним зараженням, штам польового вірусу і його титр під час експериментального зараження тощо. Чинниками, що частково визначають вакцинну ефективність делеційних мутантів, є імуногенність висхідного вакцинного штаму, спосіб, який використовується для конструювання мутантів, імуногенність делеційованих глікопротеїнів і здатність розмножуватися в організмі свиней. Вакцини з делеційними характеристиками нині покладені в основу Програм викорінення хвороби Ауескі в більшості країн світу. Ці Програми включають застосування дискримінуючих *gE*-ІФА (або ІФА за іншим глікопротеїдом) здатні диференціювати інфікованих і вакцинованих *gE*-негативними вакцинами тварин. Вони за чутливістю практично не поступаються скрінінговим ІФА, але істотно перевершують вірус-нейтралізацію. *gE*-ІФА легко визначають не тільки інфікованих, але й латентно інфікованих тварин. Отже, на використанні *gE*-негативних (або негативних за іншим гліко-

протеїдом) маркерних вакцин і відповідних дискримінуючих тестів базуються програми викорінення хвороби Ауескі.

Нині маркерні вакцини представлені вакцинними препаратами з природними або штучними генетичними делеціями в ДНК. У віруси, що використовуються для виготовлення цих вакцин, відсутній специфічний глікопротеїн, наприклад, глікопротеїн *gE(gI)*. Такі вакцини мають переваги над звичайними вірусними вакцинами, оскільки їхнє використання дає можливість надалі відрізнити природно інфікованих тварин від вакцинованих шляхом порівняння антитіл. В інфікованих тварин будуть виявлятися антитіла до глікопротеїну *gE*, а у вакцинованих неінфікованих тварин антитіла до глікопротеїну-маркера будуть відсутні. Застосування немаркерних вакцин не рекомендується. Штами вірусу хвороби Ауескі здатні до рекомбінації. Одночасне введення двох живих вакцинних штамів в організм тварини може призвести до їхньої рекомбінації з утворенням нових варіантів вірусу, у тому числі вірулентних. Згідно з положеннями чинної Інструкції (2015) на території однієї адміністративно-територіальної одиниці необхідно застосовувати живі вакцини лише з одного й того самого штаму вірусу.

**Профілактика й заходи боротьби** які застосовуються в різних країнах світу, неоднакові. Усі вони ґрунтуються на проведенні протиепізоотичних заходів із профілактики та боротьби з хворобою Ауескі, навіть ліквідації збудника (ерадикація). Такими заходами є забій усіх реагуючих серологічно свиней, незалежно від інтенсивності ураження (в окремих випадках – забій усього стада) і постійного серологічного контролю благополуччя на рівні держави (Великобританія); ерадикація із застосуванням маркерних вакцин із подальшими серологічними дослідженнями в цих стадах із метою виявлення тварин-носіїв польового вірусу й забою позитивно реагуючих (більшість країн Європи, США); застосування традиційних живих та інактивованих вакцин для профілактики клінічного прояву хвороби (країни Азії, окремі країни Європи).

Профілактику й боротьбу з цим інфекційним захворюванням проводять згідно з положеннями *«Інструкції щодо заходів з профілактики та ліквідації хвороби Ауескі сільськогосподарських тварин і хутрових звірів»* (2015).

Згідно з положеннями діючої Інструкції для специфічної профілактики хвороби Ауескі в Україні дозволяється застосовувати тільки зареєстровані маркерні *gE(gI)*-негативні вакцини проти хвороби Ауескі. В одному господарстві дозволяється спільне застосування живих та інактивованих вакцин. Вакцини використовують відповідно до настанов щодо їхнього застосування. Під час виконання програми викорінення хвороби Ауескі в господарствах проводять вакцинацію всього поголів'я за такою схемою. Усе поголів'я свиней, яке щеплюється вперше, вакцинують внутрішньом'язово живою вакциною дворазово з інтервалом 3–4 тижні. Надалі основні свиноматки та кнури вакцинуються 3 рази на

рік. Якщо в господарстві підтверджено наявність польового вірусу – у перший рік проводять 4 вакцинації (кожні 3 місяці). Ремонтний молодняк вакцинують дворазово. Перший раз – за 2 місяці до осіменіння. Ревакцинація через 3–4 тижні після першої вакцинації. Поросят вакцинують дворазово. Першу вакцинацію проводять у віці 9–10 тижнів, другу – 12–13 тижнів. У селах (селищах) проводять дворазову вакцинацію з інтервалом 3–4 тижні, а далі проводять щоквартальну вакцинацію. Вакцинують усіх тварин, починаючи з 2-місячного віку. Строки вакцинації поросят можуть змінюватися та коригуватися індивідуально за результатами серологічного дослідження для кожного господарства, кожного населеного пункту та затверджуватися відповідним головним державним інспектором ветеринарної медицини.

Згідно з положеннями Інструкції визначається статус господарств та територій. *Серопозитивним* (інфікованим) вважають господарство в якому під час серологічних досліджень в організмі тварин виявлені антитіла до польового вірусу хвороби Ауескі. *Неблагополучне господарство* – серопозитивне господарство, у якому вакцинація не проводиться, або проводиться з порушенням вимог діючої Інструкції, або щеплюється не все поголів'я, та/або господарство, у якому встановлено захворювання тварин із наявністю клінічних ознак на хворобу Ауескі, підтвержене лабораторно. *Неблагополучне господарство з низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції* – серопозитивне господарство, у якому не виявляються тварини з клінічними ознаками хвороби, проводиться вакцинація всього поголів'я та комплекс ветеринарно-санітарних і профілактичних заходів, визначених Інструкцією. *Благополучне або вільне від вірусу хвороби Ауескі господарство* – господарство, у якому протягом року не проводилася вакцинація проти хвороби Ауескі, відсутні клінічні ознаки хвороби, а щорічне триразове серологічне обстеження з інтервалами в 4 місяці різних статево-вікових груп тварин не виявило інфікованих свиней. *Благополучна зона або зона, вільна від вірусу хвороби Ауескі*, – частина території області, району, де протягом двох років не проводилася вакцинація проти хвороби Ауескі, а в результаті серологічного обстеження поголів'я свиней не було виявлено інфікованих тварин, а також, якщо на відстані менше, ніж 3 км відсутні інфіковані тварини в господарствах та населених пунктах. *Загрозливі господарства* – ті, що безпосередньо межують, або мають господарські зв'язки, або перебувають на відстані менше 3 км від неблагополучних господарств. *Буферна зона* – територія радіусом 3 км навколо неблагополучного господарства.

Статус господарств та територій визначає головний державний інспектор ветеринарної медицини району (міста) на підставі одержаних результатів лабораторних досліджень та аналізу дотримання ветеринарно-санітарних та профілактичних заходів згідно з Інструкцією. План заходів із ліквідації в господарстві (населеному пункті) хвороби

Ауескі затверджуються місцевою державною надзвичайною протиепізоотичною комісією, відповідна інформація направляється головному управлінню ветеринарної медицини в області.

**Заходи щодо профілактики хвороби Ауескі.** Для забезпечення господарств від занесення хвороби Ауескі керівники господарств та інших підприємств, громадяни – власники тварин, фахівці ветеринарної медицини зобов'язані додержуватися таких вимог: – комплектування благополучного стада проводити тільки з благополучних щодо хвороби Ауескі господарств; усіх тварин, які надходять у господарство, слід витримувати в профілактичному карантині під ветеринарним наглядом протягом 30 днів, перевіряти їх на відсутність інфікованих серологічним методом; – під час імпорту поставок племінних свиней, що призначені для репродукції, ввозити тварин тільки з невакцинованих проти хвороби Ауескі стад за наявності міжнародного ветеринарного сертифіката, що засвідчує такі дані: у поголів'ї, де перебували свині протягом 12 місяців до дня відправки, не було клінічних ознак хвороби Ауескі; під час карантину свині пройшли лабораторно-діагностичне тестування відповідно до вимог чинної Інструкції з негативними результатами; – господарства, що розводять свиней, призначених на продаж населенню, реалізацію живих поросят здійснюють лише від серонегативних свиноматок. Дослідження проб сироваток крові від тварин із таких господарств проводяться не менше, ніж один раз на рік.

У господарствах, які реалізують сперму, за допомогою серологічних методів досліджують усіх кнурів один раз на рік. За результатами серологічних досліджень усі тварини повинні бути негативними. Не дозволяється реалізація сперми із господарств, де виявлені серопозитивні тварини.

Необхідно постійно вести боротьбу з гризунами на території господарства. Не допускається присутність бродячих собак та кішок на території господарства.

Не допускається згодовування в непровареному вигляді свиням, хутровим звірам, собакам та кішкам м'яса й субпродуктів, що отримані від вимушено забитих тварин, а також непроварених відходів боєнь, їдалень та кухонь. Хутровим звірам, крім зазначеного, не варто згодовувати непроварені субпродукти, отримані від забою свиней.

Для запобігання розповсюдженню інфекції й викорінення хвороби Ауескі фахівці державної ветеринарної медицини здійснюють епізоотологічний моніторинг щодо хвороби Ауескі, і в цьому разі проводять: – облік неблагополучних, колишніх неблагополучних і загрозливих щодо хвороби Ауескі господарств за останні 3 роки; – контроль за проведенням оздоровчих заходів у неблагополучних і загрозливих щодо хвороби Ауескі господарствах і за відповідним блокуванням їхніх зв'язків із неблагополучними господарствами; – контроль пересування свиней на відповідній території, виконання карантинних заходів та

досліджень на наявність латентних форм хвороби Ауескі; – здійснення заходів із забезпечення регіональних потреб у профілактичних і діагностичних препаратах щодо хвороби Ауескі, засобах для дезінфекції та дератизації; – здійснення заходів із забезпечення санітарного забою і відповідного санітарного стану на м'ясопереробних, комбікормових підприємствах (підприємствах (об'єднаннях) з плеємної справи у тваринництві) на відповідних територіях; – контроль за епізоотичною ситуацією щодо хвороби Ауескі на відповідних територіях.

Для контролю за епізоотичною ситуацією щодо хвороби Ауескі в благополучних господарствах вибірково досліджують сироватки крові від кнурів, основних та ремонтних свиноматок у кількості 15 % поголів'я або 25 проб (залежно від того, що більше). Дослідження проводять щороку три рази (з інтервалами в 4 місяці). У господарствах, у яких тварини утримуються лише для відгодівлі, дослідження проводяться перед забоем. Залежно від кількості тварин – менше або 25 голів тварин – досліджуються всі тварини, 25–100 голів – досліджуються 25 голів, 100 або більше голів – досліджуються 30 голів.

У разі виявлення інфікованих свиней (серопозитивних) господарство вважають неблагополучним і проводять у ньому заходи регламентовані Інструкцією.

**Заходи в разі підозри на хворобу Ауескі.** У разі виявлення у тварин ознак, що зумовлюють підозру на хворобу Ауескі, керівники господарств, власники тварин повинні терміново повідомити лікаря ветеринарної медицини й до його прибуття провести такі заходи: – ізолювати захворілих тварин у разі захворювання поросят-молочників; – ізолювати все гніздо разом із маткою, а в разі захворювання відлучених поросят – увесь гурт; – провести механічне очищення та дезінфекцію станків, де перебували захворілі тварини, а також дезінфекцію дезінфекційними засобами, дозволеними для застосування в Україні; – не допускати сторонніх осіб на територію та в приміщення неблагополучної ферми, призупинити господарські контакти цієї ферми з іншими фермами. У випадку загибелі тварин їхні трупи зберігати на холоді в закритому ящику до прибуття лікаря ветеринарної медицини.

Лікар ветеринарної медицини, отримавши повідомлення про захворювання тварин, зобов'язаний: – встановити попередній діагноз і для його уточнення надіслати патологічний матеріал у лабораторію ветеринарної медицини; – з'ясувати причини виникнення захворювання, джерела і шляхи занесення інфекції, уточнити епізоотичний стан господарства та організувати заходи для запобігання розповсюдженню хвороби, повідомити про виникнення захворювання головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста).

**Заходи щодо ліквідації хвороби Ауескі в неблагополучних господарствах.** У разі підозри виявлення захворювання тварин на хворобу Ауескі відповідний головний державний інспектор ветеринарної медицини



видає розпорядження про запровадження карантинних обмежень терміном до 72 годин. У разі встановлення в господарстві хвороби Ауескі місцева державна надзвичайна протиепізоотична комісія приймає рішення про запровадження карантину.

За умовами карантинних обмежень за хвороби Ауескі забороняється: – введення і ввезення в неблагополучний пункт, виведення та вивезення з нього тварин; – переведення (перегрупування) тварин всередині неблагополучної ферми, а також випасання, напування та утримання хворих тварин разом зі здоровими; – вивезення з господарства шкіри, овчини, шкурок без попереднього їхнього знезараження, а також концентрованих, соковитих кормів і об'ємного фуражу (сіно, солома), що заготовлені та зберігаються на території неблагополучних господарств (ці корми використовують на місці); входити в приміщення, де утримуються хворі та підозрілі на захворювання тварини, особам, що не мають відношення до утримання цих тварин; зважування та проведення татуювання тварин.

У неблагополучному щодо хвороби Ауескі господарстві виконують такі заходи: – проводять клінічний огляд усього поголів'я тварин із вибірковою їхньою термометрією; – хворих тварин із характерними клінічними ознаками забивають і утилізують, а всіх клінічно здорових тварин щеплюють вакциною проти хвороби Ауескі. За сумісного утримання на одній території декількох видів тварин під час появи хвороби вакцинується все поголів'я, яке перебуває на неблагополучній фермі; – проводять очищення та періодичну дезінфекцію приміщення та предметів догляду. Для дезінфекції застосовують 2–3 % гарячий розчин їдкою лугою або 20 % суспензію свіжогашеного вапна, 0,25 % розчин віроциду методом спрею (волога дезінфекція) або 750 см<sup>3</sup> препарату на 4 л води на 1000 м<sup>3</sup> методом гарячого туману для заключної дезінфекції або інші деззасоби, дозволені для застосування в Україні, відповідно з настановою із їхнього застосування; – знищують гризунів у приміщеннях, а на території ферм і господарства – бродячих собак і кішок; – щоденно вивозять гній і підстилку з приміщень у гноєсховище для біотермічного знезараження. Гнойову рідину знешкоджують хлорним вапном, яке вносять у гнойові ями з розрахунку 12 кг на 1 м<sup>3</sup> рідини; – м'ясо вимушено забитих тварин використовують із дотриманням вимог, що передбачені Правилами передзабійного ветеринарного огляду тварин і ветеринарно-санітарної експертизи м'яса та м'ясних продуктів; – групи тварин спалюють або піддають утилізації.

Карантинні обмеження з неблагополучного щодо хвороби Ауескі свинарського господарства відповідно Інструкції місцева державна надзвичайна протиепізоотична комісія переглядає через один місяць після припинення захворювання, але не раніше ніж через два тижні після ревакцинації усього поголів'я й організації ізолюваного утри-

мання для відгодівлі та забою всіх тварин, що контактували з тваринами, які хворіли, а також після попереднього проведення ремонту приміщень і комплексу ветеринарно-санітарних і профілактичних заходів. Таке господарство (зона) набуває статусу неблагополучного з низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції.

**Заходи щодо викорінення хвороби Ауескі в неблагополучних господарствах із низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції.** Усіх клінічно здорових тварин щеплюють вакциною проти хвороби Ауескі та виконують комплекс ветеринарно-санітарних заходів. Забороняється переміщення свиней (крім вивезення на забій) із неблагополучних господарств із низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції. Тільки племінні неблагополучні господарства з низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції можуть постачати *gE*-негативних щеплених живих свиней у товарні господарства з аналогічним статусом з обов'язковою вакцинацією поголів'я. Якщо в неблагополучному господарстві з низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції виявляють порушення схеми вакцинації та невиконання ветеринарно-санітарних заходів, рішенням головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста) його статус змінюється на неблагополучний, місцева державна надзвичайна проти-епізоотична комісія переглядає карантинні обмеження і проводять заходи відповідно до положень Інструкції.

У неблагополучних господарствах із низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції регулярно проводять клінічне обстеження тварин. Для виявлення інфікованих тварин у таких господарствах проводять вибіркові дослідження з різних груп тварин (до 20 %). Якщо інфіковані тварини виявлені, то проводять заходи відповідно до положень Інструкції.

Неблагополучне господарство з низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції може бути оздоровленим без вакцинації методом здачі на забій усього наявного поголів'я й комплектування стада новим здоровим поголів'ям або після проведення дослідження усього наявного поголів'я та здачі на забій всіх інфікованих тварин, виконання комплексу всіх ветеринарно-санітарних та організаційно-господарських заходів та триразового з інтервалом у 4 місяці підтвердження благополуччя серологічним лабораторним методом, коли в стаді відсутні інфіковані тварини.

Карантин із неблагополучного господарства з низьким рівнем ризику винесення збудника інфекції знімають за рішенням місцевої державної надзвичайної проти-епізоотичної комісії після виконання комплексу всіх ветеринарно-санітарних та організаційно-господарських заходів відповідно до попередніх положень зазначених в Інструкції та триразового з інтервалом у 4 місяці підтвердження благополуччя серологічним лабораторним методом, коли в стаді відсутні інфіковані тварини.

Заходи щодо оздоровлення господарств великої та дрібної рогатої худоби. У неблагополучних щодо хвороби Ауескі господарствах великої та дрібної рогатої худоби проводять відповідні протиепізоотичні заходи. Велику рогату худобу й овець вакцинують проти хвороби Ауескі в тому випадку, якщо ці тварини утримуються в одному приміщенні зі свиньми, серед яких встановлена хвороба Ауескі. У разі ізольованого утримання великої рогатої худоби й овець їхнє щеплення проводять за таких умов: – якщо в господарстві встановлена хвороба Ауескі великої рогатої худоби, то щепленою має бути тільки велика рогата худоба; – якщо виявлено захворювання овець, то вакцинують тільки овець; – якщо велика рогата худоба та вівці розміщені безпосередньо біля свинарника, у якому було виявлено захворювання на хворобу Ауескі свиней, необхідно також вакцинувати цих тварин проти хвороби Ауескі. Для щеплення використовують тільки інактивовану вакцину. Молоко від клінічно хворих та підозрілих на захворювання корів знезаражують кип'ятінням та знищують. Карантин із неблагополучного щодо хвороби Ауескі господарства великої рогатої худоби або овець знімають за рішенням місцевої державної надзвичайної протиепізоотичної комісії через один місяць після останнього випадку захворювання та проведення комплексу ветеринарно-санітарних заходів.

Заходи щодо оздоровлення звірівницьких господарств та собак. У звірівницьких господарствах проводять протиепізоотичні заходи для ліквідації захворювання: – негайно вилучають із раціону м'ясні корми, які є підозрілими щодо наявності вірусу хвороби Ауескі, та замінюють їх іншими або використовують корм після проварювання; – умовно здорових звірів щеплюють інактивованою вакциною проти хвороби Ауескі; – шкурки від вимушено забитих та загиблих хутрових звірів знезаражують шляхом сушки протягом 40 год. за температури 30–35 °С, після чого їх витримують протягом 10 днів за температури 18–20 °С. Після проведення знезараження шкурки від вимушено забитих та загиблих хутрових звірів використовують без обмежень. Якщо загибель хутрових звірів від хвороби Ауескі настала в літній період і шкурки не мають цінності, труп знищують, не знімаючи шкурки. Карантин із неблагополучного щодо хвороби Ауескі звірівницького господарства знімають за рішенням місцевої державної надзвичайної протиепізоотичної комісії через 15 днів після припинення захворювання, вилучення тварин, що перехворіли, проведення санітарного ремонту приміщень і повного комплексу ветеринарно-санітарних та спеціальних заходів.

## ХВОРОБА БОРНА

Хвороба Борна (лат.: *Morbus Borna*) – повільна інфекційна хвороба переважно коней і овець, що супроводжується енцефалопатією з явищами негнійного менінгіту та паненцефаліту й характеризується високою смертністю (80–95 %).

**Історична довідка.** Першопочатково вірус ідентифікований у овець і коней (Dauphin G. et al., 2002) у Європі, з того часу було доведено, що він виявляється в широкого кола теплокровних тварин, включно із птахами, великою рогатою худобою, приматами (Kamhieh S., Flower R.L., 2006). Збудник було виявлено у тварин у Європі, Азії, Африці й Північній Америці. Назва вірусу й захворювання походять від міста Борн у Саксонії (поблизу Лейпцигу, Німеччина), де в 1885 році зафіксовано епізоотичний спалах захворювання в коней (Rott R., Becht H., 1995). У 20–30-х рр. минулого століття W. Zwick адаптував вірус до організму кролів, що згодом дозволило розробити вакцину, яка виготовлялась із суспензії мозку останніх.

Хвороба реєструвалась у Німеччині, Франції, Швеції, Швейцарії, Румунії, Албанії, Лівії, Єгипті, Ізраїлі, Японії, Ірані, Тайвані, Таїланді, США та інших країнах. Антитіла до вірусу виявляють у пацієнтів психіатричних клінік із симптомами депресивного психозу. Уперше антитіла до борнавірусів у людини були виявлені в середині 1980-х рр. З того часу були отримані неоднозначні результати щодо зв'язку між вірусом і клінічними захворюванням. Антитіла до борнавірусів, вказують на попередню інфекцію, а антиген виявляється в крові людей-донорів. У коней антитіла виявляють незалежно від початку в них клінічних симптомів захворювання, що свідчить про безсимптомне вірусоносійство (персистування вірусу) і формування латентних інфекцій.

Нині накопичена інформація про незвичні особливості *BDV*-індукованої хвороби в експериментальних тварин, наприклад, щурів, мишей та землерийок. У цих тварин *BDV* може спричинити поведінкові захворювання (наприклад, тривожність, агресію, когнітивні дефекти та гіперактивність) без очевидних фізіологічних ознак вірусного енцефаліту (наприклад, гарячки, неврологічних ознак, і зниження рівня свідомості) (Kathryn M. Carbone, 2001).

У колишньому СРСР захворювання коней, що за клінічними ознаками нагадувало хворобу Борна реєстрували у 20–40-х рр. минулого століття переважно на Середньому Уралі, Поволжі, Україні. У коней переважали симптоми ураження ЦНС (енцефаломієліти). Вірус вдалося виділити після зараження вірусомісним матеріалом (суспензія мозку) котів, кролів, мишей (Юров К. П. и соавт., 2005).

**Характеристика збудника.** Збудник захворювання – Вірус хвороби Борна, борнавірус (*Borna disease virus (BDV)*) – типовий пред-

ставник родини *Bornaviridae* роду *Orthobornavirus*, що належить до порядку *Mononegavirales* (Kaliniina, 2014).

За даними Міжнародного комітету з таксономії вірусів (ICTV), до родини *Bornaviridae* належить один рід, у якому 7 основних видів борнавірусів: – *Elapid 1 bornavirus* (змійний борнавірус, вірус уражає представників родини Аспідові (*Elapidae*)); – *Mammalian 1 bornavirus* (типовий представник, уражає представників класу Ссавці (*Mammalia*), (основний збудник хвороби Борна); – *Passeriform 1 bornavirus* (пташиний борнавірус, уражає різних представників ряду Горобцеподібні (*Passeriformes*)); – *Passeriform 2 bornavirus* (пташиний борнавірус, уражає різних представників ряду Горобцеподібні (*Passeriformes*)); – *Psittaciform 1 bornavirus* (пташиний борнавірус, уражає різних представників ряду Папугоподібні (*Psittaciformes*)); – *Psittaciform 2 bornavirus* (пташиний борнавірус, уражає різних представників ряду Папугоподібні (*Psittaciformes*)); – *Waterbird 1 bornavirus* (пташиний борнавірус, уражає різні види водоплавних птахів) (Kuhn et al., 2015; Afonso et al., 2016).

Віріони цього збудника мають сферичну форму, розміром до 130 нм діаметром, спірального типу симетрії. Генетичний матеріал вірусу представлений односпіральною лінійною РНК, вона несегментована, з негативною полярністю. Геном має певну подібність до геному іншого представника порядку – родини *Rabdoviridae*. Транскрипція та реплікація борнавірусів відбувається винятково в ядрі зараженої клітини, що відрізняє його від більшості інших РНК-вмісних вірусів та свідчить про досить давнє походження. У процесі реплікації вірус вмонтовує ДНК копії свого геному в ДНК клітини господаря, які під час мітотичного поділу передаються дочірнім клітинам (Matsumoto et al., 2012). Це, можливо, сприяє формуванню повільно прогресуючої або хронічної інфекції. Проникають борнавіруси в клітину господаря шляхом рецепторно опосередкованого ендоцитозу, а залишають інфіковану клітину шляхом брунькування через цитоплазматичну мембрану в сусідню клітину. Вірус здатний поширюватися міжклітинними зв'язками. Водночас, у цьому разі, віруси не проявляють цитопатичного ефекту та не порушують нормального функціонування клітин. Антигенні властивості борнавірусів представлені кількома детермінантами (білками), які кодуються в РНК. Це розчинний антиген (S-антиген), який містить нуклеопротеїн N (p40), фосфопротеїн P (p24), мембранний глікопротеїн M (gp18), мембранний глікопротеїн G (gp94), полімераза L (p190) та X-протеїн (p10), функції якого ще не з'ясовані. Серед зазначених білків найбільше значення в діагностиці захворювань, спричинених борнавірусами, мають p40 та p24 (de la Torre, 1994; Ikuta et al., 2002; Bode and Ludwig, 2003).

У лабораторних умовах вірус вдається культивувати в культурах клітин ембріонального походження (тканина нирок або ЦНС ембріона людини, гліальні клітини кроля), а також *Vero*, *MDCK*, гліоми щурів. Вірус

можна культивувати на курячих ембріонах (КЕ) і в культурах клітин нирок ягняти. Накопичення вірусу в КЕ контролюють у РІФ. ЦПД у культурі клітин проявляється від 10 днів до 5 тижнів у вигляді прискореного росту (проліферації) і формування вогнищ збільшених клітин із вакуолізацією ядер, нечисельних багатоядерних гігантських клітин і типових для хвороби Борна еозинофільних внутрішньоядерних тілець-включень.

В організмі тварин і, можливо, людини ці детермінанти спричиняють відповідну імунну відповідь, а антитіла до борнавірусів залежать від виду ураженого організму та проявляють перехресну реактивність. У заражених тварин виявляють комплементозв'язувальні та преципітувальні антитіла.

Вірус руйнується за 70 °С протягом 10 хв., кип'ятіння вбиває його за 1 хв. Стійкий до дії лугів і висушування. У ліофілізованому стані за мінусових температур зберігається роками. Фенол і їдкий натр вбивають вірус лише в дуже високій концентрації й за тривалого впливу, тому вони не можуть використовуватись як дезінфектанти. Вірус чутливий до дії ефіру, хлороформу, формаліну, ультрафіолетових променів. Хлоровмісні окиснювачі інактивують вірус за декілька хвилин (Planz et al., 1999).

**Епізоотологічні відомості.** Вірус хвороби Борна (ВХБ) розповсюджений в усьому світі, вражає переважно диких і домашніх тварин – коней, ослів, лошаків, велику рогату худобу, овець, оленів, лам, кролів, собак, левів, котів, мавп, лисиць, снотів, диких зоопаркових тварин і, навіть, страусів (Kinnunen et al., 2013; Lutz et al., 2015; Kuhn et al., 2015; Bourg et al., 2016). За природних умов захворювання встановлене також у великої рогатої худоби та кішок (Caplazi et al., 1994; Lundgren et al., 1995; Lutz et al., 2015). В останніх спостерігається явище спонтанного негнійного енцефаломієліту, порушення ходи («хитка хвороба»), зміни в поведінці, втрата нюху. У цьому разі ризик заразитися від котів у сільській місцевості набагато вищий, ніж у міській. Це, очевидно, пов'язано зі значною кількістю різноманітних дрібних гризунів. Крім того, дослідники як можливий чинник поширення та передачі борнавірусів у цьому разі розглядають кліщів, які паразитують на землерийках та інших комахоїдних. Основні прояви хвороби Борна у великої рогатої худоби – тяжкий прогресуючий розлад ЦНС із виявленням вірусу в нейронах головного мозку тварин та високим титром антитіл у сироватці крові. Як вказують самі автори, це був саме випадок природного інфікування тварин (Caplazi et al., 1994). В експериментальних умовах до вірусу також чутливі різні види тварин: від птахів до гризунів та приматів (Stitz et al., 1980; Dittrich et al., 1989; Berg et al., 2001). Серед можливих представників диких птахів як природний резервуар автори вказують на диких качок або крижнів (*Anas platyrhynchos*) і галок (*Corvus monedula*).

У природі різні птахи (горобці, папуги, чайки, голуби, водоплавні птахи) – природні резервуари, вони й самі можуть уражатися пташини-

ми видами борнавірусів (*Passeriform, Psittaciform i Waterbird bornavirus*) із розвитком енцефаломієліту (Staehele et al., 2010). Крім ураження ЦНС (лімфоцитарний енцефаліт) у птахів, зокрема, з ряду Папугоподібні, може спостерігатися ураження шлунково-кишкового тракту, порушення травлення, і, як наслідок, виснаження, втрата апетиту та маси тіла, часто з летальними наслідками. Крім того, незаконна торгівля різними видами цих птахів спричинює неконтрольоване поширення інфекції серед інших видів, у тому числі домашньої птиці (Berg et al., 2001). Серед представників ряду Папугоподібні встановлено можливість вертикальної передачі борнавірусів від заражених батьків до потомства (Kerski et al., 2012). Це підтверджено виявленням РНК пташиного борнавірусу в головному мозку, сироватці крові та пір'ї як у батьків, так і в потомства. Недавні дослідження також показали здатність вірусу хвороби Борна циркулювати серед представників рукокрилих та комахоїдних – кажанів і білочеревих білозубок (Dacheux et al., 2014; Dürrwald, 2014). Оскільки кажани – природний резервуар багатьох вірусних інфекцій, вони часто перебувають у тісному контакті з людиною. Дослідження популяцій комахоїдних кажанів у Франції показало наявність у їхньому організмі представників багатьох родин вірусів, у тому числі й борнавірусів. Тому дослідники зробили висновок про значну роль цих тварин у поширенні зоонозних вірусних інфекцій. Водночас, білочереві білозубки виявилися одним із потенційних резервуарів борнавірусів в ендемічних регіонах Центральної Європи (Швейцарія, Німеччина). У відібраних для дослідження тварин із високою вірогідністю підтверджено наявність ВХБ і його багаторічну циркуляцію серед цих тварин.

Також чутливі до борнавірусів гризуни, зокрема, миші, які заражаються цим вірусом і, можливо, передають інфекцію як одне одному, так і спадково (Okamoto et al., 2003). Останнє доведено експериментально за внутрішньочеревного зараження вагітних мишей штамом вірусу хвороби Борна.

Отже, вірус хвороби Борна вражає переважно ссавців, але може заразити птахів і, навіть, рептилій (*Aspid bornavirus*). Встановлено, що Борнавіруси мають широке коло природних господарів (різні види парнокопитних, вівці, велика рогата худоба, кролі, олені, ламы, альпаки, кішки, бегемоти, лівнівці, мавпи, коні, коти, собаки, піщанки, кажани, страуси та інші види птахів), особливо небезпечні в такому разі домашні тварини, що становлять потенційну загрозу здоров'ю людини (зоонозний потенціал). Є численні дослідження ролі вірусу хвороби Борна в таких патологіях людини, як шизофренія, депресія, тривалий синдром втоми, розсіяний склероз тощо. І хоча ці дані щодо людини нині є доволі суперечливими, аналіз літератури наочно показує важливу роль вірусу хвороби Борна в різних психічних та поведінкових змінах у тварин, як диких, так і домашніх. З одного боку, є чіткі дані про наявність РНК вірусу хвороби Борна та антитіл до нього в пацієнтів у разі психоневротичних змін.



З іншого боку, немає чіткого контролю зараженості вірусом у людини та передачі збудника від тварин до людини і від людини до людини. Ці питання потребують подальших всебічних досліджень (Mikheev A.O., 2017).

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини. Сприйнятливі також гризуни, які в міжепізоотичний період можуть бути резервуаром збудника інфекції. Здебільшого хворобу реєструють у зимово-весняний і весняно-літній періоди, спостерігають періодичність спалахів. З організму хворих тварин вірус виділяється ще до появи симптомів захворювання з носовими витоками, сечею, молоком.

Як основні та можливі шляхи передачі вірусу автори вказують здебільшого на аерогенний, контактний (особливо через різноманітні ушкодження шкірних покривів), аліментарний (через екскременти), трансплацентарний (вертикальний) (Carbone, 2001; Okamoto et al., 2003; Kerski et al., 2012). Не доведено залишається можливість прямої передачі цих вірусів від тварин до людини під час догляду, полювання, виховання на фермах чи утримання вдома.

До організму сприйнятливої тварини вірус потрапляє через органи травлення та дихання. У коней можлива трансплацентарна передача. Чинниками передачі вірусу є фекалії та сеча тварин, ґрунт, вода, корми.

У спеціальній літературі є повідомлення про спонтанний спалах цієї хвороби в кролів у лабораторії. За експериментального зараження чутливі кролі, морські свинки, хом'яки, щури, білі миші, кури, мавпи. Однак як лабораторна модель найбільш зручні й чутливі кролі, особливо кроленята-сисуні в разі інтрацеребрального їх зараження. Інкубаційний період у них триває 3–8 тижнів, а клінічна стадія хвороби триває 8–14 діб. У них спостерігають пригнічення, сонливість, втрату маси тіла, слинотечу, порушення зору, парези й паралічі вух, кінцівок, порушення координації руху у вигляді похитування, руху по колу й загибель.

В організмі хворих коней вірус персистує до 20 і більше місяців. З мозку за вірусоносійства може потрапляти в носові шляхи й у такий спосіб виділятися з організму. Отже, у багатьох тварин спостерігається типова повільна інфекція з персистуванням вірусу. Стрессова ситуація або незадовільні умови утримання можуть призвести до активізації збудника, його реплікації й активного виділення з організму. У стадах, де були діагностовані спорадичні випадки захворювання, у більш як 70 % тварин виявляли антитіла і специфічний антиген (Lange H. et al., 1987; Bahmani M.K. et al., 1996).

Нині в спеціальній літературі переважно повідомляється про спорадичні випадки цього захворювання. Пік захворюваності зазначають навесні й на початку літа. Періодичність спалахів – 2–3 роки.

**Патогенез.** Вірус хвороби Борна має високу тропність до клітин нервової системи (Kinnunen et al., 2013). Природними господарями борнавірусів вважаються коні та вівці, у яких ці віруси спричиняють чіткі

неврологічні ураження – енцефаліти, енцефаломієліти, що часто закінчуються загибеллю тварин (Richt et al., 1997; Ludwig and Bode, 2000; Tizard et al., 2016). Окрім коней і овець вірус здатний інфікувати досить широкий спектр інших теплокровних тварин, має специфічний цикл реплікації, що спричиняє порушення сигнальних шляхів у ЦНС із виникненням невропатії й ураження лімбічної системи (Bonnaud et al., 2015; Liu et al., 2015; Lennartz et al., 2016).

Залежно від віку та виду господаря, іноді статі та часу зараження, а також особливостей імунної системи хвороба Борна може перебігати як безсимптомно, як типова повільна інфекція, (Lundgren et al., 1993; Richt and Rott, 2001), так і зумовлювати широкий спектр поведінкових розладів (Staheli et al., 2000; de la Torre, 2002; Hornig et al., 2003). Із того часу, як було встановлено, що ВХБ спричиняє ураження ЦНС у багатьох видів хребетних, він став моделлю для вивчення персистування вірусу в ЦНС, оскільки його одноланцюгова РНК реплікується в ядрі клітин-мішеней (Feschotte, 2010; Horie et al., 2010). Борнавіруси здатні вражати безпосередньо нейрони, астроцити, клітини глії, а також, крім клітин ЦНС, збудник може бути виявлений у клітинах периферійної нервової системи, крові, вилючкової залози та кісткового мозку (Carbone, 2001). Він здатен вмонтовувати свій генетичний матеріал у геном господаря та змінювати його. Це також призводить до тяжких, часто смертельних, енцефалітів у чутливих видів тварин, може спричинювати стійке захворювання неврологічного характеру, пов'язане з різними поведінковими змінами, а також ретинітами та сліпотою (Tizard et al., 2016; Wensman et al., 2016; Bode and Ludwig, 2003; Brnic et al., 2011).

Експериментальна інфекція щурів, як було продемонстровано, призводить до погіршення засвоюваності досвіду і зміни соціальної поведінки. Вірус розповсюджується переважно в лімбічній системі головного мозку, включно з гіпокампом і енторінальною корою. Ці ділянки мозку вважаються важливими для емоцій.

Отже, проникнувши в організм, вірус нейрогенним і лімфогенним шляхами досягає головного мозку й розмножується в нервових клітинах. Патологічний процес розвивається в головному і спинному мозку, у нервових волокнах і сплетіннях. Розмножуючись протягом тривалого часу (до 20 місяців), збудник персистує в організмі тварини, спричинюючи тяжкі запальні й некродистрофічні зміни в головному і спинному мозку. У механізмі цих змін не виключається також участь імунопатологічних реакцій. Нині доведено, що менінгіт та енцефаломієліт, які виникають є імунопосередкованими. Виникають нервові синдроми. Ураження вегетативної нервової системи призводить до функціональних порушень роботи шлунково-кишкового тракту, настає зневоднення, виснаження й загибель тварин. Вірус, імовірно, з мозку розповсюджується нервовими шляхами у порожнину носа, багату нервовими

закінченнями. Віремія в коней не спостерігається. Є повідомлення про можливе персистування вірусу в організмі протягом 1–2 років. Окремі автори не відкидають зажиттєвого персистування (латентна інфекція).

Так, у мозку вбитої жеребної кобили з парезом, атаксією, зниженим апетитом і гарячкою виявили численні ураження нейронів, їхню дегенерацію й некрози з крововиливами. Мозок плоду був нормальним. Однак і в плода, і в матері в мозку виявлено РНК вірусу хвороби Борна з однаковою ступінчатою структурою (у другій відкритій рамці зчитування). Отже, було доведено трансплацентарну передачу цього вірусу.

Лише в 1996 році американські медики довели, що хвороба Борна вражає і людей. Люди уражені цим збудником депресійні, мають проблеми з пам'яттю, а також у них виникають порушення сприйняття зовнішнього світу. Вірус хвороби Борна, по-своєму, унікальний – його РНК-последовність вражає тільки нейрони головного мозку, створюючи перманентне вогнище інфекції в головному мозку носія.

Генетики довели, що в сім'ях людей, уражених вірусом Борна, виявляється великий відсоток хворих на шизофренію та інші психічні розлади. Нові дослідження дозволили встановити, що небезпечне захворювання залишає свій слід у геномі людини (впровадження елементів вірусу в хромосоми), що призводить до наступних мутацій нервової клітини і провокує появу психічних відхилень у наступних поколіннях (Kurke A. et al., 2019). Американські (Feschotte C.E., 2010) і японські вчені (Honda T., Tomonaga K., 2013) вказують, що біля 8 % людського генетичного матеріалу походить від вірусів, а не від наших пращурів. Їх дослідження довели, що в геномі людей і інших ссавців міститься ДНК, яка з'явилась унаслідок вставки борнавірусу (реплікація і транскрипція відбуваються всередині ядра), а звідси така ДНК, передана вірусами, може бути причиною мутацій і психіатричних розладів на кшталт шизофренії й афективних розладів. Асиміляція вірусних последовностей у геномі господаря має назву ендогенізація. Це відбувається коли вірусна ДНК вбудовується в хромосоми репродуктивних клітин і послідовно передається від батьків до дітей. Раніше єдиними вірусами, здатними створювати ендогенні копії себе в хребетних, вважалися ретровіруси. Але дослідникам вдалося виявити численну ендогенізацію борнавірусу в ссавців у процесі еволюції. Унікальність цього збудника в тому, що він інфікує лише нейрони, створюючи стійку інфекцію в мозку носія, а весь його життєвий цикл, як уже зазначалось, відбувається в ядрах заражених клітин. Саме цей тісний зв'язок *BDV* з ядрами клітин заставив вчених уважно дослідити чи не залишили борнавіруси слідів минулих інфекцій у вигляді ендогенних елементів. Було проведено пошук за 234 відомими еукаріотичними геномами (які були повністю секвенованими) на предмет последовностей подібних до *BDV*. Вченим вдалося виявити значну кількість ендогенних *N*-елементів подібних із Борна

(EBLN) у більшості ссавців. Результати таких досліджень дають можливість висунення гіпотези (хоча й із певними прогиріччями), зв'язку BDV-інфекції із шизофренією й афективними розладами. Водночас вчених хвилює ще одне питання, пов'язане з вірусними розумовими захворюваннями. Наприкінці ХХ століття було висунуто припущення, що ослаблення розумових здібностей супроводжується порушенням імунітету, а це відкриває шлях іншим вірусам і лавиноподібно уражує організм. Підтвердження руйнівних властивостей вбудованих у ДНК-послідовностей вірусу може підтвердити правоту цієї теорії американського професора неврології Іена Ліпкіна.

**Клінічні ознаки й перебіг.** Інкубаційний період досить тривалий, тягнеться тижнями і, навіть, місяцями (2–3 міс). За експериментального зараження він становить 3–7 тижнів. Хвороба проявляється іноді вираженими симптомами, іноді перебігає латентно. У коней має місце загальна слабкість, нервові розлади. Збудження змінюється пригніченням, сонливістю, апатичністю. Іноді спостерігають значну слинотечу, гіперемію видимих слизових оболонок. Тварини швидко втомлюються на роботі. Потім настає анорексія, пронос, який змінюється запором, спостерігаються коліки, приступи збудження, які супроводжуються підвищенням чутливості шкіри і спини, слабкістю заду, порушенням зору, неприродним положенням вух. Збудження змінюється сонливістю, тварини стоять у неприродних позах: опускають голову, впираються мордою в годівницю, схрещують ноги, у разі руху наштовхуються на перепони. Далі спостерігають пітливість, скрегіт зубами, постійне жування, часте позіхання, судоми, фібрилярне посмикування м'язів, паралічі губ, язика, кінцівок, хвоста, сечового міхура, прямої кишки.

Клінічна стадія хвороби триває 10–15 діб, рідше 3–6 тижнів, і закінчується летально. Іноді настає самовидужування. Здебільшого це відбувається тоді, коли в коней не розвивається повного симптомокомплексу клінічних ознак. У таких коней виникають різні ускладнення: водянка мозку, парези, сліпота, порушення роботи серця.

Клінічний прояв хвороби в овець більш різнобічний, ніж у коней. Тварини не підпорядковуються законам стада, відстають під час випасання, стають апатичними, перестають приймати корм, у них підвищується чутливість, особливо в поперековій частині спини, виникають атаксії, тварина упираються головою в годівницю або стіну. Потім настає значне порушення зору й нервової системи. На початкових стадіях захворювання хвороба може, навіть, нагадувати скрепі, лістеріоз або деякі паразитарні хвороби із симптомами ураження ЦНС. Захворювання в середньому триває до 4 діб, але може тривати до 20 днів і закінчується в переважній більшості випадків загибеллю. За серологічного або молекулярно-генетичного дослідження в таких стадах можуть виявляти до 20–50 % вірусоносіїв (Hagiwara K. et al., 1997).

Клінічна картина захворювання у великої рогатої худоби дещо нагадує прояв губчастоподібної енцефалопатії. Хвороба завжди закінчується летально. Під час серологічного й молекулярно-генетичного дослідження можуть виявляти до 50 % тварин-носіїв вірусу в стаді (Ludwig H., Rott R., неопубліковані відомості; Nagiwa K. et al., 1997).

Про хворобу Борна в котів було повідомлено в 1974 році, як про захворювання невідомої етіології. Хворі тварини демонстрували помітні приголомшливі рухи. Згодом хвороба була названа приголомшливою хворобою – «*stunning disease*» (англ.). У хворих тварин виявляли також атаксію й паралічі, переважно задніх кінцівок. Коти нявчали більше, ніж зазвичай, були тривожними й депресивними, переставали їсти, у них проявлялися гіперестезія та гіперчутливість до світла й шуму, спостерігали дивовижні погляди. Ці коти здебільшого гинули протягом одного-чотирьох тижнів або їх піддавали евтаназії у важкій стадії неврологічного захворювання (Kronevi T. et al, 1974). Сучасні повідомлення німецьких (Hubner J., 1999), і австралійських (Arunagiri S. et al., 1999) дослідників доводять, що носійство вірусу здоровими тваринами становить у межах 7–13 %. Молекулярно-генетичні дослідження із застосуванням ПЛР довели, що коти є природними господарями цього вірусу й можливе інфікування людей має розглядатись як потенційна небезпека (Durrwald R., Ludwig H., 1997).

Діагноз на хворобу Борна в собак підтверджено в 1994 році методом ПЛР у Швеції. Ця тварина проявляла неврологічні симптоми й поводити себе надзвичайно агресивно (піддана евтаназії). Клінічні ознаки в собак за цього захворювання навіть дещо нагадують сказ. Рівень серопозитивності в собак, які потрапляють на прийом у клініки становить 40–50 % (Bode L., Lundgren A.-L., неопубліковані відомості; Weissenbock H. et al., 1998).

У 1993 році спостерігали неврологічне захворювання *страусів* в одному з господарств Ізраїлю. У молодих птахів здебільшого реєстрували спастичні парези і прогресування хвороби, що і призводило до їхньої загибелі (Malkinson M. et al., 1993; Bode L. et al., 1996). Наявність антигену в мозку загиблої птиці й антитіл, у тих, які виглядали цілком здоровими підтвердило наявність вірусу хвороби Борна. Експериментально можна заразити й інші види птиці, проте природна інфекція була виявлена лише в страусів.

Загалом смертність становить 80–100 % у коней і 75–95 % у овець, 90–100 % у ВРХ.

За інтрацеребрального введення вірусомісного матеріалу коні починають хворіти через 4–7 тижнів. У продромальній стадії спостерігають пригнічення, позіхання, слабкість і втрату апетиту, гіперемію кон'юнктиви слизової оболонки носової й ротової порожнин. Згодом з'являються розлади травлення у вигляді діареї, яка може змінюватись запором, що супроводжується коліками; спостерігаються також симптоми ураження

верхніх дихальних шляхів. У коней виникає лякливність, знижується чутливість шкіри. На другій стадії захворювання виникають розлади функції центральної нервової системи, у результаті чого з'являється апатичність, збудження, яке змінюється сонливістю, коні похитуються, стають у неприродні пози – стоять зі скрученими ногами, опущеною головою, нашттовхуються на перепони, спостерігаються фібрилярні й фасциоларні посмикування м'язів. У прикінцевій стадії хвороби виникають паралічі язика, губ, кінцівок, прямої кишки, сечового міхура. Підвищення температури тіла до 40 °С реєструють на початку захворювання, потім вона знижується, пульс до 80–90 поштовхів на хвилину, дихання поверхневе. Тривалість хвороби 10–15 діб, нечасто 4–6 тижнів.

**Патолого-анатомічні зміни.** У разі забою хворих коней постійно виявляють інфільтрацію лімфоцитами головного і спинного мозку, гіпофізу і трійчастого ганглію. Одночасно методами імунохімії, імуноблотингу виявляють специфічні антитіла до вірусу. Однак, довести дисемінацію вірусу в організмі прямим його виділенням або гістохімічно не вдається. Патзміни за цього захворювання не є характерними. Іноді виявляють більш або менш виражену гіперемію й набряк мозкових оболонок, збільшення кількості спинномозкової рідини, яка може бути пофарбована в жовтуватий колір. У мозку виявляють численні точкові крововиливи й поодинокі вогнища енцефаломаліяції сірої речовини.

У разі геморагічної форми цього захворювання в базальній частині головного мозку спостерігаємо жовтяницю. У сірій речовині виявляють значну кількість дрібних крововиливів.

У головному і спинному мозку за гістологічних досліджень виявляють периваскулярні «муфти», які складаються з плазматичних і лімфоїдних клітин. В амонових рогах у ядрах гангліозних клітин у разі пофарбування препаратів за Манном виявляють безструктурні, округлої форми, оточені обідком включення – тільця Юста-Дегена, які мають яскраво-рожевий колір. Кількість включень коливається від 1 до 6 в одному ядрі. Тільця Бабеша-Негрі, які виявляють за сказу, відрізняються від тілець Юста-Дегена тим, що розміщені не в ядрах клітин, а в цитоплазмі й мають базофільну структуру. У нервових клітинах виражені дистрофічні зміни, набрякання, пікноз, нейронофагія, повний лізис.

**Діагностика.** Для серологічних досліджень використовують зразки крові тварин, для вірусологічних і молекулярно-генетичних досліджень беруть біоптати головного мозку як тварин, так і людини (в медицині). Крім цього, від тварин можна брати інший матеріал – пір'я та яйця птахів (Dittrich et al., 1989; Berg et al., 2001; Staeheli et al., 2010; Kerski et al., 2012), біоптати тимусу та кісткового мозку (Carbone, 2001; Bode and Ludwig, 2003), випорожнення та сечу комахоїдних кажанів (Dacheux et al., 2014), гризунів (Lutz et al., 2015), а також мазки з ротоглотки, органи загиблих тварин та інший матеріал.

У лабораторії ветеринарної медицини виявляють вірусні вклучення (тільца Іоста-Дегена) у заражених клітинах головного мозку (de la Torre et al., 1996; Ikuta et al., 2002; Staeheli et al., 2010; Matsumoto et al., 2012; Hoffmann et al., 2015), застосовують гістологічний або імуногістологічний методи (de la Torre et al., 1996; Richt et al., 1997; Dürrwald et al., 2014; Bourg et al., 2016; Wensman et al., 2016), можуть заражати культуру клітин (*Vero*, *MDCK* тощо).

Провідним і сучасним методом діагностичних досліджень є визначення наявності їхньої РНК із використанням ПЛР (de la Torre et al., 1996; Carbone, 2001; Dacheux et al., 2014; Hoffmann et al., 2015; Liu et al., 2015).

Із серологічних методів здебільшого використовують ІФА (Amsterdam et al., 1985; Rott et al., 1985, 2001; Waltrip et al., 1995; Bode et al., 1996; Carbone, 2001), імуноблотинг (Iwahashi et al., 1997; Carbone, 2001), вестерн-блот (Waltrip et al., 1995; Flower et al., 2008; Zhang et al., 2014), визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів до ВХБ (Bode and Ludwig, 2003; Donfrancesco et al., 2008; Patti et al., 2008; Scholbach and Bode, 2008; Mazaheri-Tehrani et al., 2014; Liu et al., 2015; Zaliunaite et al., 2016), *ELISA* (Carbone, 2001; Zhang et al., 2014), радіоімунний аналіз (Matsunaga et al., 2008).

Біопробу можна проводити на кролях, використовуючи внутрішньомозкове зараження.

**Диференційна діагностика.** Диференціювати хворобу Борна необхідно від інших енцефаломієлітів коней (*весуельського, японського, західного і східного американських*), сказу, лістеріозу, інфекційної анемії, правцю, отруєнь. За сказу у тварин проявляється буйство, саливація, потіння, спостерігають довільне виділення сечі й фекалій, нестримний рух уперед тощо. Після забою виявляють тільца Бабеша-Негрі, або антиген вірусу сказу в РІФ. *Лістеріоз* у кобил може проявлятися абортами й маститами. За ураження центральної нервової системи лістеріозний енцефаліт завжди гнійний (на відміну від усіх вірусних енцефалітів та енцефаломієлітів). Проводять бактеріологічне дослідження. *Інфекційна анемія* супроводжується гемолітичною анемією, значним збільшенням селезінки. *Правець* диференціюють за результатами бактеріологічного дослідження. Вірусологічними дослідженнями виключають *незаразні хвороби* головного і спинного мозку (менінгіти, травми ЦНС, сонячний і тепловий удари, пухлини головного мозку, отруєння) або підтверджують інші вірусні енцефаліти й енцефаломієліти. У великої рогатої худоби потрібно виключити *губчастоподібну енцефалопатію*. В овець, крім того, необхідно виключити *ценуроз, рисисту хворобу*, а також *скрепі і вісну-маєді*.

**Лікування** – симптоматичне, але малоефективне. Застосування специфічної сироватки й сироватки реконвалесцентів є неефективним. Внутрішньовенно можна застосовувати 40 % розчин гексаметилен-



тетраміну, антибіотики й сульфаніламідні препарати, йодисті, серцеві тощо. Хворих тварин рекомендують поміщати в тихі, напівзатемнені приміщення, забезпечуючи індивідуальний режим годівлі.

**Імунітет і механізми персистенції.** Жива вакцина проти хвороби Борна захищає тварин (коней, овець) від клінічного прояву захворювання, проте не від інфекції. Подібні дані отримані на птиці (Hameed S.S. et al., 2018).

Нещодавно проведені дослідження показали інтеграцію цього вірусу в геном хребетних тварин у процесі еволюції (Belyi et al., 2010; Horie et al., 2010; Horie et al., 2013; Gilbert et al., 2014). Ці дослідження стосувалися вивчення послідовності ДНК різних видів хребетних тварин, у тому числі приматів, на наявність у них ендемічних ретровірусів та інших елементів, які могли бути «вбудованими» в геном протягом еволюції. Крім ретровірусів у геномі багатьох видів тварин виявилися присутні також геноми інших представників родин вірусів, зокрема, порядку *Mononegavirales* (Düggwald et al., 2014; Temmam et al., 2014). Переважно це були філовіруси (зокрема, вірус Ебола) та борнавіруси (вірус хвороби Борна). Одним із можливих механізмів реалізації цих ендемічних борнавірусів може бути їхня роль у регуляції функцій клітини, її неконтрольованого розмноження (проліферації) та загибелі (апоптозу) (He et al., 2016).

**Заходи боротьби та профілактики.** Проводять заходи, які відповідають загальним ветеринарно-санітарним правилам, спрямованим на обмеження розповсюдження та ліквідацію хвороби. На територіях неблагополучних із цього захворювання імунізують коней і овець живими атенованими вакцинами. Для профілактики потрібно запобігати контактам чутливих тварин із природними вогнищами, знищувати комарів як проміжних господарів та інших гематофагів, осушувати заболочені пасовища, переорювати ґрунт на неблагополучних територіях тощо.

## ХВОРОБА НІПА

Хвороба Ніпа – емерджентне зоонозне захворювання, яке може проявлятися у вигляді повільної інфекції з персистенцією вірусу, або респіраторного синдрому й енцефаліту у свиней і людини. Летальність у людей може становити 40–75 %.

**Історична довідка.** Нові інфекційні хвороби, які реєструють протягом останніх 25–30 років, на жаль, мають зоонозний потенціал. Значна їхня частина передається кажанами. Однією з таких інфекцій є вірусне захворювання Ніпа (NiV). Збудник належить до нещодавно класифікованого роду параміксовірусів. Вірус Ніпа спричинює в людей смертельні енцефаліти. У Малайзії в 1998 р. були зареєстровані спалахи цього захворювання серед фермерів, які утримували свиней. Спочатку реєстрували спалахи в Кинтинському районі Перака, потім були зареєстровані

ні нові спалахи в трьох районах провінції Негері Сембілан, включно з *Sungai Nipah*. Спалахи захворювання тривали до лютого 1999 р. Більш пізні спалахи були пов'язані з рухом інфікованих свиней. Невідоме до того часу захворювання спричинювало легке перехворювання свиней, проте приблизно з 300 захворілих людей загинуло 100. Для зупинки спалахів захворювання забою було піддано понад 1 млн свиней (Chua, 2003; 2010). У березні 1999 р. аналогічне захворювання було зареєстроване на 11 скотобійнях Сінгапуру. Одна людина загинула. Збудника хвороби було завезено з імпортованими із Малайзії свинями (Paton et al., 1999). Розслідування цієї послідовності подій призвело до відкриття вірусу Ніпа в березні 1999 року. Збудника назвали вірусом Ніпа через перше повідомлення про виділення його від пацієнта (людини) із району Сунгай Ніпах (Wong et al., 2002). Хоча у світі офіційно хворобу реєстрували лише в 4 країнах (Малайзія, Сінгапур, Індія, Бангладеш) потенціал для розповсюдження через утягування плодкових кажанів як тварини-резервуара є надзвичайним.

**Характеристика збудника.** Збудник Ніпа (*NiV*) вірус, який має у своєму складі несеgmentовану одноланцюгову негативну РНК, належить до родини *Paramyxoviridae* підродини *Paramyxovirinae* рід *Henipavirus*, куди належать віруси Хендра й Ніпа.

Нуклеокапсид *NiV* становить 18 нм у діаметрі. Геном складається із шести генів: *N*, *P*, *M*, *F*, *G* і *L*; це білки: нуклеопротеїн (*np*), фосфопротеїн (*php*), матричний білок (*mp*), злиття (*fp*), глікопротеїн (*gp*), велика РНК-полімераза (*mnp*) (Chan et al., 2001). Передбачають що *gp* і *fp* *NiV* опосередковують впровадження вірусу в клітину й також відіграють основну роль у індукуванні нейтралізуючих антитіл. Інфікування клітини-господаря вимагає координації цих двох глікопротеїнів (Harcourt et al., 2000, 2001). Неструктурний *C*-білок регулює синтез вірусної РНК і експресію прозапальних цитокінів, тим самим координує індуковану хемокіном імунну відповідь і може мати велику вагу, як чинник вірулентності шляхом контролю за летальним результатом інфекції. *V* білок *NiV* відіграє важливу роль у регулюванні сигналізації інтерферону (*IFN*) і також відомо, що він утворює високомолекулярні комплекси в цитоплазмі й у такий спосіб інгібує в клітині-господаря функції сигналізації. Також повідомлялося, що *W*-білок *NiV* має функції придушення імунітету. *Php* є єдиним істотним продуктом гена для реплікації геному; додаткові генні продукти не потрібні для реплікації вірусів *in vitro*, але можуть відігравати роль, як чинники вірулентності *in vivo* (Lamb et al., 2005; Lamb and Parks, 2007).

Була виявлена незначна різниця між геномами Малайзійських і Бангладешських ізолятів *NiV*; перші мають 18,246 нуклеотидів, інші – 18,252. Таку відмінність дослідники пояснюють пасажуванням вірусу протягом року в людській популяції (Harcourt et al., 2005).

*NiV* антигенно тісно пов'язаний із вірусом *Hendra (HeV)*. *NiV* повністю нейтралізується антитілами до *HeV*. *NiV* має 70–78 % гомологічних нуклеотидів з *HeV* в трьох основних генах – *N*, *P* і *M* (Daniels et al., 2001).

*NiV* добре розмножується в курячих ембріонах, які розвиваються. Курячий ембріон є корисною моделлю для вивчення судинного й нейронного тропізму *NiV* (Tanimura et al., 2006). Однак, з точки зору біобезпеки, унаслідок високої патогенності збудника для його вивчення необхідна лабораторія 4 рівня біобезпеки (Lo, Rota, 2008).

Збудник добре розмножується на різних первинних і перещеплюваних лініях культур клітин ссавців. Так, дослідження з культурою *Vero* показали що в першому пасажі ЦПД наставало на 3–6 добу, після попередньої адаптації – через 24–48 год.

Експериментально вдається заразити морських свинок, хом'яків, тхорів, і нелюдиноподібних приматів (саймірі й африканські зелені мавпи). Мишей і щурів заразити вірусом не вдається (Wong et al., 2003; Torres-Velez et al., 2008; Geisbert et al., 2010; Marianneau et al., 2010).

Стійкість вірусу в навколишньому середовищі мало вивчена; за неопублікованими даними він може виживати протягом декількох днів у фруктовому соку або сечі. *NiV* легко інактивується милами, детергентами й дезінфікуючими засобами (ідентично з іншими вірусами цієї родини). Регулярне очищення та дезінфекція будь-якими якісними дезінфікуючими засобами є ефективними проти вірусу (Lam, Chua, 2002). Наприклад, гіпохлорит натрію успішно використовувався на свинофермах Малайзії (Nor et al., 2000).

**Епізоотологічні та епідеміологічні відомості.** Вірус має здатність інфікувати багатьох видів ссавців. Основний резервуарний господар цього вірусу плодовий кажан (Yob et al., 2001). Спектр патогенності *NiV* включає свиней, людей, велику рогату худобу, кіз, кішок, собак, коней. В усіх вищезазначених тварин і людей виявляють антитіла до цього вірусу (Tamin et al., 2009). Природно були інфіковані переважно свині під час перших спалахів інфекції в Малайзії, саме від них збудник передавався людям (Chua et al., 1999). Згодом було з'ясовано, що інфікуються собаки, кішки й коні, які вступають у контакт з інфікованими свинями. Експериментальну інфекцію було відтворено в котів (Middleton et al., 2002), золотистих хом'яків (Wong et al., 2003), морських свинок (Torres-Velez et al., 2008), африканських зелених мавп (*Chlorocebus aethiops*) (Geisbert et al., 2010), саймірі (*Saimiri sciureus*) (Маріанно та ін., 2010).

Після початкового повідомлення про вірусну інфекцію *Nipah* в Малайзії протягом 1998 – 1999 рр. (CDC, 1999; Chua et al., 1999), було зареєстровано один випадок у Сінгапурі в 1999 році (Paton et al., 1999), зареєстровано декілька спалахів *NiV* серед людей в Бангладеш з 2001 до 2015 року включно (Kulkarni et al., 2013; Anonym, 2015), два спалахи в Індії (Chhadha et al., 2006; Arankalle et al., 2011).

Про перебіг захворювання з типовою клінічною формою в людей повідомлено в Малайзії (1998 – 1999), Сінгапурі (1999), Індії (2001 та 2007) та Бангладеш (2001 – 2015). У Бангладеш із 2001 року повідомляється про декілька спалахів зі значною людською захворюваністю й майже 70 % смертністю. Інші країни про захворювання на своїй території не повідомляли. Смертельні випадки захворювання зареєстровані у свиней у Малайзії й один випадок передачі через інфікованих свиней ввезених із цієї країни на сінгапурську бійню. Тим не менш, кажани, які є резервуаром вірусу *NiV*, мешкають у декількох країнах прямо на захід Африки й до країн Південної Азії, Південно-Східної та Східної Азії (Kulkarni et al., 2013). Незважаючи на те, що кажани-резервуари вірусу *Hendra*, присутні у Квінсленді, *NiV* не було виявлено в Австралії (Breed et al. 2013; Anonum, 2016).

Фруктові кажани вважаються шкідниками садів. На них полюють для захисту садів, зі спортивних міркувань, використовують у їжу і для медичних цілей. Кажани це єдині ссавці, що зберегли здатність літати на сотні кілометрів і можуть налітати понад 2000 км за рік. Останнє може мати значні наслідки для поширення захворювання, оскільки вони є носіями багатьох небезпечних патогенів, включно з *NiV* (Breed et al., 2006). Вид кажанів *Pteropus* з країн Південно-Східної Азії або Південної Азії мав антитіла до *Henipavirus*. Східноафриканські кажани також показали значну серопозитивність популяції до *NiV*. Дослідження показали, що із 23 досліджених видів кажанів принаймні в 10 виявлені антитіла до *NiV*. Ці кажани широко поширені в багатьох країнах, у тому числі в Бангладеш, Китаї, Індії, Камбоджі, Таїланді, Індонезії, Папуа-Новій Гвінеї, Мадагаскарі, Гвінейській затоці, Камеруні, Нігерії та деяких країнах Західної Африки. *NiV* виділяли зі зразків сечі кажанів *P. vampyrus* і *P. hypomelanus*, а також у залишках не повністю з'їдених плодів у Малайзії (Chua et al., 2002); з організму літаючих лисиць (*P. lylei*) у Камбоджі (Reynes et al., 2005) у сечі *P. hypomelanus* і *P. lylei*, також із слини *P. lylei* в Таїланді (Wacharapluesadee et al., 2005). Від декількох видів кажанів *Pteropes*, що живуть у Південній і Південно-Східній Азії, від *P. giganteus* широко розповсюдженого в усій Індії та Бангладеш (Bates and Harrison, 1997) і, як передбачається, головно, він відповідальний за поширення інфекції *NiV* на території Індії та Бангладеш. РНК цього вірусу виявляли в гомогенаті печінки *P. giganteus* в Західній Бенгалії в Індії (Yadav et al., 2012). Аналогічно, антитіла до *NiV* виявлені в кажанів в Індії (Erstein et al., 2008), Індонезії (Sendow et al., 2013), Мадагаскарі (Lehlé et al., 2007), Китаї (Li et al., 2008) і В'єтнамі (Hasebe et al., 2012), і повідомлялося про виявлення РНК вірусу в *Eidolon Helvum* в Гані (Drexler et al., 2009).

Кажани природно не страждають від інфекції *NiV* і не хворіють після експериментального інфікування вірусом, що вказує на можливу коєволюцію *NiV* з його господарями (нині резервуарними видами) протягом багатьох століть. Вони є безсимптомними носіями, але мають потенціал для постійного виділення вірусу (з певними інтервалами) через

їхні секрети й екскрети. Дослідники також вказують на той факт, що їхні подорожі на певні відстані сприяють передачі вірусу не лише тваринам свого виду, але забезпечують і міжвидову передачу (Middleton et al., 2007; Chong et al., 2009; FAO, 2011).

Реалізація передачі *NiV* від кажанів іншим господарям відбувається за певною схемою. Кажани виділяють вірус зі слиною й сечею, останні забруднюють їжу і джерела води, які стають чинниками передачі вірусу і створюються можливості для передачі збудника іншим тваринам. Під час малайзійського спалаху інфекції в 1998 році було зроблено висновок, що фруктові кажани їдять фрукти на рослинах, частково з'їдають плоди (не повністю), рештки плодів, контаміновані слиною (яка містить вірус), і коли вони падають із дерев, споживаються свинями, що і призводить до зараження останніх. Серед свиней хвороба швидко поширюється, адже сеча, слина, виділення з глотки та дихальних шляхів інфікують інших свиней.

Під час аналізу спалахів у Малайзії було доведено, що зараження людей від свиней відбувається респіраторним шляхом (CDC, 1999; Chua et al. 2000). Дослідники також вказували на те, що коли були відсутні свині-носії інфекції, собаки не були вторинним резервуаром *NiV* і не розглядалися як джерело збудника інфекції (Mills et al., 2009). У Бангладеш люди заражались без участі свиней. Люди піднімалися на дерева й мали або безпосередній контакт із кажанами, або збирали контаміновані вірусом плоди (Hsu et al., 2004; Montgomery et al., 2008). На більшій частині Бангладеш і в сусідньому штаті Західна Бенгалія (Індія) люди збирають свіжий сік пальми. З подряпин на стовбурі в прив'язаний глиняний горщик може збиратися за ніч 1–2 літри соку. Горщики здебільшого відкриті й легко доступні для фруктових кажанів, у такий спосіб сік може забруднюватися їхньою слиною та екскрементами, які містять вірус. Під час споживання такого соку людина заражається вірусом *Nipa* (Luby et al., 2006; Yadav et al., 2012).

Поки що до кінця не з'ясовано, наскільки широко циркулює *NiV* у популяціях кажанів; однак, виявлення *NiV*, його РНК або антитіл до вірусу відбувається в багатьох країнах, де не повідомлялося про клінічні випадки в людей або тварин.

Домашні тварини інфікуються під час контактів з інфікованими свинями. Експериментальні інфекції були встановлені також у кішок після назального й перорального зараження. Горизонтальна передача не була продемонстрована між кішками, але вона є теоретично можливою. Вертикальна передача цього вірусу в котів була реалізована в умовах експерименту (Mungall et al., 2007; Anonym, 2016). Дані експериментальних досліджень на собаках не були опубліковані, проте серологічний моніторинг, проведений у Малайзії, дозволив припустити можливість поширення вірусу в собак (Middleton et al., 2002).

Люди заражаються під час прямих контактів з інфікованими свинями. Зараження може відбуватися через слизові оболонки, шкірні

покриви. Дослідники підтвердили, що випитий непастеризований сік фінікової пальми, забруднений вірусом є чинником передачі. Проте після розвитку захворювання, хвора людина може передавати вірус іншим людям шляхом прямого й непрямого контакту (Gurley et al., 2007). У хворих людей вірус *NiV* значній кількості міститься в слині, сечі, видихах із дихальних шляхів (Chua et al., 2000; Harcourt et al., 2005). Описані випадки зараження людей цим вірусом після контакту із трупами людей, які померли від *Nipah* (Sazzad et al., 2013).

**Патогенез.** Вірус використовує лейкоцити як засіб для власного поширення в організмі. Реплікація вірусу відбувається й у дендритних клітинах. Клітинний тропізм *NiV* добре корелює зі схемою експресії *Ephrin B2*. Він діє як рецептор для введення *G*-глікопротеїну *NiV* в ендотеліальні клітини, нейрони і клітини гладких м'язів, що оточують дрібні артерії й артеріоли. Після первинної реплікації вірусу в цих клітинах відбувається віремія, що призводить до системного поширення вірусу, тромбозу, судинної оклюзії, ішемії, що і призводить до тяжких уражень центральної нервової системи. Прозапальні цитокіни, такі як *TNF- $\alpha$*  і *IL-1 $\beta$*  підвищують проникність гематоенцефалітного бар'єру і сприяють індукції пошкодження нейронів, тим самим порушуючи гематоенцефалічний бар'єр, після чого неврологічні ознаки стають очевидними. Васкуліти які виникають за цього захворювання показують, що клітинами-мішенями для вірусу є судини. Сильно уражується центральна нервова система, хоча легені, нирки та інші органи також інфіковані (Wong et al., 2002; Negrete et al., 2006; Pernet, Lee, 2012; Mathieu et al., 2011).

Під час патогістологічних досліджень виявляють геморагічний або некротичний альвеоліт, легеневий набряк і аспіраційну пневмонію. Внутрішньоальвеолярні запальні клітини, іноді багатоядерні гігантські клітини також виявляються в уражених альвеолярних тканинах (Lo et al., 2010).

**Клінічні ознаки й перебіг у тварин і людей.** Інкубаційний період після інфікування *NiV* варіює від 4 до 30 днів, але може тривати й до 2 місяців. У людей під час малайзійських спалахів смертність становила біля 40 %, в Індії та Бангладеш – 70 %. Незначна частина потерпілих може мати неврологічні дисфункції протягом кількох місяців до декількох років. Гострі симптоми включали гарячку й м'язовий біль, запалення головного мозку, що призводило до дезорієнтації або коми. Виникали нудота і блювання. Нечасто проявлялися респіраторні ознаки з гострим респіраторним дистресом. Гострий енцефаліт супроводжувався сонливістю, пригніченням, комою. Були зареєстровані випадки одужання після виникнення енцефаліту, але через декілька місяців виникали повторні ураження (Goh et al., 2000; Chua et al., 2001; Wong et al., 2002; Chadha et al., 2006).

Клінічні ознаки серед свиней під час малайзійських спалахів характеризувалися респіраторним і неврологічним (енцефалітним) синдромами. Респіраторний синдром ще називали синдромом гавкаючої сви-

ні. Захворюваність серед свиней становила приблизно 80 %, смертність була нижче 5 %. Слід зауважити, що смертність серед поросят була більш високою ніж у дорослих тварин. Інкубаційний період тривав біля 1–2 тижнів. Клінічний прояв захворювання у свиней залежить від залучення центральної нервової або дихальної систем та віку свиней. У свиней розвиваються фебрильно-респіраторні ураження з гучним кашлем. У дорослих тварин переважають неврологічні ураження, у поросят – респіраторні. За респіраторної форми у свиней виявляють гостру фебрильну реакцію, що включає гарячку, важке дихання, сухий кашель, у тяжких випадках – кров'янисте мокротиння. За неврологічної форми також реєструють гарячку, тремтіння всього тіла, м'язові посмикування і спазми, порушення координації рухів, слабкість задніх кінцівок на початкових стадіях із наступним спастичним або млявим парезом. В окремих особин нервові та респіраторні симптоми реєструються одночасно. У дорослих тварин за респіраторних форм перебігу спостерігається підвищене слиновиділення, слюзотеча, і витоки з носа. Нервові форми включають ністагм, тризм, правцеподібний спазм і судоми. Поросні свиноматки переважно абортують (Nor et al., 2000; Chua, 2003; Wong, Ong, 2011).

Хворіють собаки й коти, проте спектр клінічних відхилень настільки різний що не можна виділити домінуючі ознаки.

Після експериментального зараження морських свинок, хом'яків, хорів і нелюдиноподібних приматів, і наступної їх загибелі на розтині спостерігали значні судинні й паренхіматозні ураження в центральній частині нервової системи та інших органів, таких як печінка, легені, нирки, м'язи, лімфатичні органи.

**Патолого-анатомічні зміни.** У свиней у легенях виявляють різного ступеня геморагії (петехії, екхімози). Бронхи і трахея містять пінисту або забруднену кров'ю рідину. На поверхні зрізу і в бронхах виявляють ексудат різної консистенції. У мозку й нирках виявляють генералізовані застійні явища й набряки. Гістологічним дослідженням у легенях виявляють інтерстиціальну пневмонію з геморагіями й синцитіальними утвореннями в ендотелії кровоносних судин. У нирках і головному мозку виявляють генералізований васкуліт із фібриноїдним некрозом, крововиливами, інфільтрацією мононуклеарних клітин, і тромбозом. У деяких випадках також можна зазначити менінгеальні запальні інфільтрати на мозкових оболонках. Демонстрація високої концентрації антигенів *NiV* в ендотелії кровоносних судин та в легенях може бути прийнята як доказ здатності такої інфікованої свині виділяти значну кількість вірусу через дихальні шляхи (Chua et al., 2000; Wong et al., 2003).

Під час розтину собак загиблих від інфекції виявили наявність ексудату у трахеї і бронхах, васкуліти в легенях, і гломерулярний і трубчастий некроз з утворенням синцитіїв із вираженими кровотечами в нирках (Nor et al., 2000).



У кішок виявляють судинні зміни в багатьох життєво важливих органах. Виявляють також запалення епітелію бронхів (Middleton et al., 2002).

**Діагностика.** Від трупів для дослідження відбирають зразки спинномозкової рідини, мозкові тканини, легені. Від хворих тварин відбирають змиви з гортані, витоки з носа й рота, кров, сечу.

У лабораторії проводять лабораторні дослідження із використанням молекулярно-генетичних методів – ПЛП (*RT-PCR*) та її модифікації.

Вірус можна виділити на культурі клітин. Після виділення *NiV* проводять реакцію нейтралізації вірусу. Слід мати на увазі, що робота з цим збудником вимагає рівня біобезпеки *BSL-4* (Anonym, 2016).

Якщо із невизначеним збудником працювали в умовах *BSL-3*, і виявили вірус Ніпа, усі зразки негайно переводяться в лабораторію *BSL-4* через відповідний транспортний протокол для небезпечних патогенів.

Для діагностики захворювання розроблені також тест прямої імунофлуоресценції (PIФ), імуноферментний метод (ІФА) (OIE, 2010). Показано, що на ранніх стадіях інфекції краще застосовувати *IgM ELISA*, на пізніх – *IgG ELISA* (Kulkarni et al., 2013).

**Диференційна діагностика.** Хвороба не реєструвалась у свиней після 1999 року, проте наявність вірусу в популяціях кажанів вимагає, щоби ветеринарні працівники тримали їх у курсі клінічних і діагностичних досліджень на *NiV* та її диференціації від *групи свиней, репродуктивно-респіраторного синдрому свиней (PPCC), ензоотичної пневмонії свиней, хвороби Ауескі*. У людей, крім того, виключають *японський енцефаліт, інші арбовірусні хвороби, бактеріальні менінгіти*.

**Лікування, профілактика та контроль.** Нині не існує схвалених або ліцензованих терапевтичних засобів або ефективного лікування *NiV*-інфекції (Broder, 2010; Border et al., 2012).

Вакцинних препаратів для профілактики захворювання в людей або тварин не розроблено. В умовах експерименту досліджувалися рекомбінантні вакцини для профілактики захворювання у свиней (Weingartl et al., 2006). Субодиночна вакцина, виготовлена з рекомбінантної розчинної й олігомерної форми *G*-глікопротеїну вірусу *Hendra (HeV-sG)* забезпечує захист проти вірусів Хендра (*HeV*) і Ніпа (*NiV*).

Інфекції *NiV* можна запобігти, унеможливаючи контакти (прямі або непрямі) свиней із кажанами в ендемічних районах і, людям уникати споживання сирого пальмового соку. У цих районах має бути організована активна просвітницька робота передусім серед медичних і ветеринарних працівників, звичайних людей.

Нині відомо, що популяції плодових кажанів, які є резервуарними носіями цього вірусу, існують у кількох країнах. Їхній ареал життя від західної частини Африки до країн Південної Азії, Південно-Східної та Східної Азії. Постійне змішування популяцій кажанів-носіїв *NiV* з інтактними призводить до поширення вірусу в більшості країн. Кліматичні

зміни, такі як глобальне потепління, повені, пожежі тощо, можуть змусити кажанів мігрувати й опосередковано розширювати циркуляцію вірусу та ризик побічного ефекту, тобто забезпечувати зміну географічного розподілу як прямого ефекту. Адже зменшення місцевих харчових ресурсів або екстремальні погодні умови піддають їх фізіологічному стресу, що призводить до імуносупресії та тривалого виділення вірусу в зовнішнє середовище. Дефіцит у харчуванні може спонукати цих кажанів споживати культурні культури, які вирощують люди, тим самим збільшуючи небезпеку контакту з вірусом тварин і людей (Daszak et al., 2013). У разі таких випадків, як безпосередня реакція на виникнення захворювання, місцеві жителі і, іноді навіть адміністрація можуть сприяти загальним настроям із ліквідації фруктових кажанів. Однак слід пам'ятати, що запилення багатьох рослин залежить частково або цілком від кажанів, які запилюють їхні квіти або поширюють їхнє насіння, у той час як інші кажани також допомагають у біологічному контролі над шкідниками шляхом споживання комах. Людина повинна дбати про захист харчових продуктів та джерел води, які можуть бути забруднені кажанами. Практика використання пальмового соку потребує суворого контролю.

## ВОРОБА ТЕШЕНА (ІНФЕКЦІЙНИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ СВИНЕЙ)

Ензоотичний енцефаломієліт свиней (лат.: *Encephalomyelitis enzootica*) – вірусна хвороба свиней, яка характеризується розвитком негнійного енцефаломієліту й паралічами, проявляється симптомами ураження центральної нервової системи (гіперестезією, м'язовим тремором, ністагмом, опістотонусом, тоніко-клонічними судомами, «ходульною» ходою, паралічами кінцівок, м'язів шиї, глотки).

У спеціальній літературі можна зустріти назви: хвороба Тешена; інфекційний параліч свиней; інфекційний енцефаломієліт; ентеровірусний енцефаломієліт; заразний параліч свиней; вірусний менінгоенцефаліт свиней; богемська чума; хвороба Тальфана; хвороба Клобоука.

**Історична довідка.** Уперше про це захворювання повідомив Трефні в 1930 році. Він описав ензоотію серед свиней містечка Тешені в Чехословаччині й виділив уперше збудника. У зв'язку з чим це захворювання отримало назву хвороба Тешена. У 1933 році хвороба була докладно описана Клобоуком.

Ензоотичний енцефаломієліт свиней наприкінці 30-х років поширився в Чехословаччині, а також був зареєстрований у Німеччині, Австрії, Югославії, Швеції, Франції, на острові Мадагаскар. У 1948 році захворювання з'явилося в Італії, у наступні роки в Португалії, Данії, Польщі, Бол-

гарії, а також у Канаді і США. В Англії захворювання описане в 1957 році під назвою хвороба Тальфана. У колишньому СРСР хворобу діагностував в Україні в 1971 – 1973 рр. В. П. Романенко в Закарпатській області.

У 1984 році хвороба отримала назву «ензоотичний енцефаломієліт свиней» і була віднесена до списку конвенційних хвороб (список А). У 1992 році хвороба була виключена зі списку А, адже рівень небезпеки було визначено як незначний і контрольований, і під назвою ентеровірусний енцефаломієліт свиней вона потрапила до списку В МЕБ.

**Збудник** – РНК-вмісний вірус, віріони розміром 25–30 нм, безоболонкові. Серотипи свинячих ентеровірусів 1–7 та 11–13 були перекласифіковані як види тешовірусу свиней 1–7, 11–13, рід *Teschovirus*, родини *Picornaviridae* (серотип 8 є сапеловірусом, серотипи 9 і 10 ентеровірусамі). Зараження одним серотипом ентеровірус / тешовірус не забезпечує захисту від інфікування іншим.

Збудники розмножуються на первинних і перещеплюваних культурах клітин (*PK, IB-RS-2, SST*) із проявом цитопатичного ефекту (3–5 дб). У разі використання адаптованих культуральних штамів вірусу перші ознаки ЦПД з'являються раніше (іноді вже через 12–16 год). Уражені клітини відшаровуються від поверхні скла; окрім вогнищ дегенерації, з'являються ділянки без клітин. Збудник добре розмножується на первинних культурах ембріонів свиней 3–8-тижневого віку. Ці віруси не розмножуються в курячих ембріонах (Knowles et al., 1979, 2011).

В організмі щеплених і перехворілих тварин під впливом вірусу утворюються вірусонейтралізуючі, комплементозв'язувальні і преципітувальні антитіла (Knowles, 1983; Honda et al., 1990; Auerbach et al., 1994).

Вакцинні та вірулентні штами вірусів відрізняються лише за морфологією бляшок, а генетичні ознаки (здатність розмножуватись у культурі клітин за підвищеної температури, репродуктивна активність після дії на вірус температури 50 °С протягом 1 год. тощо) не можуть бути використані для диференціації вакцинних і вірулентних штамів цього вірусу (Романенко В. П. зі співавт., 1997).

Віруси стійкі до дії ефіру, хлороформу і трипсину, не чутливі до зміни рН у діапазоні 2,8–9,5. Вони витримують нагрівання за 60 °С протягом 15 хв. за 70 °С, втрачають активність через 10 хв., за 37 °С можуть пережити до 17 днів, але швидко гинуть за гнильних процесів. З цих причин вірусовмісні матеріали потрібно негайно консервувати гліцирином або розчином Хенкса з антибіотиками й поміщати в термос із льодом. За 0 °С віруси можуть зберігатися до 20 місяців. Збудник витримує висушування на Сонці до 3 тижнів. У засолених і копчених продуктах ці віруси зберігаються понад 3 тижні. Швидко інактивуються 0,15 % формальдегідом.

**Епізоотологічні відомості.** Хвороба Тешена продовжує траплятися спорадично, переважно в Центральній Європі і в Африці. За останні 50–60 років у Західній Європі, Північній Америці та Австралії реєструють

більш м'які форми поліоенцефаломієліту (хвороба Тальфана, доброякісний ензоотичний парез), спричинені серологічно спорідненими, але менш вірулентними штамми тешовірусів. Останнім часом на Гаїті, у Китаї, Канаді повідомлялося про важливі спалахи цього захворювання (Deng MY et al., 2012; Lin W. et al., 2012).

Сприйнятливі до цих вірусів лише свині. Хвороба трапляється також у Європі в диких свиней, на Мадагаскарі в водяних свиней. Найбільш сприйнятливі відлучені поросята й підсвинки.

Джерелом збудника інфекції є клінічно і латентно хворі, а також перехворілі тварини. Хворобою Тешена уражається від 20 до 90 % тварин, смертність серед захворілих може сягати 85–100 %. Хвороба може перебігати у вигляді спорадичних випадків або ензоотичних спалахів. В одних випадках спостерігається масове виділення хворих тварин, в інших – з інтервалами різної тривалості. Хвороба Тешена реєструється протягом усього року, проте в осінньо-зимовий і зимово-весняний періоди вона перебігає тяжче. Провідними шляхами зараження є аліментарний та аерогенний. Трансплацентарну передачу було продемонстровано експериментально, хоча зараження плода відбувається не завжди.

Шляхи поширення або чинники передачі – незезаражене м'ясо, боєнські відходи. Механічними переносниками можуть бути гризуни й люди. У благополучні місцевості та країни вірус заноситься здебільшого зі свинями (латентна інфекція) і м'ясними продуктами. Можливе перенесення вірусу птахами. Переважно хвороба Тешена з'являється в господарстві після завезення тварин із неблагополучних щодо захворювання районів. У неблагополучних районах поширенню інфекції сприяють переміщення й перегони тварин.

За спостереженнями В. Ф. Романенка (1973), свині сприйнятливі до хвороби Тешена переважно у віці 2–6 міс., рідше в 7–10-місячному віці. Свині старшого віку хворіють із проявом клінічних ознак у поодиноких випадках. Не відмічено жодного випадку захворювання поросят-сисунів до 3-тижневого віку. Проте експериментально вдавалося заразити вірусом хвороби Тешена поросят до 2–3 тижневого віку, але тільки тих, які не отримували молозива від свиноматок.

Хвороба Тешена після занесення в господарство перебігає у вигляді ензоотій, згодом, переважно в латентній формі, клінічно проявляючись лише в незначній кількості тварин.

Нечасто в неблагополучних господарствах спостерігають масове захворювання тварин на хворобу Тешена з вираженою клінічною картиною. Коінфекції в одного й того ж індивіда різними варіантами тешовірусів є частим явищем (La Rosa G. et al., 2006; Buitrago D. et al., 2010; Sozzi E. et al., 2010; Cano-Gómez C. et al., 2011; Prodelalova J., 2012; Chiu S.C. et al., 2012).

У деяких неблагополучних господарствах хвороба Тешена може роками перебігати латентно. У таких випадках загострення інфекції може

настати під дією різних стресових чинників. Так, наприклад, загострення інфекції в клінічно здорових свиней можна спостерігати після їхньої вакцинації проти будь-якого з інфекційних захворювань. Хвороба Тешена може з'явитись у будь-яку пору року, проте у вологу й холодну осінь і в перші весняні місяці вона проявляється частіше й перебігає важче.

Отже, найважливішими епізоотологічними особливостями хвороби Тешена є поширення її протягом тривалого часу в певній місцевості, схильність до стаціонарного перебігу та повсюдне часткове проявлення її у формі латентної (безсимптомної інфекції). Перехворілі свині можуть виділяти вірус із секретами й екскрементами біля 1 року після перенесеного захворювання.

Основним джерелом інфекції є хворі свині, серед яких хвороба перебігає як із проявом клінічних ознак, так і в латентній (безсимптомній) формі. Провідні шляхи передачі аліментарний і аерогенний.

Важливе значення в поширенні хвороби Тешена мають незаражені продукти забою тварин і клінічно здорових свиней-вірусоносіїв, використані для корму, а також кормові відходи їдалень, у яких використовувалося м'ясо, що контаміноване вірусом інфекційного енцефаломієліту.

У господарських умовах можливе ендемічне зараження кількома серотипами тешовірусів (Singh K.V., Bohl E.H., 1972). Ці автори продемонстрували декілька хвиль зараження шістьма різними серотипами протягом 26 місяців в одному стаді.

Поросята здебільшого заражаються збудниками одразу після відлучення, коли материнські антитіла елімуються і свині з декількох гнізд змішуються. Дорослі свині нечасто можуть виділяти вірус, адже вони мають високі рівні антитіл. Проте заразитися можуть свині будь-якого віку, якщо вони стикаються із серотипом до якого вони є зовсім інтактними.

Встановлено, що щури, миші, собаки, морські свинки, кролі є латентними носіями й біологічними переносниками цих вірусів. Після перорального зараження вони здатні виділяти вірус у довкілля з екскретами. Моделювання епізоотичного процесу показало, що гризуни й м'ясоїдні тварини є необхідним ланцюжком в епізоотичному ланцюгу й зумовлюють формування й підтримання стаціонарного неблагополуччя вогнищ захворювання.

**Патогенез.** Провідними шляхами зараження є аліментарний і аерогенний. В організмі свиней вірус локалізується й розмножується в шлунково-кишковому тракті. У тканинах шлунково-кишкового тракту він з'являється через 24–72 год. після зараження де його можна виявити протягом 5–7 тижнів. Найбільш високі титри вірусу ( $10^6$  ТЦД<sub>50</sub>/г) виявляються в пробах фекалій через 9–10 днів після зараження. У мигдаликах, мезентеріальних і брижових лімфовузлах вірус з'являється протягом 6–8 днів. У крові й у внутрішніх паренхіматозних органах вірус виявляють короточасно і в незначній кількості. Віремію впродовж 48

годин зазначають між 4–6 днями після зараження, титри вірусу в крові, як правило, бувають невисокими. У головному і спинному мозку вірус з'являється після віремії. У максимальних титрах ( $10^{5.5}$ – $10^{6.6}$  ТЦД<sub>50</sub>/г) він присутній там ще до появи хвороби і протягом перших днів паралітичної стадії. У високих концентраціях вірус міститься в шийному і грудному відділах спинного мозку й у мозочку, що робить ці тканини найбільш придатним матеріалом для виділення вірусу. Приблизно на 4–5-й день після появи симптомів хвороби вміст вірусу в тканинах центральної нервової системи знижується, і до моменту загибелі тварини зазначають так звану *аутостерилізацію*. Нерегулярно віруси знаходять у секретах і екскретах (здебільшого носові витоки), іноді у фекаліях. У найбільш значній кількості віруси виділяються в довкілля із секретатами, переважно в продромальній стадії й у перші 2 дні хвороби.

Воротами інфекції є шлунково-кишковий тракт. Збудник також може потрапляти до організму тварин через слизові оболонки дихальних шляхів. Проте в обох випадках вірус репродукується в клітинах слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Після цього він із кров'ю, іноді нервовими шляхами досягає головного і спинного мозку. Поширюючись у мозковій тканині по нервових шляхах, вірус насамперед вражає сіру речовину головного і спинного мозку і спричиняє патологічні зміни в них. Через це у хворих тварин проявляються церебральні симптоми й паралічі кінцівок, тулуба. Нині описано що окремі серотипи вірусу після віремії локалізуються в матці й можуть спричинювати загибель плоду.

Романенко В. П. небезпідставно вважає, що патогенез за хвороби Тешена складається із 3 стадій: 1) розмноження вірусу в шлунково-кишковому тракті й асоціація його лімфатичними вузлами; 2) віремія; 3) нервальна інфекція. Автор зазначає, що інфекція розвивається з утягуванням центральної нервової системи як виняток, а не як правило, що зазвичай вона не розвивається далі стадій розмноження вірусу в шлунково-кишковому тракті та асоціації його з лімфатичними вузлами і віремії.

Отже, якщо вірус розмножувався інтенсивно поширюючись на незначну частину кишечника, то вже в ранній стадії інкубаційного періоду за певних умов він потрапляє в центральну нервову систему, де продовжує розмножуватись у різних відділах головного і спинного мозку. У цьому разі порушується життєдіяльність нервових клітин і насамперед рухових клітин нервової системи. У патологічний процес утягується мікроглія і кровоносні судини головного і спинного мозку.

Такий розвиток інфекційного процесу призводить до дегенеративних і запальних процесів, а також до порушення функціонального стану окремих груп нервових клітин. У разі ураження мозочка зазначають хистку ходу, тварина падає. Ураження таламусу зумовлює підвищену чутливість шкіри (гіперестезія). Залежно від характеру уражень хвороба Тешена проявляється різними клінічними ознаками, серед яких провід-

ними є менінгіальні й енцефалітні симптоми, порушення рухових функцій, вегетативні розлади, а в разі глибоких уражень – характерними для хвороби Тешена ознаками є парези й паралічі м'язів кінцівок, тулуба й деяких внутрішніх органів.

Зараження тварин через нюхову ділянку може відбуватися в разі безпосереднього потрапляння вірусу в ніс, а також під час годівлі й напування, коли вірус стикається зі слизовою оболонкою нюхової ділянки під час ковтання. У разі травм слизової оболонки, ринітів і ларингітів цей процес відбувається значно швидше. Вірус сприймається нюховими клітинами і нюховим нервом досягає центральної нервової системи.

У центральній нервовій системі він поширюється вздовж нервових шляхів, спричиняючи запалення м'якої мозкової оболонки, а також обмежений запальний процес у сірій речовині головного мозку.

У загальній запальний процес втягаються особливо ті ядра мозкового стовбура, які відіграють важливу роль у регуляції тону м'язів і координації рухів. Потім вірус потрапляє і в спинний мозок, у тому числі в поперекову його частину, нерідко вже в продромальній стадії, причому він тут також спричиняє запалення, що зумовлює параліч кінцівок.

Дослідженнями встановлено, що тешовіруси 1, 2, 3 і 5 серотипів спричиняють поліоенцефаліт, 1, 3 і 6 – репродуктивні порушення; 1, 2, 3 і 5 – діарею, 1, 2 і 3 – пневмонію, 2 і 3 серотипи – перикардити й міокардити (Zimmerman J.J. et al., 1994).

**Клінічні ознаки й перебіг.** Інкубаційний період хвороби Тешена триває 1–4 тижні, у середньому – 9–14 днів. За експериментального зараження 9–16 діб (Романенко В.Ф. і соавт., 1995). У продромальній стадії хвороби протягом 1–2 днів у тварин спостерігається гарячкове підвищення температури тіла, яке іноді проявляється дуже слабо, а іноді досягає 40,5–41,0 °С і супроводжується слабкістю, втратою апетиту, блюванням, гострим ринітом, а часто й розладом координації руху. Ці порушення часто залишаються непоміченими. Через 1–2 доби з'являються симптоми ураження центральної нервової системи, які утворюють у різних випадках різноманітну клінічну картину, залежно від ураження переважно спинного чи головного мозку.

Часто на початку спалаху хвороби (ензоотії) трапляються випадки захворювання дуже молодих тварин із проявами в продромальній стадії насамперед симптомів із боку головного мозку (*енцефаломієлітна форма*). У цих випадках можна часто виявити гіперестезію шкіри. У разі доторкання до таких тварин або під час вимірювання у них температури тіла вони верещать, а м'язи тулуба судорожно скорочуються. Така підвищена чутливість хворих тварин іноді зберігається до настання повного паралічу. На початку захворювання у тварин зазначають збуджений стан, який виражається в періодичному швидкому пересуванні в клітці. Потім з'являється хиткість ходи. Тварини часто падають



на бік, у цьому разі виникають короточасні судомні скорочення різних груп м'язів тулуба, після чого вони встають і продовжують пересуватися в клітці. У такому стані хворі тварини можуть перебувати протягом декількох годин. Після цього настає неповний парез спочатку задніх, а потім передніх кінцівок. У період парезу, який триває 1–3 доби, тварини лежать на боці й роблять усіма кінцівками періодичні плавальні рухи. Температура тіла у тварин у цей період буває в межах норми. На 2–3 день, а іноді, у першу добу прояву клінічних ознак хвороби, часто настає спочатку частковий, а потім повний параліч тулуба хворих тварин. Температура тіла знижується до 35 °С і нижче, такі тварини гинуть (Романенко В. П., 1999).

Іноді, на початку розвитку хвороби і прояву явищ парестезії (після доторкання або іншого подразнення) зазначають спонтанні судорожні скорочення губних, очних, жуйних м'язів, а також кінцівок, переважно всієї плечової ділянки, або блювання, афонію, хрипоту, утруднення дихання.

Розладу психічного стану, як правило, не буває, іноді спостерігається збудження, скреготіння зубами, різні довільні рухи. Нечасто відмічається параліч язика. До цих мозкових симптомів незабаром приєднуються явища, які вказують на ураження спинного мозку. Проте в більшості випадків у картині хвороби переважають зазвичай вже із самого початку симптоми ураження спинного мозку – *мієлітна (паралітична)* форма. Багато авторів пояснюють такий перебіг впливом менш вірулентного тешовірусу 1 типу або іншими тешовірусами (Zimmerman J.J et al., 2019). Європейські вчені пов'язують такий прояв захворювання із варіантами PTV-2, -3 і -5, і називають такий м'який прояв поліоенцефаліту хворобою Тальфана. Ця форма хвороби з'являється майже одночасно з гарячкою і проявляється в хисткій невпевненій напруженій ході, до цього в перший же день захворювання або через 2–3 дні приєднується слабкість однієї або обох пар кінцівок і кульгавість. Після настання стадії паралічу температура тіла знижується до норми, а перед смертю – до 36–35 °С.

Енцефаломієлітна форма хвороби здебільшого перебігає гостро й через 1–3 доби після появи паралічу закінчується у 80–95 % випадків смертю внаслідок паралічу центру дихання. Мієлітна форма хвороби в разі сильного запалення довгастого мозку у 20–50 % випадків, після 1–2 тижневого перебігу, закінчується смертю. І в цих випадках смерть зазвичай настає внаслідок паралічу центру дихання й завжди після втрати голосу або утрудненого дихання. Тобто, на хворобу Тальфана страждають переважно підсвинки й поросята після відлучення й у них спостерігається більш низький рівень захворюваності та смертності.

Крім того, причиною смерті тварини може бути також аспіраційна пневмонія. В інших випадках хвороба переходить у хронічну форму й у разі створення відповідних умов утримання й годівлі тварин закінчується повним їхнім клінічним одужанням через тиждень або декілька місяців.

Хвороба може перебігати надгостро (миттєво), гостро, підгостро і хронічно.

За *надгострого* перебігу швидко розвиваються параліч і загальний параліч. Тварини лежать на боці. Смерть часто настає протягом 48 год. після появи симптомів ураження центральної нервової системи.

*Гострий* перебіг, найбільш розповсюджений, починається з кульгавості на одну з задніх кінцівок, після чого розвивається парез задньої частини тіла. Тут здебільшого проявляється гіперестезія. Гострий перебіг закінчується паралічами й загибеллю, нечасто – одужанням.

За *підгострого* перебігу ознаки ураження центральної нервової системи виражені менш різко.

За *хронічного* перебігу енцефаліт, як правило, не розвивається або ж проявляється не різко, а потім проходить. Більша частина тварин одужує, але ураження нервової системи залишаються. Параліч регресує повільно, майже у всіх випадках залишається кульгавість, частина тварин гине від ускладнень (пневмонії). Приблизно 20 % тварин за цієї форми гине від ускладнень (септицемія, аспіраційна й гіпостатична пневмонія, пролежні тощо). Повне одужання настає нечасто, але можливе.

Латентна форма перебігу з персистуванням вірусу є асимптоматичною. Незначна реплікація вірусу в кишечнику призводить до утворення антитіл. Сильний стрес, білковий і вітамінний дефіцит тощо можуть спровокувати розвиток клінічної форми захворювання.

Окремі автори вказували на аборти у свиноматок за хвороби Тешена та вплив вірусу на якість сперми (Kirkbride C.A, McAdaragh J.P, 1978). Дослідники вказують, що за цього захворювання можливі репродуктивні порушення (*SMEDI*-синдром), діарея, пневмонія, шкірні ураження, перикардит та міокардит (Zimmerman J.J. et al., 2016).

**Патолого-анатомічні зміни.** Патзміни, які встановлюють під час розтину трупів тварин, загиблих від хвороби Тешена, характеризуються гіперемією слизової оболонки носа, яка майже завжди є багряно-червоною або синюшною, відзначається ін'єкція судин м'якої мозкової оболонки.

Іноді спостерігають крапчасті й розлиті крововиливи на ендокарді й епікарді, серозній оболонці плеври й незначний набряк легенів; у печінці, селезінці і стінках кишок часто виявляють венозний застій. Брижові судини кровонаповнені, брижові лімфатичні вузли збільшені, шлунок слабо наповнений кормами, слизова оболонка шлунка вкрита густою прозорою речовиною, на окремих ділянках слизової оболонки кишок іноді виявляють ділянки гіперемії. Сечовий міхур майже завжди переповнений сечею, жовчний – жовцю (параліч гладких м'язів). Іноді на слизовій оболонці сечового міхура зазначають крапчасті й розлиті крововиливи. Іноді спостерігають інфаркти селезінки.

За гістологічного дослідження препаратів, виготовлених зі шматочків органів поросят, які хворіли на хворобу Тешена, спостерігають гіпе-

ремію судин і поодинокі периваскулярні гістіоцитарні муфти в мозочку, базофілію нейронів, вогнищеву проліферацію клітин глії з явищами в цих вогнищах нейрофагії, гіперемію судин субстанції мозку у великих півкулях головного мозку, застійну гіперемію судин, вогнища екстравазації за типом мікрогематом, спазм дрібних бронхів легень, гіперемію судин коркового й мозкового шарів, з наявністю екстравазації між нирковими каналцями в нирках, яскраво виражене виділення слизу епітелієм, гематоподібні крововиливи в підслизовому шарі шлунка, інтенсивну гіперемію слизової оболонки й підслизового шару тонкого відділу кишечника, різку гіперемію підслизового шару і фолікулів з одночасною круглоклітинною гістіоцитарною інфільтрацією в зоні фолікулів у товстому відділі кишечника.

Наявність крововиливів, у тому числі й гематоподібних, свідчить про те, що вірус хвороби Тешена має, крім того, ендотеліотропні властивості вланивості (Романенко В. П., 1999).

**Діагностика.** Діагноз встановлюють на підставі епізоотологічних даних, особливостей клінічного перебігу хвороби, патолого-анатомічних, гістологічних досліджень і вірусологічних досліджень, включно із молекулярними дослідженнями (ПЛР).

Хвороба Тешена ніколи не перебігає у вигляді епізоотії, а є суворо ензоотичним захворюванням. Якщо на початку хвороба вражає значну кількість тварин (до 14–20 % в перший місяць хвороби), то в наступний період кількість тварин із клінічно вираженими ознаками хвороби зменшується до поодиноких випадків протягом місяця. На хворобу Тешена переважно хворіють свині 2–10-місячного віку. Поросята-сисуні від 3-тижневого до 2-місячного віку майже не хворіють. Тварини старші 1 року хворіють у поодиноких випадках, а захворювання поросят-сисунів до 3-тижневого віку не відмічено. Особливу увагу звертають на контагіозність захворювання й на досить високу летальність.

Основою для підозри на хворобу Тешена можуть бути такі клінічні ознаки ураження центральної нервової системи, як підвищена збудливість на початку захворювання, безцільне пересування тварини по станку з періодичними падіннями на бік, короткочасними судомами, блювання, слинотеча, запор, спотворення або зниження апетиту, підвищення температури тіла, перед появою й у перші години прояву клінічних ознак, надалі – зниження температури тіла до норми і зниження її нижче норми наприкінці захворювання тварин, парези й паралічі передніх і задніх кінцівок, а також м'язів тулуба.

За всієї нехарактерності для хвороби Тешена патолого-анатомічних ознак діагностичне значення мають ін'єкція судин, запалення м'якої мозкової оболонки й геморагічне запалення слизової оболонки носа й додаткових порожнин, яка майже завжди буває синошною. Відсутність типових гістологічних змін не завжди виключає хворобу Тешена, тому

що під час латентної форми перебігу такі зміни не виражені. Характерні для хвороби Тешена зміни спостерігаються в сірій речовині спинного мозку, у головному мозку, мозочку й на менінгеальних оболонках. Навколо судин виявляють лімфоцитарні фокуси. У спинному мозку подібні фокуси концентруються у вентральних рогах, у яких відмічається дегенерація клітин нейроглії. Однією з характерних ознак є дифузна і вогнищева круглоклітинна інфільтрація мозку й мозкових оболонок.

Точний діагноз ставиться лише на підставі результатів вірусологічних і серологічних досліджень.

*Лабораторна діагностика.* Для вірусологічних досліджень здебільшого використовують фрагменти кори головного мозку, мозочок, довгастих мозок, сегменти, із шийної й поперекової частин спинного мозку, розміром 1–2 см. Вірус можна виділити з фекалій хворих тварин, проте у зв'язку з можливістю тривалого перебування вірусу в кишечнику тварин, перехворілих без прояву симптомів хвороби діагностична цінність таких досліджень виявляється низькою (проблемною також є наявність різних сирітських ентеровірусів, які можуть спричинити енцефаломієліти). Як правило, беруть змиви з прямої кишки (Романенко В. П., 1999). Крім того, можуть бути використані абортовані плоди (за SMEDI-синдрому), легені (за пневмоній) тощо (Zimmerman J.J. et al., 2019). Під час відбирання матеріалу для виділення вірусу слід пам'ятати, що в максимальних концентраціях він міститься в тканинах центральної нервової системи наприкінці інкубаційного періоду й на самому початку паралітичної стадії (протягом 1–2 днів); пізніше вміст вірусу в тканинах центральної нервової системи стає дуже незначним, а до моменту загибелі тварин зазначають так звану «аутостерилізацію». З огляду на ці особливості, для вірусологічного дослідження слід відбирати матеріал від тварин спеціально забитих під час появи або на висоті підйому симптомів хвороби (не пізніше 3–5 дня).

Для ретроспективної діагностики направляють сироватки крові свиней: хворих, перехворілих та тих, які контактували з ними.

Вірус виділяють у культурі первинних або перещеплених ліній клітин свинячого походження.

Виділення вірусу можливе на поросятах 2–4-місячного віку. Використовують по 2 тварини для зараження й контролю. Заражають 5 % суспензією головного і спинного мозку від убитих хворих свиней або вірусомісною культуральною рідиною по 0,2–0,4 см<sup>3</sup> інтрацеребрально й по 1 см<sup>3</sup> на скарифіковану слизову кожної ніздрі. Спостереження проводять протягом 1 міс. Біопробу вважають позитивною в разі розвитку в заражених тварин клінічних ознак хвороби і відсутності таких ознак у контрольних. Зараження поросят можна проводити під ефірним наркозом або без нього, а трепанацію робити бором без попереднього надрізання шкіри на лінії, яка поєднує задні кути очей, дещо в бік від се-

редньої лінії. Цей спосіб дуже зручний, тому що за маленького отвору зменшується можливість попадання в рану мікрофлори. Таке втручання тварини переносять добре.

**Гістологічне дослідження.** Це єдиний метод діагностики, який застосовується в лабораторіях ветеринарної медицини без використання культур клітин. Для дослідження використовують тканини головного і спинного мозку. Кусочки мозку фіксують в 10 % нейтральному формаліні, поміщають у парафін, готують зрізи, фарбують їх гематоксилін-еозином і проводять мікроскопію. Повна гістологічна картина хвороби Тешена становить негнійний поліенцефаліт. У позитивних випадках зміни знаходять у середній і каудальній частинах головного мозку, у довгастому мозку, у шийній і поперековій частинах спинного мозку (за гострої форми в спинному мозку добре виражена деструкція нейронів).

Реакція імунофлюоресценції (РІФ). Як правило, використовують прямий метод. Мазки-відбитки готують зі свіжого або свіжомороженого патологічного матеріалу від підозрюваних у захворюванні тварин (мозочка, довгастого мозку, спинного мозку). Позитивна реакція характеризується наявністю яскраво-зеленого свічення.

Реакція нейтралізації (РН) у культурі клітин. Одночасно проводять виділення, титрування й типізація збудника (Романенко В., 1998).

РЗК, РДП, ІФМ відпрацьовані на рівні лабораторних методів. Можна, навіть, виділяти антигени безпосередньо з тканинного матеріалу. Позитивна реакція проявляється лише тоді, коли кількість вірусного антигену є досить значною. Найбільш чутливим методом є ІФМ.

Вірус або його білки також можна виділити із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Нині розроблені *RT-PCR*, які дозволяють диференціювати тешовіруси від споріднених із ними вірусів цієї родини (Palmquist et al., 2002; Zell et al., 2000).

**Диференційна діагностика.** Хворобу Тешена необхідно диференціювати від хвороби Ауескі, сказу, класичної чуми свиней, лістеріозу тощо.

Клініко-епізоотологічно *хвороба Ауескі* характеризується тим, що до неї сприйнятливі й інші види тварин (всі сільськогосподарські і свійські тварини, хутрові звірі, дикі свині, дикі м'ясоїдні і гризуни). Хвороба Ауескі легко відтворюється біопробою на лабораторних тваринах (кролі, коги). На хворобу Ауескі особливо тяжко хворіють поросята-сисуни віком від 10 днів, тоді як хвороба Тешена уражує здебільшого тварин від 2 до 10-місячного віку. За хвороби Ауескі температура вища (до 42 °С) і тримається довше, ніж за хвороби Тешена, за якої температура знижується майже відразу після появи клінічних ознак. Судороги й нервові напади за хвороби Ауескі спостерігаються не у всіх захворюлих свиней, тоді як під час хвороби Тешена у всіх хворих тварин спостерігаються парези й паралічі кінцівок та м'язів тулуба. Процент одужання тварин за хвороби Ауескі значно вищий, ніж за хвороби Тешена, під час якої май-

же всі хворі тварини гинуть. У молодих тварин під час аутопсії, за хвороби Ауескі, зазначають міліарні некрози в печінці, селезінці, нирках, наднирниках, лімфовузлах (Корнієнко Л. Є. зі співавт., 2002).

У разі захворювання на *сказ* свині бігають по станку, хрипко верещать, розкидають підстилку, риють землю, гризуть годівницю, розчісують і розгризають місце укусу. Цього не спостерігають за хвороби Тешена. Збудження посилюється від дії світла, шуму, доторкання. У поросят іноді виникають клонічні й тонічні судоми. Проявляється агресивність щодо інших тварин і людей. Хворі на *сказ* свиноматки кидаються на власних поросят. Такі явища не спостерігаються за хвороби Тешена. Температура тіла у хворих на *сказ* тварин перебуває в межах норми, на тілі помітні шрами від укусів. Лабораторні тварини сприйнятливі до вірусу *сказу*, у той час, як до вірусу хвороби Тешена несприйнятливі. *Сказ* не проявляється у вигляді ензоотії, а реєструється переважно спорадично. Кінцево ставлять РІФ, у негативних випадках біопробу на мишах.

До *класичної чуми* сприйнятливі свині в будь-якому віці. Хвороба перебігає у вигляді епізоотії й характеризуються постійним типом гарячки та геморагічним діатезом, а в разі затяжного перебігу ускладнюється крупозною пневмонією і крупозно-дифтеритним запаленням, переважно товстого відділу кишечника, яких не виявляють за хвороби Тешена. За нервової форми чуми ніколи не спостерігається повний параліч усіх кінцівок, а також явища гіперестезії. У більшості випадків за чуми, за наявності різко виражених нервових явищ, смерть настає дуже швидко (24–48 год.), а іноді блискавично.

На відміну від хвороби Тешена *лістеріоз* у свиней супроводжується масовими абортами та маститами. Лістеріоз перебігає в нервовій і септичній формах, у той час як за хвороби Тешена септична форма не спостерігається. Під час лістеріозу не буває паралічів. До лістеріозу сприйнятливі вівці, кози, велика рогата худоба, свині, коні, кролі, кури, гуси, качки, індики. Іноді хворіють коти й собаки. Для лістеріозу є характерною наявність у довгастому мозку, варолієвому містку й шийній частині спинного мозку гнійного енцефаломієліту з утворенням макро- і мікроабсцесів (Сюрин В. Н. і соавт., 1998).

**Імунітет.** Перехворювання свиней супроводжується розвитком тривалого напруженого імунітету з утворенням специфічних антитіл. Імунітет передається з молозивом новонародженим поросяткам. Якщо, навіть, вірус потрапляє до кишечника таких поросят секреторні антитіла молозива нейтралізують його. Після відлучення поросят лактогенний імунітет перестає діяти, і вірус здатний розмножуватися в кишечнику, але він не може потрапити до нервової системи (ЦНС), оскільки кожного разу, коли він виходить з кишечника, він нейтралізується колостральними антитілами свиноматки, які все ще циркулюють у крові поросяти. Вірус розмножується в кишечнику протягом декількох тиж-

нів без особливої шкоди для тварини, поки організм тварини не виробить власного активного імунітету. Якщо свиноматка має, навіть, незначні титри антитіл до вірусу, вона так само передає їх поросяткам. Вірус може потрапляти до центральної нервової системи (ЦНС), розмножуватися в нервах і завдати шкоди, коли немає циркулюючих специфічних антитіл або коли вони перебувають на занадто низькому рівні. Потім він може переноситися з кров'ю до ЦНС. Така ситуація може виникнути, якщо свиноматка ніколи не була заражена вірусом, й новонароджені поросята не отримували достатню кількість молозива або якщо вірус вперше потрапляє в «чисте» щодо вірусу стадо. Застосування сироватки реконвалесцентів або гіперімунної сироватки не забезпечує активного імунітету, з цих причин для специфічної профілактики обов'язково повинні застосовуватися вакцини.

На території України використовують живі атенуйовані та інактивовані культуральні емульсовані вакцини проти хвороби Тешена вітчизняного виробництва, а також зарубіжні препарати (Романенко В. П. та ін., 1995).

**Лікування.** Для неспецифічної (відволікаючої) терапії застосовують внутрішньом'язові введення 70 ° спирту по 1–1,5 мл із кожного боку, 5 % спиртовий розчин йоду 2,0 мл змішаний із 2,0 мл свіжого молока. Суміш вводять по 2,0 мл із кожного боку. Ефективність зазначених методів лікування становить 30–50 %. Високу ефективність у лікуванні захворювання проявляють препарати свинячого інтерферону (поркавірекс тощо).

**Профілактика й заходи боротьби.** З метою попередження занесення до господарства вірусу ензоотичного енцефаломієліту свиней рекомендується дотримуватись на фермах, комплексах, у господарствах приватної власності, режиму закритих підприємств, які передбачають обмеження допуску на їхню територію сторонніх осіб, а також ретельний ветеринарний нагляд за станом тварин, які утримуються, а також за тими, що ввозяться в господарства.

У цьому разі необхідно: а) комплектувати свиноферми тваринами лише із благополучних за інфекційними хворобами господарств; б) усі свині, які надходять у господарство, підлягають карантинуванню протягом 30 діб. Тварин, що пройшли карантин, переводять в основне стадо лише з дозволу й під наглядом головного лікаря ветеринарної медицини господарства; в) огорожують свиноферми, вхід на їхню територію обслуговуючого персоналу дозволяють лише через санпропускники (профілактичний режим); г) не дозволяють: – господарських зв'язків із неблагополучними за енцефаломієлітом свиней господарствами та населеними пунктами; – введення на територію свиноферм колективних господарств тих свиней, які належать населенню, а в господарствах приватної власності – тварин невідомого походження; заїзд на територію свиноферм транспорту, що не пов'язаний із їхнім обслуговуванням; – використання в корм свиням незнезаражених відходів – харчових, кухонних та з бойні (Романенко В. П. зі співавт., 2000).



Після встановлення діагнозу на ензоотичний енцефаломієліт свиней головний державний інспектор ветеринарної медицини району (міста): а) терміново надсилає повідомлення про це у вищий орган ветеринарної медицини свого й сусідніх районів, а також керівникам і фахівцям ветеринарної медицини тих господарств (підприємств), яким продавали свиней із цього господарства (ферми, двору) в останні 40 діб до появи клінічних ознак хвороби, для вжиття відповідних заходів; б) Державна протиензоотична комісія (ДНПК) оголошує населений пункт, господарство або окремих двір неблагополучним з ензоотичного енцефаломієліту свиней і встановлює там *карантинні обмеження*.

Одночасно головний інспектор ветеринарної медицини району (міста) разом із керівником і лікарем ветеринарної медицини, який обслуговує господарство (населений пункт), розробляє план заходів із ліквідації захворювання свиней на інфекційний енцефаломієліт.

Карантинними обмеженнями забороняють: а) вивезення із неблагополучного пункту та ввезення в нього свиней, вивезення із господарства (населеного пункту) свинини сировою та інших продуктів та сировини, одержаних від забою свиней, а також кормів; б) перегрупування свинопоголів'я в межах господарства (ферми) без погодження зі спеціалістами ветеринарної медицини господарства; в) забій свиней без дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста); г) відправлення посилок із карантинуваних населених пунктів із м'ясними продуктами зі свинини; д) відвідування неблагополучної ферми особами, які не зайняті обслуговуванням тварин; е) виїзд із ферми будь-якого виду транспорту без санітарної його обробки, а також вихід людей у спецодезю і спецвзутті; з) продаж на ринках свиней із неблагополучного за ензоотичним енцефаломієлітом свиней населеного пункту, господарства (ферми), а також у сирому вигляді сировини та інших продуктів забою свиней.

У неблагополучному з ензоотичного енцефаломієліту свиней господарстві (фермі), а також у неблагополучних за цією хворобою дворах громадян проводять механічне очищення приміщень і станків, з їх дезінфікуванням через кожні 5 діб, до проведення остаточної дезінфекції перед зняттям карантинних обмежень. Дезінфекції підлягають також предмети догляду за тваринами, обладнання та транспортні засоби, які перебувають у вогнищі інфекції.

Для дезінфекції застосовують 2 % розчин формальдегіду, 3 % гарячий розчин їдкового натру, розчин гіпохлориту натрію або освітлений розчин хлорного вапна, які містять 3 % активного хлору. Розчини застосовують із розрахунку 1 л на 1 м<sup>2</sup> площі тваринницького приміщення, за експозиції 3–4 години. Одночасно проводять дератизацію і дезінфекцію приміщень.

У відгодівельних підсобних господарствах доцільно провести забій усіх свиней. У репродукторних господарствах, племзаводах, господарствах, де забій усього поголів'я неблагополучної ферми недоцільний, а також у дворах громадян неблагополучного населеного пункту прово-

дять щоденний клінічний огляд і термометрію свиней, забивають усіх хворих та підозрілих у захворюванні ензоотичним енцефаломієлітом свиней, а також тварин, що відстають у розвитку. Усіх інших свиней у неблагополучних і загрозливих за ензоотичним енцефаломієлітом свиней господарствах (фермах) і населених пунктах, вакцинують проти цієї хвороби вакцинами, згідно з настановами щодо їхнього застосування.

Забій хворих (підозрілих на захворювання) свиней проводять на санітарній бойні або на загальному конвеєрі м'ясокомбінату в окрему зміну, а також на спеціально обладнаних забійних пунктах (майданчиках) господарств із дозволу начальника Головного управління Держпродспоживслужби в області, з дотриманням правил, які запобігають поширенню вірусу.

Подвірний забій свиней дозволяють у кожному окремому випадку з дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста) під наглядом лікаря державної установи ветеринарної медицини.

Свиней для забою або продукти їхнього забою для переробки доставляють на м'ясокомбінат автотранспортом, кузова в якому повинні бути зі щільним дном, що не пропускає рідини. Під час перевезення не дозволяється робити зупинки в населених пунктах, а також дорізати свиней.

У супровідних документах слід вказати, що свині хворі або підозрілі в захворюванні на ензоотичний енцефаломієліт. Автомашини під час виїзду з господарства (свиноферми), а також із території м'ясокомбінату ретельно очищають і дезінфікують 2 % розчином формальдегіду або 3 % гарячим розчином їдкого натру. Спецодяг та взуття осіб, які працюють на завантаженні та розвантаженні, а також обслуговують свиней у дорозі, дезінфікують. Використане під час забою тварин обладнання, після закінчення роботи ретельно дезінфікують 5 % розчином хлораміну або 3 % гарячим розчином їдкого натру. Забійні пункти (майданчики) очищають і дезінфікують 3 % розчином їдкого натру після кожного випадку забою таких свиней.

Туші й усі субпродукти, одержані від забою хворих та підозрілих у захворюванні й зараженні ензоотичним енцефаломієлітом свиней, випускати в сирому вигляді забороняється. М'ясо, сало й субпродукти переробляють на варені, варено-копчені ковбаси, консерви або направляють на проварення. Допускається використання голів, ніг, хвостів для виготовлення зельцю та холодцю. Шкіру з тварин не знімають, а обпалюють або ошпарюють. Допускається на м'ясокомбінаті зняття шкір, що підлягають знезараженню згідно з чинною настановою з дезінфекції сировини тваринного походження. За наявності виснаженості або інших змін у м'язах, тушу з усіма внутрішніми органами бракують і направляють на технічну утилізацію або спалюють.

Трупи свиней, загиблих від ензоотичного енцефаломієліту, спалюють. За наявності заводу з м'ясо-кісткового борошна трупи переробляють на м'ясо-кісткове борошно під контролем спеціалістів державної

ветеринарної медицини. Гній знезаражують 5 % розчином формаліну або 3 % розчином їдкою натру з поверхні після буртування його в спеціально відведених місцях.

Карантинні обмеження з неблагополучних за ензоотичним енцефаломієлітом свиней господарств (ферм) знімають за поданням головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста) з закінченням 40 днів від дня останнього видужання, загибелі або вимушеного забою хворих тварин і за умови проведення всіх заключних ветеринарно-санітарних заходів. У господарствах (фермах) де було забите все наявне свинопоголів'я карантинні обмеження знімають після проведення всіх ветеринарно-санітарних заходів і остаточної дезінфекції. Завезення здорового поголів'я свиней у таке господарство дозволяється лише з дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста). У такому господарстві свиней щеплюють із профілактичною метою проти ензоотичного енцефаломієліту і протягом 6 місяців ведуть за ними ветеринарний нагляд.

В оздоровлених від ензоотичного енцефаломієліту господарствах (фермах, дворах), населених пунктах проводять протягом 2 років щеплення свиней вакцинами проти цієї хвороби, згідно з настановами щодо їхнього застосування.

Після зняття карантинних обмежень із господарства (ферми) щодо поголів'я свиней, яке залишається в господарстві (населеному пункті) запроваджуються такі обмеження: – забороняється протягом 6 місяців вивозити в інші господарства для відтворення і відгодівлі свиней, а також змішувати їх із хворими та неімунними тваринами; протягом 6 міс після зняття карантинних обмежень забій свиней проводять окремо партією на спеціально відведеному м'ясокомбінаті в межах області (м'ясо, сало й субпродукти, які одержані від таких свиней, використовують для виготовлення варених, варено-копчених ковбас або консервів; – кістки, кров, головний та спинний мозок, кишки, сечові міхури, стравоходи, ратиці переробляють на м'ясо-кісткове борошно); – протягом 2 років після зняття карантинних обмежень зі свинарських господарств реалізацію свиней і продуктів забою проводити після одержання негативних результатів лабораторних досліджень на вірусносійство вірусу ензоотичного енцефаломієліту.

## ХВОРОБА ХЕНДРА

Хвороба Хендра – це емерджентна зоонозна вірусна інфекція коней і людей, яка проявляється ураженням органів дихання й нервової системи.

**Історична довідка.** Вірус хвороби Хендра (*HeV*) був уперше виділений у 1994 році зі зразків, отриманих під час спалаху респіраторних і не-

врологічних захворювань у коней і людей у передмісті *Hendra, Brisbane*, Австралія. З тих пір природний резервуар для вірусу Хендра був ідентифікований як лісова лисиця (кажани роду *Pteropus*). З 1994 року та до 2010 р. вірусні інфекції *Hendra* у людей залишаються спорадичними; повідомлялося лише про 14 випадків. Під час першого спалаху було інфіковано 21 голову коней і дві людини. Переважними відмінностями періоду 2011 – 2017 рр. було збільшення кількості уражених – 46. Значна кількість нових спалахів у Новому Південному Уельсі – 19 (порівняно з одним спалахом протягом 1994 – 2010 рр.). Із географічним кластером у південно-східному Квінсленді й північному регіоні Нового Південного Уельсу пов'язують нові спалахи (30 спалахів у південно-східному Квінсленді та північному заході штату порівняно з 16 інцидентами в центральному та північному Квінсленді протягом 2011 – 2017 рр.).

У 1998 році виник спалах гострого респіраторного захворювання у свиней на фермах декількох півостровів Малайзії. Останнє призвело до загибелі 105 осіб і забою понад мільйона голів свиней (Chua et al., 2000). З 1998 року в Центральній та Південно-Східній Азії виникли кілька спалахів захворювань, пов'язаних із вірусом хвороби Ніпа (*NiV*) (St Georgiev, 2009). Оскільки *HeV* і *NiV* проявляють подібні геномні і фізичні характеристики, включно з резервуарними видами – плодовими кажанами, як природних господарів і спричиняють подібний синдром захворювання у людей, *NiV* було додано як нового члена роду *Henipavirus* (Chua et al., 2000).

**Характеристика збудника.** У 1994 році в захворілих коней і людей розвинулося тяжке, невстановленої етіології респіраторне захворювання, яке призвело до загибелі людини та загибелі або знищення 14 коней. Вірус було виділено з організму (легенів) загиблого коня і (нирок) загиблої людини. Це був новий член роду *Morbillivirus* у родині *Paramyxoviridae*. Порівняльний аналіз послідовності частини гена матричного білка вірусу показав, що він мав винятково великий геном. Згодом *HeV* віднесли до нового роду *Henipavirus* разом із вірусом *Nipah*. Отже, вірус *Hendra* (*HeV*) є членом родини *Paramyxoviridae*, роду *Henipavirus* (Field et al., 2010; Wang et al., 2000).

*HeV* належить до родини *Paramyxoviridae*, члени якої характеризуються наявністю несеgmentованого, негативного ланцюга РНК (Wang et al., 2000). Обидва члени роду *Henipavirus* (тобто *HeV* і *NiV*) мають лінійне рибонуклеопротеїдне ядро (*RNP*), що характерно для інших параміксовірусів. Структурно ядро *RNP* складається з одноланцюгової молекули геномної РНК, з якою пов'язані нуклеокапсидні білки (*N*). Геномний ланцюг РНК виявляє негативну полярність, причому один *N* пов'язаний із геномом кожними шістьма нуклеотидами (Calain and Roux, 1993). Кожен геніпавірус сферичний або ниткоподібний, діаметром 150–200 нм і довжиною до 10,040 нм, і має поверхневі проєкції (St Georgiev, 2009). Геном геніпавірусу помітно довший, ніж у інших членів *Paramyxoviridae* (Wang

et al., 2000). Нуклеопротейіни (*N*), менші фосфопротейіни (*P*) і великий полімеразний білок (*L*) формують ядро *RNP*, яке охоплюється глікопротеїном (*G*), що зв'язується з рецептором, і білком злиття (*F*) (Bishop et al., 2007). Білки *G* і *F* представлені характерними шипами на поверхні ядра *RNP* і, у поєднанні з ядром *RNP*, відповідають за транскрипцію геномної РНК до РНК-месенджеру (St Georgiev, 2009). Матричний білок (*M*) лежить під вірусною оболонкою й має значення під час впровадження в клітину-господаря з ядра *RNP*, завершує архітектуру *HeV*.

Хоча геном *HeV* багато в чому схожий із геномом інших параміксовірусів, його відрізняє кілька особливостей. Найбільш очевидною з них є великі розміри геному *HeV*, які насамперед пояснюються білками *P* і *L* (Wang et al., 1998, 2000). Секвенування *L*-білка *HeV* виявило консервативну міжгенну тринуклеотидну послідовність, 3'-GAA-5', і стоп-сигнал, подібний до тих, що належать членам родів *Respirovirus* і *Morbillivirus* (Wang et al., 2000). Саме на основі філогенетичного аналізу генів РНК-полімерази (*L*) було створено новий род *Henipavirus* в межах підродини *Paramyxovirinae* для розміщення двох «нових» вірусів *HeV* і *NiV* (Gould, 1996; Wang et al., 2000).

Вірус культивується на культурах клітин *Vero*, *BHK-21*, *RK-13*, *LLK-MK2*. Білі миші до 12-тижневого віку інфіковані вірусом Хендра проявляли атаксію, м'язовий тремор, 20 % тварин гинули. До вірусу виявилися чутливими золотисті хом'яки та зелені мавпи (Rockx B. et al., 2010; Guillaume V. et al., 2004). Стійкість вірусу подібна до *NiV*.

**Епізоотологічні та епідеміологічні відомості.** Встановлено, що природними господарями (резервуарами) цього вірусу є 4 види кажанів із родини *Pteropodidae*, роду *Pteropus* (чорний крилан, очковий крилан, сірий крилан, рудий крилан). Особливо це стосується літаючої лисиці (фруктова біта або чорний крилан). Ареал їхнього мешкання охоплює переважно північну і східну частини Австралії, і частково деякі території Папуа-Нової Гвінеї. Нечасто вірус Хендра може переходити від літаючих лисиць до коней, спричинюючи тяжку хворобу, що зазвичай призводить до смерті. Поширення вірусу в коней обмежується прибережними і лісовими районами Австралії (штати Квінсленд і Новий Південний Уельс).

Передача вірусу відбувається від плодових кажанів роду *Pteropus*, які, які є природним господарем і резервуаром *HeV* (Halpin et al., 2000). Пряме зараження людей і коней *HeV* відбувається в результаті контакту з інфекційним матеріалом від кажанів. *HeV* був виділений із носоглоткового секрету, слини, сечі, фетальних матеріалів криланів. Саме у такий спосіб ці кажани заражали пасовища (Daniels et al., 2001), а люди або коні, що контактували з такими інфекційними матеріалами, піддавалися ризику інфікування (Field et al., 2007). Про пряму передачу вірусу від людини до людини також не повідомлялося. У випробуваннях на експериментально заражених тваринах *HeV* виявляли в сечі

та слині експериментально інфікованих котів, а кінь, який перебував поблизу експериментально інфікованих кішок, захворів і мав клінічні ознаки *HeV*-інфекції (Williamson et al., 1998). Проте слід зазначити, що в тих самих дослідах спроби показати передачу від котятих і фруктових кажанів коням були невдалими. Інфікування *HeV* було підтверджене в усіх чотирьох видів плодових кажанів (наявність антитіл), що мешкають на материковій частині Австралії (*Pteropus conspicillatus*, *P. alecto*, *P. poliocephalus* і *P. scapulatus*). Вірус було виділено від трьох із цих видів (Mackenzie, 1999; Halpin et al., 2000; Field et al., 2001, 2007). Примітно, що під час дослідження Field et al. (2001) тестували на наявність антитіл до цього вірусу понад 1000 плодових кажанів і майже кожен другий кажан (47 %) виявився серопозитивним. Тому всі застереження під час роботи з плодовими кажанами є виправданими, як і дотримання суворих універсальних заходів безпеки під час контактів з інфікованою людиною.

Враховуючи високу серопревалентність *HeV* у плодових кажанів і наявність просторової та часової кластеризації відомих спалахів *HeV* в австралійських коней та людей, перенесення вірусів від плодових кажанів на коней здається вірогідним поясненням захворювання коней (Field et al., 2007). Усі відомі спалахи *HeV* у коней і людей відбувалися в тропічних або субтропічних районах Австралії, де плодови кажани є поширеними, або у Квінсленді, або на півночі Нового Південного Уельсу. Виявляється, є деякі свідчення сезонності всіх відомих спалахів, але тільки чотири з них відбулися в червні, липні, серпні або вересні, і це може свідчити про сезонний цикл поширення вірусів інфікованими плодовими кажанами (Field et al., 2007).

Передача вірусу *Hendra* людині може відбуватися після впливу рідин і тканин організму або секретів і екскрементів від коней, інфікованих вірусом *Hendra*. Коні можуть заражатися вірусом, який міститься в сечі інфікованих літаючих лисиць. Значної контагіозності у вірусу *Hendra* не помічено; однак випадки інфікування людини безпосередньо пов'язані з впливом вірусу під час аутопсії інфікованого коня або після тісного контакту з інфікованими кінями. Встановлено, що коні можуть не лише хворіти зі смертельними наслідками, а можуть і резервувати збудник (персистування вірусу) і передавати інфекцію людям під час близьких контактів у разі догляду за хворими тваринами або розтину мертвих коней. Інфікування людини може відбуватися через інфіковану сечі, слину або носоглоткову рідину коней.

У вогнищах інфекції медичні працівники ретельно наглядають за людьми. Вірус *Hendra* не особливо контагіозний, і це означає, що його вплив не завжди призводить до інфекції. Докази і спостереження свідчать, що вірус не може бути переданий від однієї людини до іншої.

Люди з підвищеним ризиком інфікування включають працівників ветеринарної медицини, ковалів, стоматологів, продавців кормів, власників коней тощо.

Діапазон літаючих видів лисиць, найбільш тісно пов'язаний зі спалахами хвороби *Hendra* (особливо чорного крилана – літаючої лисиці). Примітно, що всі підтвержені випадки інфекції *Hendra* у коней і людей, до цього часу, мали місце в типовому ареалі мешкання чорної лисиці. Випадки траплялися лише в незначній частині ареалу сірої лісової голови (переважаючого виду літаючої лисиці у Вікторії): тієї частини, що знаходиться у Квінсленді / північній частині штату, яку вона розділяє з чорною лисицею.

Механізми виникнення *HeV* значною мірою до кінця не вивчені, як і способи передачі патогенів між плодовими кажанами, кіньми та людьми. Хоча нині вже є докази можливості передачі вірусу від плодових кажанів до коней під час спалахів (Turmelle, Olivial, 2009; Williamson et al., 1998). З епідеміологічної точки зору, також необхідно враховувати роль можливих вторинних або проміжних господарів, таких як кішки (Nyatt et al., 2004).

**Патогенез.** Молекулярні механізми, які лежать в основі патогенності та вірулентності *HeV*, були досліджені докладно. Як правило, патогенність роду *Henipavirus* залежить від здатності вірусів обійти клітинні інтерферонові реакції господаря (Guillaume et al., 2004), які, як вважають, контролюються Р-генними продуктами: *P*, *V*, *W1* *C* (Eaton et al., 2005; Shaw et al., 2005). Як зазначено їхніми назвами, глікопротеїн (*G*) і білок злиття (*F*) мають важливу роль у прикріпленні і злитті вірусів із рецепторами клітин-господарів (Bossart et al., 2005). Цікаво, що як *HeV*, так і *NiV* проявляють властивості прикріплення, подібні до таких у вірусів *Pneumovirinae*, з глікопротеїном *G*-мембрани типу II, який не є гемагглютинабельним або не проявляє нейрамінідазну активність (Yu et al., 1998). Однак, на відміну від *Pneumovirinae*, геніпавіруси можуть використовувати білкові рецептори клітинної поверхні для зв'язування у відсутності *N*-ацетилневрамінової кислоти, яка зазвичай міститься на зовнішній мембрані клітин ссавців (Eaton et al., 2004).

**Клінічні ознаки й перебіг.** Інкубаційний період може становити 9–16 днів (Baldock et al., 1996; St Georgiev, 2009; Field et al., 2010). У тварин і людей спостерігається, респіраторний та / або неврологічний дистрес. Під час першого спалаху хвороби в 1994 році в коней проявлялися гострі респіраторні розлади з високою гарячкою, у людей – виникали симптоми подібні до грипу (Murray et al., 1995). Під час спалаху 2008 року в уражених коней і людей реєстрували неврологічні розлади (Field et al., 2001; Field et al., 2010). Паралельно з респіраторними та неврологічними проявами інфекція *HeV* у коней характеризується набряком морди, пінистими носовими витоками й атаксією. За явних клінічних ознак захворювання тварина гине протягом 2 днів (Hooper et al., 1997). Менінгіт спостерігався принаймні в одній людині, інфікованої *HeV* (O'Sullivan et al., 1997), а в пацієнтів, інфікованих *NiV*, повідомлялося про пізній початковий енцефаліт, який міг розвинутися через 8 місяців після зараження (Tan et al., 2002).



Коні є єдиним видом тварин, у яких реєструється природна інфекція. Коефіцієнт летальності серед коней становить приблизно 70–75 % (цей показник у людей становить приблизно 50 %).

Симптоми інфекції в людини характеризуються гарячкою, головним болем, сухим кашлем, больовими відчуттями під час дихання, запамороченням. Крім того, спостерігають незвичайну сонливість і біль під час дихання, запаморочення, неуважність. Вірус *Hendra* має тенденцію активно діяти на дихальну або нервову систему. В Австралії смертельні ускладнення включали: септичну пневмонію (важка інфекція легень, що має гнійний характер, абсцедування часток і значне руйнування легеневої тканини). Енцефаліт за цієї хвороби характеризується запаленням і набряком мозку, що призводить до судом або коматозного стану.

**Діагностика.** Діагноз встановлюється на підставі епізоотологічних, клінічних, патолого-анатомічних методів дослідження, остаточно – лабораторними методами. Виділення вірусу зі зразка рідини або тканини є прикінцевим методом підтвердження інфекції *HeV* (Huatt et al., 2001). Клінічними зразками можна заражати культуру клітин *Vero* або *RK13* (Halpin et al., 2000; Rockx et al., 2010). На цих культурах у позитивних випадках утворюється синцитій і «віконця» на поверхні клітинного моношару (Huatt et al., 2001). *HeV* був виділений із різних тканин, але виділення вірусу часто паралельно супроводжується серологічними та генетичними дослідженнями (Daniels et al., 2001). Інфекційний вірус може бути виділений зі зразків тканин, зібраних після загибелі (печінка, селезінка, нирки). У нефатальних випадках *HeV* може бути виділений із мазків глотки, гортані, сечового тракту та / або сироватки крові (Williamson et al., 1998; Field et al., 2010).

Отже, лабораторні тести, які використовуються для діагностики вірусу *Hendra* (*HV*) і вірусу *Nipah* (*NV*), включають виявлення антитіл за допомогою *ELISA* (*IgG* і *IgM*), полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (*RT-PCR*) та ізоляцію вірусу. Інші, модифікації ПЛР-аналізу, включно з варіантами на основі *TaqMan* або *SYBR Green*, використовуються в діагностичних установах Австралії (R. Simmons, unpubl. Obs.). З цих модифікованих методів найбільш чутливим виявився варіант орієнтований на ген *N* і на основі *SYBR-Green*, з чутливістю виявлення лише 200 вірусів *HeV* в 1 мл (Feldman et al., 2009).

Роботу з вірусом *Hendra* необхідно проводити в лабораторіях із 4 рівнем біобезпеки. Лабораторна діагностика інфекції у тварин і людей може передбачати відбір матеріалу від хворих на *Hendra* і *Nipah*, та проводиться під час гострої та реконвалесцентної фаз захворювання, з використанням комбінації тестів, включно з виявленням антитіл у сироватці або спинномозковій рідині (*CSF*), виявленням вірусної РНК (ПЛР) у сироватці крові, *CSF* або змивах глотки, і виділенням вірусу з *CSF* або змивів глотки. Можуть бути використані реакція нейтралізації, імуногістологія, електронна мікроскопія, проба на золотистих хом'яках тощо

(Daniels et al., 2001; Williamson, Torres-Velez, 2010; Guillame et al., 2009; Black et al., 2009; Smith et al., 2001; Hooper et al., 2001; Hyatt et al., 2001 Halpin et al., 2000; Crameri et al., 2002; Hayman et al., 2008; Chiang et al., 2010).

**Лікування.** Основним лікуванням у разі захворювання людей є інтенсивна підтримувальна терапія. Рибавірин використовувався з різною ефективністю. Нині розроблений глобулін для лікування хворих людей.

**Специфічна профілактика.** Було розроблено вакцинний препарат проти вірусу *Hendra*, який зареєстрований ветеринарною службою Австралії. Власники коней, які переміщували коней у Квінсленд або Новий Південний Уельс, мали вибір у проведенні вакцинації своїх тварин.

**Профілактика й заходи боротьби.** Важливим є захист кормів для коней та води від забруднення літаючими лисицями, рання ізоляція хворого коня під час очікування результатів діагностичних тестів та ветеринарної допомоги й відповідних заходів, а також хороша гігієна та практика біобезпеки.

Під час спалахів захворювання у Квінсленді увагу власників коней звертали на раптове захворювання тварини або її швидку загибель, особливо в районах де є популяція літаючих лисиць (можливість контакту із кіньми), або на коней, які були завезені із Квінсленда до іншого штату.

Дослідники вказують на те, що під час персистування вірусу в коней, тварина може бути перевезена до іншого штату і вже там може виникнути захворювання. Власники коней і лікарі ветеринарної медицини повинні бути знайомі з клінічними ознаками хвороби Хендра й одразу проводити розслідування у разі підозри.

Використовують засоби індивідуального захисту (ЗІЗ), на руки одягають рукавички, на ноги чоботи, комбінезон, маску *P2* та захисні окуляри. Останнє допомагає захистити обличчя від потенційного контакту з рідинами підозрюваного коня (слина, виділення з носа, кров і сеча). Власники ретельно мийть руки милом / дезінфікуючим засобом після всіх маніпуляцій. У цей час власник очікує результатів діагностичних досліджень. У разі позитивного результату тестів, виявляють усіх тварин (епізоотичне розслідування), які контактували протягом останніх декількох тижнів із твариною, і їх також досліджують. Під час спалахів захворювання в Австралії, урядом було прийнято рішення, що всі коні з позитивними на *HeV* тестами підлягають знищенню гуманними методами для запобігання поширенню інфекції серед людей та інших тварин. Після того, як усі тварини-носії збудника і хворі забиті, і проведено остаточну дезінфекцію карантинні обмеження знімають.

Для профілактики захворювання в людей рекомендують уникати тісного контакту з підозрілими в зараженні кіньми та такими, які з ними контактували. Підозрюваного в захворюванні коня, відділяють від загальної групи в окреме приміщення. За конем доглядають дотримуючись заходів біологічної безпеки. Повідомляють лікарів ветеринарної медицини в разі будь-якої зміни загального стану тварини.

## ЧУМА ДРІБНИХ ЖУЙНИХ

Чума дрібних жуйних (лат.: *Peste des petits ruminants*) – контагіозна вірусна хвороба овець і кіз із гострим та підгострим перебігом, яка характеризується гарячкою, виразковими ураженнями слизової оболонки ротової порожнини, геморагічним гастроентеритом, ураженням лімфоїдної системи й розвитком пневмонії.

**Економічні збитки.** Значних економічних збитків завдає чума дрібних жуйних тварин вівчарству і, здебільшого, козівництву, адже захворюваність у первинних вогнищах може досягати 100 % за високого рівня летальності (100 %). За природних умов на чуму дрібних жуйних хворіють лише домашні й дикі вівці й кози, причому кози більш сприйнятливі. Нині встановлено захворювання у верблюдів. Сприйнятливість до захворювання зумовлена віком і породою тварин. З диких дрібних жуйних у природних умовах сприйнятливі газелі, гірські козли, серни й ларистанські вівці.

**Історична довідка.** Хвороба вперше описана в 1942 році в Кот-д'Івуарі (берег Слонової кістки) Західна Африка (Gargadennec, Lalanne, 1942). У загальному списку особливо небезпечних хвороб роду морбілівірусів вона змінила нозоареал збудника чуми великої рогатої худоби. Чума дрібних жуйних, на відміну від чуми великої рогатої худоби, характеризується значною летальністю лише в дрібних жуйних. Стаціонарність хвороби властива Західній Африці, Середньому Сходу, Аравійському півострову та Південно-Західній Азії, Індійському субконтиненту де займаються натуральним козівництвом та вівчарством (Balamugan et al., 2014; Kumar et al., 2014; Muthuchelvan et al., 2015).

Для країн нозоареалу, де хворобу виявлено вперше або реєструють нетривалий час, характерне територіальне охоплення до 80 % господарств із рівнем захворюваності, який досягає від 1 до 100 випадків на 1000 гол. сприйнятливих тварин. У вогнищах інфекції захворюваність і летальність можуть становити до 80–100 %. У зв'язку з трансгесією ареалу чуми дрібних жуйних не можна виключати можливості появи останньої на території країн колишнього СРСР (Книзе А.В. и соавт., 2000).

Нині загалом 76 країн із приблизно 1,7 млрд (80 %) світової популяції овець і кіз (в Африці, на Близькому Сході) на Міжнародній конференції в Абіджані (Кот-д'Івуар) на високому рівні домовилися про глобальний план контролю і викорінення цього захворювання до 2030 року. Поширення хвороби на нові країни Південної Африки, Середньої Азії, Південно-Східної Азії, Китаю, Південної Європи й Західної Туреччини із залученням різних ліній PPRV є причиною глобального занепокоєння МЕБ (Wu et al., 2016).

**Характеристика збудника.** Чуму дрібних жуйних спричинює РНК-вмісний вірус родини *Paramyxoviridae* роду *Morbillivirus*, який має генетичну подібність і антигенну спорідненість із представниками цього роду. Віріони морбілівірусів складаються з нуклеокапсиду зі спіраль-

ним типом симетрії, який оточений двошаровою ліпопротеїновою оболонкою – суперкапсидом. Вірусні частки поліморфні, здебільшого округлої форми. Геном вірусу чуми дрібних жуйних представлений односторонньою, не сегментованою, лінійною РНК із негативною полярністю й константою седиментації – біля 50S. Послідовність геномної РНК вірусу чуми дрібних жуйних містить біля 16000 нуклеотидів. Щільність вірусу становить 1,24 г/см<sup>3</sup> (Gibbs et al. 1979).

Вірус чуми дрібних жуйних імунологічно споріднений з іншими морбілівірусами (вірусом кору, чуми собак, морбілівірусами морських ссавців), однак більше це проявляється із вірусом чуми великої рогатої худоби (Obi T.U. et al., 1990). Проте, з огляду на відмінності антигенної будови останніх, можна проводити диференціацію із застосуванням моноклональних антитіл. Серед трансдиференційних сайтів, як правило, два специфічні вірусу чуми великої рогатої худоби і три – вірусу чуми дрібних жуйних (чітка диференціація). Дослідниками також було виявлено чотири однакових білкових сайти (такі, що перекриваються) у цих двох вірусів, крім того, подібні сайти перекриття виявили у вірусів кору та чуми м'ясоїдних. Решта білкових сайтів була притаманна лише вірусам чуми великої рогатої худоби та чуми дрібних жуйних (Libeau G. et al., 1997).

Віріони морбілівірусів містять 6 структурних білків: нуклеопротеїн (*N*), тісно пов'язаний із вірусною РНК, фосфопротеїн (*P*), полімеразний білок (*L*), гемаглютинін (*H*), білок злиття – фузин (*F*) і матриксний (мембранний) білок (*M*). Вірус чуми дрібних жуйних не містить нейрамінідази.

Вірус чуми дрібних жуйних репродукується в культурах клітин тварини й людини: нирках і тестикулах ягняти й козеняти, нирках ембріона корови, вівці й лами, нирках амніону людини (*Vero*, *СHEB*, *BHK-21* тощо). Формування багатоядерних клітин є характерним для цитопатогенної дії морбілівірусів, більш чітко вона спостерігається в перещеплюваній культурі клітин *Vero*, і в первинній – нирки ягняти. Інфекційний процес у культурі клітин завершується їхнім лізисом. Титр вірусу, вирощеного в культуральних клітинних системах, рідко перевищує 5,5–6,0 lg ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup> (Obi T.U. et al., 1990).

*PPRV* генетично згруповані в чотири лінії (I, II, III і IV) на основі білка злиття (*F*) і нуклеокапсида (*N*) та аналізу послідовності генів (Shaila et al. 1996; Dhar et al., 2002; Kerur et al., 2008; Balamurugan et al., 2010). У минулому, лінії I–III циркулювали в Африці, у той час як група IV зазвичай трапляється в Азії (Shaila et al., 1996; Dhar et al., 2002). Однак недавні спалахи, за яких було виділено збудник IV групи, який був пов'язаний із великою епізоотією в Марокко, провокує ймовірний ризик потрапляння *PPR* в Європу через Іспанію та інші частини світу (Kwiątek et al., 2011). Розповсюдження хвороби до низки нових країн Африки та Азії із залученням різноманітних ліній *PPRV* є причиною глобального занепокоєння (Kwiątek et al., 2011) Світової організації охорони здоров'я тва-

рин (WOAH-OIE) та Продовольчої та сільськогосподарської організації (FAO) які нині пропонують Програму (OIE, 2014) викоринення хвороби для глобальної елімінації (Parida et al. 2015).

Збудник чуми дрібних жуйних нестійкий у зовнішньому середовищі й до впливу низьких концентрацій загальноуживаних дезінфекційних речовин.

**Епізоотологічні відомості.** Нині хворобу реєструють на території Африканського континенту і у прилеглих до нього країнах Азії, які мають спільні міжконтинентальні кордони сполучення. Протягом останніх 15 років (2005 – 2019 рр.) щорічно хворобу реєстрували в Афганістані, Буркіна Фасо, ЦАР, Гвінеї, Гвінеї-Бісау, Ірані, Іраку, Непалі, Пакистані, Туреччині. З певною періодичністю хворобу реєстрували в Алжирі (2011 – 2013, 2016, 2018), Бангладеш (2007 – 2019), Беніні (2005 – 2017), Бутані (2010, 2013 – 2016, 2018, 2019), Камеруні (2005 – 2017), Китаї (2007 – 2008, 2010, 2013 – 2018), Коморах (2010, 2012 – 2018), Республіці Конго (2006 – 2016, 2019), Кот Д'івуарі (2005, 2007 – 2018), Джибуті (2016, 2018–2019), Єгипті (2012–2018), Єритреї (2005–2018), Ефіопії (2005–2018), Габоні (2006 – 2007, 2010 – 2017), Грузії (2016), Гамбії (2008 – 2009, 2016 – 2018), Гані (2005 – 2018), Індії (2005 – 2018), Ізраїлі (2005 – 2006, 2011 – 2019), Кенії (2006 – 2016, 2018 – 2019), Кувейті (2007 – 2018), Лівії (2012 – 2019), Ліберії (2016 – 2018), Мальдівах (2009 – 2011, 2016 – 2017), Мавританії (2005 – 2018), Монголії (2016 – 2017), Марокко (2008 – 2009, 2015), Нігері (2008 – 2019), Омані (2005 – 2018), Палестинській Автономії (2005 – 2018), Саудівській Аравії (2005 – 2018), Сенегалі (2005 – 2018), С'єрра Леоне (2009 – 2018), Сомалі (2008 – 2015, 2019), Південному Судані (2014 – 2015, 2017), Судані (2005 – 2018), Таджикистані (2007 – 2009, 2013), Танзанії (2008 – 2018), Того (2005 – 2018), Тунісі (2008 – 2009, 2011 – 2014, 2016 – 2019), Уганді (2007 – 2018), ОАЕ (2008 – 2010, 2016 – 2019), Ємені (2005 – 2016), Замбії (2010, 2015 – 2017).

Дослідження дрібних жуйних у Нігерії в реакції нейтралізації (РН) показало, що 30–40 % обстежених тварин мали антитіла до вірусу чуми дрібних жуйних (вірусносійство) (Braide V., 1981). Північним кордоном локалізації чуми дрібних жуйних є 40 ° північної широти – Туреччина, південним кордоном є екватор. Це означає що кордони хвороби наблизилися до країн Закавказзя та Північного Кавказу Росії. Найбільш «урожайним» у новому тисячолітті був 2004 рік, коли нараховували 34 неблагополучних із цієї хвороби країни. У дикій фауні чуму дрібних жуйних реєстрували лише в Кувейті. Значну кількість випадків захворювання овець і кіз здебільшого реєструють у неблагополучних країнах, лише овець – приблизно у 20–30 % неблагополучних країн, лише кіз – у 5–10 %, лише в дикій фауні – в окремих країнах. Напруженість ситуації й розвиток епізоотичного процесу чуми дрібних жуйних характеризується відповідними коефіцієнтами інцидентності й летальності. Коефіцієнт летальності склав від 1,6 до 74 % у країнах Азії і від 22 до 90,1 % у країнах Африки, що вказує на різний ступінь

патогенності вірусу. Високий ступінь патогенності спостерігали в кіз. Дослідники вказують, що нині в польових умовах виділяються ізоляти, які здатні призводити до 90–100 % захворюваності й летальності.

Епізоотична ситуація з чуми дрібних жуйних характеризується ознаками циклічності – 7–14 років. Протягом 1989 – 2003 рр. у результаті проведених ветеринарно-санітарних заходів хворобу було ліквідовано в 6 африканських країнах (Єгипті, Йорданії, Кувейті, Лівані, Нігерії, Судані). Як показали результати аналізу, у наступні роки в цих країнах хвороба виникла знову. У деяких країнах із профілактичною метою продовжують вакцинацію проти чуми дрібних жуйних незважаючи на благополуччя території.

За повідомленнями С. М. Мамадалиєва и соавт. (2006) чуму дрібних жуйних у Таджикистані стали реєструвати ще з 1995 року та нині ця інфекція набуває ензоотичних для регіону характеристик. За результатами проведеного серологічного моніторингу антитіла виявляли в ІФА в титрах 1 : 50–1 : 3200, превалентність вірусу серед тварин за даними досліджень сироваток становила приблизно 80 % (Коломьщев А. А. и соавт., 2006). Бакулов И. А. (2000) зазначає, що захворювання охоплює все більше нових територій у Середній Азії, хворобу стали реєструвати в Європі, Афганістані, країні, що межує з південними регіонами СНД. У 2003 році на південних територіях Республіки Казахстан (Жамбильська та Південно-Казахстанська області) виник спалах чуми дрібних жуйних. Пізніше з'ясувалось, що захворювання тварин у Таджикистані й Казахстані спричинив ідентичний вірус чуми дрібних жуйних. Виділений штаб «Кентау-7» було паспортизовано й депоновано в НДСГІ.

За даними дослідників (Таджикистану, Казахстану, РФ) можна зробити висновок, що вірус чуми дрібних жуйних змінює свої біологічні властивості, він став уражати породи дрібної рогатої худоби, раніше несприйнятливі до нього (Коломьщев А. А. и соавт., 2006).

Джерелом вірусу чуми дрібних жуйних є хворі тварини і вірусносії. Збудник активно виділяється з організму уражених тварин ще в інкубаційному періоді. Вірус з організму хворої тварини виділяється з усіма екскретами й секретами й передається аерогенним, контактним та аліментарним шляхами, провідним із яких є аерогенний.

Деякою мірою за цього захворювання проявляється сезонна складова, яка корелює з рухом тварин (міграція тварин у відгінному скотарстві) та кліматичними чинниками (сезони дощів тощо).

Нині з'являється все більше повідомлень про можливість резервування вірусу в організмі перехворілих тварин та формування латентних форм інфекції з наступним персистуванням вірусу. Перехворілі на чуму дрібні жуйні тварини на довгі роки залишаються носіями збудника (Touunkara K. et al., 1996).

У великої рогатої худоби і свиней хвороба перебігає без прояву клінічних ознак, хоча антитіла виявляються в РЗК, РДП, ІФА. Для цього захворювання також властивий асоціативний перебіг із вірусними й бактеріальними інфекціями. Отже, велика рогата худоба, верблюди, дикі жуйні можуть резервувати вірус цього захворювання в міжепізоотичні періоди (Abraham et al., 2005; Balamurugan et al., 2012, 2014, 2015; Singh et al. 2004; Abubakar et al., 2015; Woma et al., 2015; Fentahun, Woldie, 2012).

Експериментально вдається заразити сайгаків і американських білохвостих оленів.

**Патогенез.** Після зараження вірус проникає в кров, розноситься по всьому організму й розмножується переважно в клітинах PEC: лімфовузлах, кістковому мозку та інших тканинах. Виникає імуносупресія, як наслідок – розвиток запальних процесів у слизових оболонках (особливо травного тракту) і шкірі, безперешкодно розвивається секундарна мікрофлора, яка розташовувалася на покривному епітелії. Розвивається крупозно-дифтеритне запалення, утворюються ерозії та виразки.

**Клінічні ознаки й перебіг.** Форма перебігу й наслідки захворювання зумовлені породною сприйнятливістю тварин до захворювання, віком, умовами утримання, наявністю прихованих інфекційних захворювань.

Інкубаційний період за чуми дрібних жуйних триває від 2 до 15 діб і в середньому становить 4–6 діб, із подальшим розвитком 3–4-денної гарячки, за якої температура тіла тварини підвищується до 41 °С. Потім з'являються ерозії на слизових оболонках. Загибель відбувається здебільшого після бронхолегеневих ускладнень. За розвитком клінічних ознак виділяють п'ять форм: надгостру, гостру, підгостру, хронічну й атипову.

Надгостра й гостра форми чуми дрібних жуйних. Інкубаційний період триває в середньому 2–4 доби, потім у тварин різко підвищується температура тіла (до 40–42 °С). На початку захворювання спостерігають запор, що змінюється діареєю з домішкою слизу і крові, а також набряк губ, гіперемію слизової оболонки ротової порожнини з подальшим розвитком виразкового або виразково-некротичного стоматиту, кашель, бронхопневмонію, катаральні або катарально-гнійні кон'юнктивіт і риніт. У кітних тварин бувають аборти. На 5–10 добу у хворих тварин спостерігають зневоднення, виснаження, гіпотермію, що призводить до летальних наслідків.

Надгостра форма чуми дрібних жуйних відрізняється від гострої тим, що на неї здебільшого хворіють кози. Вона перебігає швидше та тяжче. Симптоми, тривалість захворювання та інкубаційний період гострої й надгострої форм дуже подібні. За цих форм перебігу можна спостерігати ускладнення як інфекційними, так і паразитарними хворобами, у тому числі гематозоонозами. За менш тяжкого перебігу хвороба переходить у хронічну форму. Нечасто настає одужання.

Підгостра і хронічна форми чуми дрібних жуйних розвиваються протягом 10–15 діб, температура тіла у хворих тварин тримається на рівні



39,5–40,5 °С. Для цих форм характерні стоматит, поява слизово-гнійних виділень у кутах губ, папули та пустули в ділянці підборіддя, ротової й носової порожнин, гарячка, пневмонія, діарея, носові та очні витікання, ектимоподібні ураження шкіри. Часто спостерігається розвиток секундарних інфекцій. Клінічні ознаки за цих форм перебігу досить різнобічні.

Атипова форма. Спостерігається нечасто, у самок характеризується ознаками збудження, вульвовагінітами, абортами.

**Патолого-анатомічні** та гістологічні зміни відбуваються здебільшого в шлунково-кишковому тракті, ступінь їхнього прояву варіює залежно від тяжкості перебігу. Характерними змінами є запалення та ерозії слизових оболонок із точковими або смугастими крововиливами в товстому відділі кишечника та явищами бронхопневмонії. За ускладнень спостерігають зміни на слизовій піднебіння, зіву і верхньої третини стравоходу. Виразки з нерівними краями, вкриті фібринозно-гнійними нашаруваннями, виявляють у дванадцятипалій кишці та ділянці пєсєрових бляшок. У пєсєрових бляшках виявляють також смугасті крововиливи з подальшим розвитком некрозу. У тонкому відділі кишечника спостерігають десквамацію й некроз залозистого епітелію. Селезінка збільшена, з ознаками лімфоцитолізу. У печінці спостерігають вогнищевий коагуляційний некроз. Іноді виявляють ерозивні вульвовагініти. Лімфатичні вузли збільшені, з крововиливами і вогнищевими некрозами. У трахеї та легенях зміни проявляються гіперплазією, вакуолізацією епітелію, з явищами десквамації. Часто спостерігається апікальна бронхопневмонія. Плеврити та гідроторакс реєструють нечасто.

У разі гістологічного й імуногістохімічного дослідження зміни виявляють здебільшого в епітеліоцитах легень і голодної кишки: помічають ендоплазматичні та ендонуклеарні еозинофільні включення.

За хронічного перебігу спостерігають гіперкератоз і апоптоз епітелію. Дегенеративні зміни, некрози та мікроабсцеси нечасто виявляють у сальних залозах. У ретикулоендотеліальних клітинах виявляють ендонуклеарні включення (Diallo et al., 1989; Shaila et al., 1989; Калантаєнко Ю. Ф. и соавт., 2006).

**Діагностика.** Діагноз на чуму дрібних жуйних ставлять на підставі епізоотологічних і клінічних даних, патолого-анатомічних змін та результатів лабораторних досліджень. Лабораторна діагностика ґрунтується на виділенні та ідентифікації збудника, виявленні нуклеїнової кислоти, вірусспецифічного антигену або антитіл.

Виділення вірусу з крові, змивів із кон'юнктиви та носоглотки, передлопаткових та мезентеріальних лімфатичних вузлів, селезінки та легень проводять у первинних культурах клітин нирки ембріона вівці або кози, а також перещеплюваній культурі клітин *Verо*.

Індикацію та ідентифікацію вірусних антигенів в інфікованих тканинах проводять із використанням РЗГА, РЗК, РІЕОФ, РГА, РІФ, ІФА, іму-

ноцитохімічних і гістологічних методів, а виділеного вірусу – із застосуванням електронної мікроскопії, у культурі клітин *Vero* – за ЦПД або в РН. Використовують методи гібридизації нуклеїнових кислот (Taylor et al., 1990; Pandey et al., 1992; Wosu, 1985; Shaila et al., 1996; Saliki et al., 1994; Rossiter et al., 1985; Taylor et al., 1990; Chandran et al., 1995; Libeau et al., 1994; Singh et al., 2004; Balamurugan et al., 2007).

Нині з успіхом використовують методи молекулярної біології – полімеразну ланцюгову реакцію (*RT-PCR*) (Forsyth, Barrett, 1995; Balamurugan et al., 2006), РТ-ПЛР у реальному часі (Bao et al., 2008; Balamurugan et al., 2010, 2012) і контурно-опосередкований ізотермічний аналіз ампліфікації (*LAMP*) (Li et al., 2010; Dadas et al., 2012).

Чутливість розроблених методів ПЛР на клінічному матеріалі від інфікованих вірусом чуми дрібних жуйних становить 100 %.

З діагностичною метою ставлять також біологічну пробу на козенятах, яких заражають кров'ю або суспензією, виготовлену з лімфатичних вузлів, отриманих від хворих тварин у першу добу хвороби. У позитивних випадках тварини або захворюють із розвитком характерних ознак хвороби, або в них зростає рівень специфічних до вірусу чуми дрібних жуйних титрів антитіл (Калантаєнко Ю. Ф. і соавт., 2006).

**Диференційна діагностика.** Чуму дрібних жуйних необхідно диференціювати від *катаральної гарячки овець* (виражена сезонність, остаточно в серологічних реакціях), *ящуру* (контагіозність, злюкисний перебіг у молодняку овець майже із 100 % летальністю, біологічна проба на морських свинках), *віспи овець і кіз* (значна контагіозність, стабільність у формуванні віспин, виявлення тілець включень), *хвороби Найробі* (рецидивна гарячка, геморагічний гастроентерит) та *гарячки долини Ріфт* (вірусологічні дослідження), *злюкисної катаральної гарячки* (спорадичність перебігу, ураження очей та нервові розлади, вірусологічне дослідження), *контагіозної ектими* (ензоотії в стаціонарно неблагополучних господарствах проявляються в період відлучення молодняку або окоту, у маток уражаються соски й вим'я, у ягнят – слизова ротової порожнини, крім того, у дорослих тварин реєструють стоматити, ураження губ, статевих органів і копит, кінцево проводять вірусологічне дослідження), *кокцидіозу* (копрологічні дослідження фекалій із подальшим виявленням яєць гельмінтів), *пастерельозу* (крім бронхолегеневих уражень виявляють набряки, септичний перебіг, бактеріологічне дослідження), незаразної бронхопневмонії та мінеральних отруєнь (вірусологічні дослідження), *контагіозної ектими (Orf)*, *інфекційної плевропневмонії кіз, віспи овець, прикордонної хвороби*.

Більш складно диференціювати чуму дрібних жуйних від *чуми великої рогатої худоби* (хоча остання й ліквідована в масштабах земної кулі; подібна клінічна картина, близька генетична та антигенна спорідненість). Специфічним для вірусу чуми дрібних жуйних є розмноження

в культурі клітин нирки вівці, у такому разі розмір віріонів дорівнює 500–700 нм, у той час як вірус чуми великої рогатої худоби в указаній культурі клітин не репродукується, а величина віріонів становить 300 нм. Застосовують також реакцію перехресної нейтралізації з використанням гомологічних і гетерологічних вірусів та сироваток, методи на основі ІФА з використанням полі- і моноклональних антитіл: точковий, конкурентний, «сендвіч»-варіант та імунохімічні методи. Застосування моноклональних антитіл в імуногістохімічному методі дозволяє проводити диференціацію вірусів чуми дрібних жуйних від чуми великої рогатої худоби як у культурі клітин, так і в патологічному матеріалі (язик, кишечник, брижі, селезінка, легені).

Застосування методів гібридизації нуклеїнової кислоти з використанням кДНК-зондів із радіоактивними або ферментними мітками значно спрощує і прискорює проведення диференційної діагностики.

Сучасні дослідження показують, що диференціація штамів чуми дрібних жуйних і чуми великої рогатої худоби може бути проведена методами, які ґрунтуються на аналізі геному збудників. Однак такі дослідження вимагають додаткових серологічних досліджень з ідентифікації.

**Імунітет.** Тварини після перехворювання на чуму дрібних жуйних набувають тривалої стійкості до повторного зараження, про що свідчить наявність у крові комплементозв'язувальних, преципітувальних і вірусонейтралізуючих антитіл. У неблагополучних зонах для специфічної профілактики чуми дрібних жуйних застосовують як гомологічні, так і гетерологічні вакцини у формі атенуйованих, інактивованих та рекомбінантних препаратів.

Раніше для профілактики чуми дрібних жуйних використовували вакцини зі штамів вірусу чуми великої рогатої худоби.

Першою розроблена гомологічна вакцина проти *PPRV* з використанням живого атенуйованного нігерійського штаму *PPRV Nig 75/1* після 63 пасажів у культурі клітин *Vero*. Після щеплення вакцина забезпечувала активний імунітет протягом 3 років (Diallo et al., 1989; Diallo et al., 1995; Zahur et al., 2014). Вакцина була безпечною в польових умовах і, навіть, для вагітних тварин і індукувала імунітет у 98 % вакцинованих (Diallo et al., 1995). Аналогічно, високоімуногенними виявились і три інші гомологічні вакцини проти *PPRV*, у яких використовувались індійські ізоляти *PPRV* (козячого походження, *Sungri* 1996 і *CBE* 1997; овечого походження, *Arasur* 1987). Вакцини забезпечували добрий імунітет за мінімальної рекомендованої дози  $10^3$  ТЦД<sub>50</sub>/см<sup>3</sup> (Saravanan et al., 2010).

Розроблена також рекомбінантна вакцина проти чуми дрібних жуйних на основі рекомбінантного вірусу *recCapPPRV/F*. Цей вірус було отримано шляхом вбудовування гена *F* білка, відібраного від атенуйованого вірусу чуми дрібних жуйних, у геном авірулентного вірусу віспи овець і кіз.

**Профілактика й заходи боротьби.** Для запобігання занесення вірусів чуми дрібних жуйних на територію України забороняється ввезення з неблагополучних щодо цієї хвороби регіонів, країн: 1) тварин, вакцинованих проти чуми дрібних жуйних; 2) ветеринарні органи мають вимагати наявності міжнародного ветеринарного сертифікату, який підтверджує що тварини: 1) у день відвантаження не мали клінічних ознак чуми дрібних жуйних; 2) утримувались у країні, вільній від цього захворювання, від народження або протягом як мінімум останніх 3 тижнів (21 день); 3) у разі імпортування сперми овець і кіз у нашу країну органи ветеринарної медицини мають вимагати наявності ветеринарного сертифікату, який підтверджує, що донори: 1) не мали клінічних ознак захворювання чуми дрібних жуйних у день відбирання сперми і протягом подальшого 21 дня; 2) утримувались у країні, вільній від чуми дрібних жуйних; 4) диких тварин, крім тих, що в день відправки не мали клінічних ознак захворювання та останні 28 днів перед відправленням перебували на карантинній станції; 5) продуктів тваринного походження (від овець і кіз), у тому числі кормів, призначених для використання в сільському господарстві та промисловості, крім оброблених за технологіями, що забезпечують знищення збудника хвороби.

Проводиться обов'язкова ідентифікація всього наявного поголів'я овець і кіз відповідно до чинного законодавства. Рішенням ДНПК при Кабінеті Міністрів України можливе запровадження профілактичного щеплення сприйнятливих тварин у буферних зонах. Глибина буферної зони визначається рішенням ДНПК при Кабінеті Міністрів України. Підставою для формування буферної зони є спалах чуми дрібних жуйних на суміжній з Україною території на відстані не більше 100 км.

Заходи в разі виникнення підозри на чуми дрібних жуйних. У разі виникнення підозри щодо зараження тварин у господарстві вірусом чуми дрібних жуйних власнику або утримувачу тварин слід протягом двох годин повідомити про це уповноваженого (офіційного) лікаря ветеринарної медицини. Уповноважений (офіційний) лікар ветеринарної медицини зобов'язаний повідомити про підозру Головного державного інспектора ветеринарної медицини району, району в місті, міста (далі – Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території) та розпочати епізоотичне розслідування для підтвердження або спростування присутності захворювання, у тому числі брати участь у відборі зразків для лабораторного дослідження.

У разі виникнення підозри щодо захворювання Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території негайно повідомляє Головного державного інспектора ветеринарної медицини області, встановлює карантинні обмеження на 72 години (до підтвердження діагнозу) та офіційний нагляд за господарством і вимагає від власника та/або утримувача, органу місцевого самоврядування виконання за-

ходів щодо: 1) заборони переміщення сприйнятливих тварин та продукції від них, обліку сприйнятливих тварин усіх категорій, у тому числі загиблих. Облік, який ведеться постійно. Інформація про результати обліку надається уповноваженому (офіційному) лікарю ветеринарної медицини та повинна бути ним перевірена; 2) надання інформації про господарські зв'язки, переміщення тварин, місця захоронення трупів; 3) збору інформації про клінічний стан овець і кіз у приватній власності громадян відповідного населеного пункту, де перебуває неблагополучне господарство, у цьому особлива увага приділяється вівцям і козам, які є власністю працівників господарства; 4) ізолювання утримання тварин сприйнятливих видів, їхнього приплоду, генетичного матеріалу від них у відповідних місцях, де їх можна ізолювати, недопущення їхнього переміщення без погодження уповноваженого (офіційного) лікаря ветеринарної медицини як за межі, так і в межах господарства до отримання результатів розслідування; 5) переміщення осіб, тварин інших видів, що не є сприйнятливими до захворювання, та транспортних засобів до/або з господарства, корму для тварин, устаткування, відходів, гною, сміття, добрив тощо виключно за погодженням уповноваженого (офіційного) лікаря ветеринарної медицини, що встановлюватиме умови для запобігання будь-яким ризикам поширення захворювання; 6) призупинення: обробок, закладання на зберігання генетичного (племінного) матеріалу (сперма, ембріони, яйцеклітини); забою сприйнятливих тварин на м'ясо; 7) встановлення на входах і виходах із будівель або місць розміщення тварин, сприйнятливих до захворювання, та самого господарства належних засобів дезінфекції та дезінсекції; 8) допуску на територію господарства працівників лише в спецодязі, які пройшли дезінфекцію; 9) проведення лабораторно-діагностичних досліджень усіх випадків захворювання овець і кіз з урахуванням типових клінічних ознак та результатів епізоотичного розслідування.

Під час проведення епізоотичного розслідування визначають: 1) тривалість часу, протягом якого захворювання могло існувати в господарстві перш, ніж про нього повідомили або запідозрили. У цьому разі враховується інкубаційний період, який може передувати появі типових клінічних ознак захворювання; 2) шляхи потенційного занесення збудника; 3) міжгосподарські зв'язки; 4) рух осіб, тварин, туш, транспортних засобів, обладнання або будь-яких інших об'єктів, що могли сприяти розповсюдженню вірусу овець і кіз, до/з господарства, у якому підозрюється захворювання.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території визначає осіб, відповідальних за координацію заходів із ліквідації чуми дрібних жуйних і проведення епізоотичного розслідування.

Власник або утримувач тварин, підозрюваних у захворюванні, забезпечує дотримання заходів, передбачених Інструкцією, до закінчення

епізоотичного розслідування й отримання офіційних результатів лабораторних досліджень.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території може здійснювати будь-які заходи, передбачені в Інструкції, в інших господарствах, якщо їхнє розташування, їхня побудова або контакти із господарствами, де є підозра на захворювання, дають підстави підозрювати можливе інфікування.

Підставою для підозри щодо чуми дрібних жуйних є: – інформація про неблагополучність території, з якої було завезено тварин, продукцію, яка не пройшла термічну обробку, або генетичний (племінний) матеріал; – виявлення у тварин характерних для чуми дрібних жуйних клінічних ознак або патолого-анатомічних змін; – позитивні результати лабораторних досліджень у однієї або декількох тварин стада, господарства, населеного пункту, у якому не проводилася вакцинація.

У разі виявлення патолого-анатомічних змін, характерних для чуми дрібних жуйних, під час ветеринарно-санітарної експертизи уповноважений (офіційний) лікар ветеринарної медицини зобов'язаний повідомити про це Головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території і вжити заходів для ізолювання туші до встановлення остаточного діагнозу відповідно до чинного законодавства.

Заходи в епізоотичному вогнищі (неблагополучному пункті) 1. Після діагностування чуми дрібних жуйних в епізоотичному вогнищі встановлюється карантин. Рішенням місцевої ДНПК затверджують межі неблагополучного пункту, зони захисту, зони спостереження (нагляду), план заходів із недопущення розповсюдження захворювання за межі неблагополучного пункту та його ліквідації.

Розміри зон захисту та нагляду залежать від епізоотичної ситуації, характеру збудника інфекції (тропізм, варіабельність, штам, спектр патогенності, вірулентність, стійкість у навколишньому середовищі, чутливість різних видів і статеві-вікових груп), шляхів передачі збудника, особливостей території, історичних, географічних та природно-кліматичних особливостей місцевості; рівня біобезпеки господарства; наявності господарських зв'язків, транспортних шляхів, синантропних птахів тощо.

У плані заходів із ліквідації та недопущення розповсюдження захворювання передбачається, що: 1) усі тварини сприйнятливих видів із клінічними ознаками у епізоотичному вогнищі мають бути невідкладно піддані умертвінню на місці (знищені); шкури клінічно здорових тварин, забитих у період неблагополуччя, дезінфікують методом, що гарантує знищення збудника хвороби, і можуть бути вивезені з господарства після зняття карантину; загиблі та забиті тварини мають бути спалені, рештки закопані у визначеному рішенням ДНПК місці. Ці операції мають виконуватись у такий спосіб, щоби мінімізувати ризик розповсюдження збудника захворювання; 2) усі тварини сприйнятливих видів, що не мають клінічних ознак

епізоотичному вогнищі, підлягають обов'язковому щепленню відповідно до рішення ДНПК. Тварини, у яких після щеплення проявляються ознаки хвороби, підлягають забою згідно з підпунктом 1 пункту 2 цього розділу. У разі відмови власника від щеплення тварин усі сприйнятливі тварини в епізоотичному осередку підлягають знищенню; 3) корм для тварин, гній, сміття та інші об'єкти, що можуть бути заражені, мають бути знищені або оброблені методом, який гарантує знищення збудника; 4) після виконання операцій, наведених у підпунктах 1, 2 пункту 2 цього розділу, приміщення, що використовувалися для розміщення тварин, сприйнятливих до захворювання, їхні околиці, транспортні засоби, що використовувалися для перевезення, усе обладнання, що може бути зараженим, мають бути очищені та продезинфіковані.

Захоронення туш, їхніх частин, решток тварин має бути достатньо глибоким, щоб унеможливити доступ тварин до туш, їхніх частин, решток і не заразити горизонт ґрунтових вод. Поновлення поголів'я в господарстві здійснюється за погодженням Головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території після отримання позитивних результатів перевірки уповноваженим (офіційним) лікарем ветеринарної медицини, очищення та дезінфекції, виконання інших заходів згідно з положеннями інструкції про заходи боротьби.

У цьому разі уповноважений (офіційний) лікар ветеринарної медицини здійснює нагляд за тим, щоб: 1) використовувалися зареєстровані в Україні засоби дезінфекції та дезінсекції, які гарантовано діють на збудника згідно з інструкціями щодо їхнього застосування (використовують гарячий розчин натрію гідроксиду (2 %), розчини гіпохлориту натрію (12,5 %), розчин екоциду (1 %); 2) якщо забій стада провести неможливо забезпечується ізолювання інфікованих стад і хворих тварин протягом принаймні 45 днів після одужання; 3) заходи з очищення, дезінфекції та дезінсекції проводилися під офіційним контролем відповідно до вимог чинного законодавства та в спосіб, що обмежує ризик поширення захворювання; 4) після закінчення заходів, зазначених у інструкції про заходи боротьби, переконатися, що вони були виконані належним чином і що минуло не менше 28 днів із моменту загибелі чи забою останньої хворої тварини або щеплення.

М'ясо, інші продукти забою, отримані від тварин, підозрюваних у захворюванні на чуму дрібних жуйних, але забитих до встановлення підозри, направляють на промпереробку або проварювання з урахуванням стійкості збудника відповідно до Інструкції.

З моменту забою до направлення м'яса на промпереробку або проварювання за рішенням ДНПК дозволяється його тимчасове зберігання в холодильних камерах на спеціальних підприємствах із забою та/або переробки тварин із дотриманням умов ізоляції від інших партій м'яса та цільового використання.



Внутрішні органи та інші продукти забою тварин, забитих після встановлення підозри щодо захворювання, за рішенням ДНПК направляють на технічну утилізацію на спеціалізованих підприємствах.

Щоразу після забою проводяться заходи з дезінфекції, дезінсекції та дератизації всіх місць, де перебували забиті тварини.

У випадку, коли господарство складається з двох або більше окремих виробничих одиниць, рішення щодо поводження та застосування обмежувальних заходів до них приймається рішенням ДНПК.

Тварин, що були піддані щепленню проти чуми дрібних жуйних та внесені до реєстру щеплених тварин, забороняється переміщувати, крім випадків переміщення до забійного пункту для негайного забою.

Заходи в зоні захисту. Після підтвердження діагнозу рішенням місцевої ДНПК навколо зараженого господарства з урахуванням ландшафтно-географічних та природно-кліматичних умов створюється захисна зона із мінімальним радіусом у три кілометри. Межі таких зон визначаються з урахуванням епізоотичної ситуації, характеру збудника інфекції, шляхів передачі збудника, особливостей території, історичних, географічних та природно-кліматичних особливостей місцевості, рівня біобезпеки господарства, наявності господарських зв'язків, транспортних шляхів, синантропних птахів, географічних, адміністративних, екологічних та епізоотичних чинників, пов'язаних із захворюванням, а також спроможності моніторингу.

Якщо зони розташовуються на території понад одного адміністративного району, територіальні органи компетентного органу відповідних районів співпрацюють у визначенні зон, зазначених у пункті 1 цього розділу, та затверджують рішенням обласної ДНПК.

Місцевою ДНПК може бути прийнято рішення змінити (зменшити або збільшити) межі захисної зони й зони нагляду, тривалість обмежувальних заходів з огляду на: чинники географічного розташування та екологічні чинники; присутність, розповсюдження та тип переносників; результати епізоотичних розслідувань; результати лабораторних досліджень; результати моніторингу; контрольні заходи, що фактично застосовуються.

У цьому разі територіальні органи компетентного органу забезпечують застосування в зоні захисту таких заходів: 1) ідентифікація й реєстрація всіх господарств у зоні, у яких є тварини сприйнятливих видів; 2) перевірка клінічного стану тварин сприйнятливих видів в усіх господарствах незалежно від форми власності, в разі необхідності включно з відбором зразків для лабораторного дослідження; 3) заборона переміщення та перевезення тварин сприйнятливих видів дорогами загальнодержавного та/або місцевого значення, за винятком службових доріг господарств. Проте компетентний орган може надавати звільнення від такої заборони для переміщення тварин транзитною дорогою або залізницею без розвантаження чи зупинок; 4) тварини сприйнятливих

видів мають залишатися в господарстві, у якому вони утримуються, крім випадків транспортування під офіційним наглядом безпосередньо до бойні, розташованої в цій зоні, для екстреного забою або в разі відсутності бойні під ветеринарним наглядом – до бойні в зоні нагляду, визначеної компетентним органом.

Заходи, вжиті в зоні захисту, тривають не менше 28 днів після знищення всіх клінічно хворих тварин в епізоотичному вогнищі або з дати останньої вакцинації відповідно до та проведення операцій з очищення та дезінфекції відповідно до Інструкції.

Проте якщо захворювання поширилося, Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території продовжує тривалість заходів і в разі необхідності запроваджує введення індикаторних тварин. Так само, специфічна вакцинація може розглядатися, коли захворювання розповсюджується ширше.

Територіальні органи невідкладно інформують компетентний орган про вжиті заходи. У цій зоні проводяться лабораторно-діагностичні дослідження всіх загиблих тварин сприйнятливих видів з урахуванням клінічних ознак, результатів епізоотологічних даних. Забороняється проведення виставок, ярмарків, аукціонів тощо із залученням живих тварин, сприйнятливих до цього збудника. За рішенням компетентного органу, підтвердженим рішенням ДНПК, може проводитися вакцинація овець і кіз із метою захисту конкретної породи.

Продукти забою, отримані від щеплених тварин у перші 28 днів після щеплення, піддаються промисловій переробці, шкури знищуються.

У випадку проведення вакцинації слід дотримуватися таких правил: 1) вакцинуються всі ідентифіковані тварини. Неідентифіковані тварини підлягають примусовій ідентифікації, у разі відмови власника – знищуються; 2) усі вакциновані тварини вносяться до реєстру, який ведеться компетентним органом; 3) усі вакциновані тварини залишаються в межах господарств, де була проведена вакцинація, доки їх не відправлять до бойні, призначеної компетентним органом, для негайного забою. У разі потреби переміщення тварин (у тому числі для спільного випасання) дозволяється лише після проведення державним інспектором ветеринарної медицини перевірки всіх підозрілих тварин у господарстві/домогосподарстві та підтвердження, що жодна тварина не підозрюється в інфікуванні, але не раніше, ніж через 28 днів після завершення вакцинації. Територіальні органи щодня до закінчення вакцинації інформують компетентний орган про хід вакцинації.

Заходи в зоні нагляду. У зоні нагляду відповідно до рішення ДНПК здійснюються такі заходи: 1) реєстрація всіх господарств у зоні, у яких є тварини сприйнятливих видів; 2) перевірка клінічного стану тварин сприйнятливих видів в усіх господарствах незалежно від підпорядкування та форми власності. У разі підозри щодо хвороби проводять відбір зразків для лабораторного дослідження; 3) заборона переміщення та

перевезення тварин сприйнятливих видів дорогами загальнодержавного та/або місцевого значення, за винятком службових доріг господарств. Проте компетентний орган може надавати звільнення від такої заборони для переміщення тварин транзитною дорогою або залізницею без розвантаження чи зупинок; 4) тварини сприйнятливих видів мають залишатися в межах зони нагляду впродовж не менше 28 діб після останнього випадку захворювання, крім здавання на забій, за згодою відповідного територіального органу компетентного органу. Після цього тварини можуть бути переміщені з цієї зони за умови, що таке переміщення здійснюється за погодженням територіального органу компетентного органу лише після проведення уповноваженим (офіційним) лікарем ветеринарної медицини перевірки всіх тварин сприйнятливих видів у господарстві та підтвердження відсутності підозри в інфікуванні.

Якщо заборони, передбачені у відповідних пунктах Інструкції, залишаються діючими понад 30 діб через подальші випадки захворювання та в результаті проблем з утриманням тварин, компетентний орган може після подання клопотання власником, що пояснює підстави такого застосування (погодженого з відповідним територіальним органом), дозволити переміщення тварин із господарства в межах зони захисту або зони нагляду за умови, якщо: проведено перевірку всіх тварин у господарстві, з якого планується переміщення; тварини, що переміщуватимуться, пройшли лабораторні дослідження згідно з положеннями Інструкції отримали негативний результат; кожна тварина ідентифікована; вжито всіх запобіжних заходів, зокрема очищення та дезінфекція вантажівок перед завантаженням та після перевезення, для уникнення ризику поширення збудника захворювання під час такого переміщення. 2. Місцева ДНПК забезпечує інформування населення про обмеження та заходи з ліквідації хвороби в зонах захисту та нагляду і вживає необхідних організаційних заходів для їхнього виконання.

Зняття карантинних обмежень. За рішенням ДНПК карантин знімають через 28 діб після останнього випадку знищення хворої тварини, проведення заключних ветеринарно-санітарних заходів.

Після зняття карантину впродовж 90 діб: зберігається заборона на вивезення та реалізацію овець і кіз з урахуванням вимог відповідних розділів Інструкції за межі оздоровленого неблагополучного пункту, крім випадків вивезення худоби для забою на визначених підприємствах; дозволяється комплектація стада раніше неблагополучного господарства з регіонів, благополучних щодо чуми дрібних жуйних, за умови отримання негативних результатів лабораторних досліджень згідно з положеннями Інструкції відповідно до репрезентативної вибірки, яка гарантує 95 % вірогідність виявлення збудника; тварин, що були завезені для комплектування стада в раніше неблагополучне господарство, піддають лабораторним дослідженням відповідно до репрезентативної вибірки, яка гарантує 95 % вірогідність виявлення збудника.

## ЯПОНСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛІТ КОНЕЙ

Японський енцефаліт коней (англ.: *Japanese encephalitis*; абр.: *JE*, *JEV*) – інфекційна хвороба людей, коней та інших тварин, з тяжким перебігом, яка проявляється загальними токсикоінфекційними явищами та розвитком менінгіальних і загально мозкових симптомів.

**Історична довідка.** Перші повідомлення про японський енцефаліт (*JEV*), з'явилися після спалахів «літнього енцефаліту» в Японії протягом 19 ст. Уперше вірус був виділений та пасажований Хаяші зі співакт. на мишах та мавпах в 1934 – 1935 рр. із мозку пацієнта загиблого від смертельного енцефаліту в Токіо. У цей час було показано, що збудник пов'язаний із вірусами, що спричиняють енцефаліти в людей у Північній Америці та овець у Великобританії (Webster, 1938). У колишньому СРСР збудника виділили і вивчали Шубладзе (1940), Смородинцев та Неустров (1941).

Нині вірус японського енцефаліту ендемічний для значних територій Азії. Про випадки захворювання постійно повідомляють Японія, Південна Корея, Таїланд, Малайзія, Тайвань, Китай, Індія, Філіппіни та Пакистан. Спалахи захворювання реєструють на Окінаві, у Непалі, В'єтнамі, Бірмі, Бангладеш, М'янмі, Шрі-Ланці, тихоокеанських островах Сайпані та Маріанасі, а також в Австралії (Erlanger et al., 2009). Хвороба стала ендемічною для територій де проживає біля 50 % населення світу. В Африці, Європі та Америці поки що не було зареєстровано жодного автохтонного випадку *JEV*.

*JEV* є важливим збудником, який переносять комарі здебільшого в країнах Азії, включно з Південно-Східною Азією, Китаєм, Японією, Корейським півостровом та сусідніми районами Російської Федерації, Шрі-Ланкою та частиною Індійського субконтиненту, тихоокеанськими островами та північчу Австралії. *JEV* є провідною причиною розвитку енцефаліту людини в Східній та Південній Азії, і нині в Азії виявлені різні генотипи цього збудника (Jeffries, Walker, 2015).

**Соціальні наслідки.** Вірус японського енцефаліту спричиняє щорічно приблизно 50000–70000 випадків захворювання та 13000–20000 смертей. Японський енцефаліт має тенденцію бути дитячим захворюванням в ендемічних районах, де більшість людей виробляють імунітет до моменту досягнення ними повноліття. Захворюваність та смертність можуть бути високими в невакцинованих групах населення під час епідемій. Приблизно 4000 людей загинули під час епідемії в Японії 1924 року, в 1949 році в Південній Кореї сталося майже 2500 смертей. Під час епідемії в Японії в 1949 році загинуло понад 3700 коней. Вірус японського енцефаліту поступово розширив географічний ареал у межах Азії та поширився на частини західного Тихоокеанського регіону протягом останніх 50–60 років. Захворювання може стати ендемічним у нових регіонах, подібно до вірусу Західного Нілу, який уперше виявили

в Америці у 90-х рр. минулого сторіччя. Ерадикація хвороби є малоїмовірно, адже, як тільки *JEV* потрапляє в популяцію комарів, він підтримується та посилюється за циклами між цими векторами та різними хребтними господарями, такими як свині та дикі птахи. Вакцинація зменшила кількість клінічних випадків серед коней в ендемічних районах і є обов'язковою для деяких тварин (наприклад, коней, молодняка свиней) у деяких країнах. Також вакцинація людей у дитинстві значно зменшила кількість смертельних випадків у деяких країнах; проте рівень охоплення вакцинаціями суттєво різниться, і це захворювання залишається доволі поширеним в окремих регіонах.

**Характеристика збудника.** Зудник *JEV* належить до родини *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*. Вірус складається з позитивної одноланцюгової рибонуклеїнової кислоти (РНК), з геномом близько десяти тисяч нуклеотидів (Юнь, Чи, 2014). Практично всі представники роду *Flavivirus* еволюційно пристосувалися до передачі за допомогою членистоногих переносників. Розмір віріону – 15–50 нм. У природно заражених коней і людей виявляють вірусонейтралізуючі та гемаглютинабельні антитіла, які виявляють через тиждень і, які зберігаються протягом декількох років. Комплекментозв'язувальні антитіла з'являються пізніше і зникають раніше. Вірус аглютинуює еритроцити курчат, гусей, голубів, півнів, баранів, морських свинок, кролів. Старі лабораторні штами втрачають гемаглютинабельну активність.

Хоча є один серотип вірусу японського енцефаліту, визнано щонайменше п'ять його різних генотипів (I–V), які відрізняються регіональним та часовим розподілом. Генотип III – це найпоширеніший і єдиний генотип, який трапляється на індійському субконтиненті. Еволюційна прогресія та географічний рух різних варіантів є складними, і повідомляється про гомологічну рекомбінацію між генотипами, що спричиняє багато нових, непередбачуваних спалахів у нових умовах в Азії. Генотип II трапляється в Папуа-Новій Гвінеї й може утворювати еволюційний міст із вірусом енцефаліту долини Мюррея.

Вірус японського енцефаліту тісно пов'язаний з вірусом енцефаліту Сент-Луїса, вірусом енцефаліту долини Мюррея та вірусом Західного Нілу; ці віруси та деякі інші входять до серогрупи японських флавівірусних енцефалітів. *JEV* спричиняє розвиток енцефаліту й загибель у мишенят-сисунів за будь-якого способу зараження. Хом'яки – це ще один вид лабораторних тварин, який використовується як модель вивчення *JEV*. Загибель хом'яків відбувається за внутрішньом'язового або інтраназального зараження, периферійне зараження спричиняє безсимптомну віремію. Дослідження із кролями та морськими свинками показали, що за всіх шляхів зараження *JEV*, у них формуються латентні інфекції.

Вірус розмножується на курячих ембріонах. Культивується на різних культурах клітин: курячих фібробластах, *Vero*, *BMK-21* (*baby monkey kidney* – клітини нирки мавп-малюків), *L-M*, *HeLa*. Часто використову-

ють культури клітин москитів з ембріональної або личинкової тканин (перещеплювана лінія клітин личинок москитів – С6/36). Вірус спричиняє ЦПД на 2–4 добу після зараження культури.

Температура 56 °С інактивує збудник за 30 хв. Його інактивація відбувається в кислому середовищі рН 1–3, рН 7–9 він переносить краще. Швидко інактивується органічними та ліпідними розчинниками, звичайними миючими засобами, йодом, фенолом, йодофорами, 70 % етанолом, 2 % глутаральдегідом, 3–8 % формальдегідом, 1 % гіпохлоритом натрію. Доволі швидко вірус інактивується в навколишньому середовищі, чутливий до ультрафіолетового опромінювання та гамма-опромінення.

**Епізоотологічні та епідеміологічні відомості.** *JEV* може передаватися москитами. У тропічних і субтропічних регіонах Азії, вірус передається здебільшого кровососами *tritaeniorhynchus* (Хеммон і співавт., 1948). Цей вид живиться на птахів (*ornithophilia*) і тому природний екологічний цикл включає циркуляцію вірусу між комарами і птахами. Проте види *tritaeniorhynchus* також можуть харчуватися на ссавцях (Мітчелл і співавт., 1973).

Японський енцефаліт реєструється переважно в Азії та Західній частині Тихого океану. Вірус передається людям через укуси зараженого комара. Людина є тупиковим господарем через короткотривалу й низьку віремію. Свині є важливим господарем щодо підтримання існування цього вірусу, який здебільшого передається нічними кровосисними комарами групи *Culex tritaeniorhynchus*. Однак у свиней вірус не спричинює енцефаліту, хоча у порослих свиноматок і відбувається аборт. Найважливіший комариний вектор в Азії – *Culex tritaeniorhynchus*, який розмножується в застійній воді (рисові поля, дренажні канали тощо). Інші види представлені – *Culex vishnui* (Індія), *C. gelides*, *C. fuscocephalea* (Індія, Малайзія, Таїланд) та *C. pipiens*. Країнами з доведеними епідеміями вірусу японського енцефаліту є Індія, Пакистан, Непал, Шрі-Ланка, Бірма, Лаос, В'єтнам, Малайзія, Сінгапур, Філіппіни, Індонезія, Китай, РФ (район Сибіру), Корея та Японія. З 90-х рр. минулого століття вірусна інфекція поширилася в Пакистані, Непалі та Австралії. Перший клінічний випадок вірусу японського енцефаліту в Індії спостерігався в 1955 році у Веллорі (колишній район Північного Аркота, Таміл Наду). Загалом 65 випадків було зареєстровано між 1955 та 1966 роками в Південній Індії. У 1973 році у Бурдуані та Банкурі, двох районах Західної Бенгалії, було зареєстровано близько 700 випадків (приблизно 300 смертей). Щорічно в усій Азії повідомляється про приблизно 30000–50000 клінічних випадків інфікування. Здебільшого проявляється безсимптомна латентна форма інфекції. Є також рідкісні повідомлення, що описують виявлення елементів вірусу *JEV* у комарів та птахів на півдні Європи. Зокрема, частина генома *JEV* була виявлена в мертвих птахів в Італії у 2000 році, згодом сегменти генів *JEV* виявлені в ПЛР у комарів в Італії у цьому ж році. Однак

нині свідчення не є остаточними, і наявність живого циркулюючого вірусу чекає підтвердження (Igarashi, 2002; Gresham, 2003; Lindhahl et al., 2012).

Вірус передається природним шляхом в ензоотичному циклі серед птахів, свиней та інших хребетних господарів комарами *Culex tritaeniorhynchus* та *Culex spp.* Як і щодо інших флавівірусів, люди є випадковими господарями. У сільській місцевості, де вірус є ендемічним, хворіють переважно діти, у яких серопревалентність наближається до 100 %, але лише 1 випадок із 300 призводить до клінічного захворювання. Кілька повідомлень також підкреслюють важливість перенесення *JEV* мандрівниками з ендемічних регіонів.

Деякі види тварин здатні виступати як проміжні господарі вірусу. Ними можуть бути свині, коні та велика рогата худоба. Свині є найбільш значущими джерелами вірусу для зараження комарів під час живлення на них. У свиней, це захворювання здебільшого перебігає безсимптомно. Проте є чіткі докази того, що зараження *JEV* у свиней супроводжується помірною віремією (Shkal et al., 1994). Незважаючи на загальноновизнаний безсимптомний перебіг цього захворювання після зараження у свиней, повідомлялося про розвиток гарячки й відсутність апетиту (Gresham, 2003). Зокрема, у неблагополучних із захворювання регіонах, де свиней розводять у значних масштабах, спостерігають, навіть, мертвонародження та вроджені деформації внаслідок дії цього вірусу. Дійсно, зараження може мати значний вплив на репродуктивні показники у свиней. Крім того, спочатку спостереження за спалахами *JEV* в Японії виявляли значне збільшення рівня абортів у свиней, і такий складник фіксувався постійно (Takashima et al., 1988). Уроджені ураження, мертвонародження й аборти у свиней також були продемонстровані після експериментального парентерального зараження свиноматок вірусом *JEV* (Shimizu et al., 1954). У країнах, де клімат деякою мірою гарантує лише сезонні епідемії, спалахи виникають у певну пору року. У тих країнах, де клімат дає можливість цілорічної життєдіяльності переносників, інфекція часто може призводити до значних збитків у свинарстві. У помірних зонах спалахи, як правило, трапляються наприкінці літа та на початку осені, але вщухають із настанням холодної погоди, коли вектори вступають у діапаузу, а температура стає занадто низькою (Lindhahl et al., 2012). У цьому разі лише застосування вакцин на свинях, дозволяло контролювати вплив *JEV* на цей вид тварин в ендемічних районах (Igarashi, 2002).

В ендемічних регіонах можуть уражуватись коні, осли, свині. Безсимптомні інфекції були зафіксовані в багатьох інших одомашнених та диких ссавців (наприклад, великої рогатої худоби, овець, кіз, кролів, собак, котів, кабанів, єнотів) та птахів, а також у плазунів та земноводних. Повідомлення про інфекції в деяких видів ґрунтуються лише на серології. В ардеїдних птахів (чаплі) та свиней (одомашнені та дикі свині) розвивається віремія, достатня для інфікування комарів, і вони вважаються важливими видами в підтриманні та посиленні *JEV*. Інші пта-



хи (наприклад, молода птиця, ластівки) також були запропоновані як можливі носії, адже багато видів птахів ніколи не перевірялися на їхню здатність підтримувати або посилювати цей вірус. Також є повідомлення про те, що кажани можуть мати велике значення в деяких циклах.

Саме свині, жаби та водні птахи (наприклад, чаплі) підвищують ризик передачі людині та коням, особливо в сільськогосподарських регіонах з інтенсивного вирощування рису. Цикли передачі комарі-свині та комарі-птахи ефективно посилюють вірулентні властивості вірусу. Свині є в значній кількості на великих територіях Східної Азії та постійно забезпечують нові покоління сприйнятливих господарів. Отже, свині та водні птахи є ампліфікаторами та резервуарними господарями вірусу японського енцефаліту, оскільки в їхніх організмах розвивається віремія з високими титрами вірусу. Таким чином, організм цих тварин є активним джерелом зараження для векторів – комарів, тоді як люди та коні є тупиковими господарями («глухий кут» для збудника), оскільки рівень віремії в їхніх організмах є недостатнім для передачі вірусу комарам. Поєднання збільшення виробництва рису (на заливних полях) та свинини забезпечують епідеміологічні умови існування вірусу. У тропічних районах спалахи трапляються наприкінці вологого сезону, але спорадичні випадки трапляються протягом року (Konishi et al., 2006; Gulati et al., 2012).

Нещодавно в спеціальній літературі була описана контактна передача (за відсутності вектору) *JEV* між свинями (Ricklin et al., 2016). В експериментальних умовах заражені парентерально свині виділяли вірус з ороназальними витоками й у такий спосіб були джерелом збудника для здорових тварин. За природних умов така передача не описана, проте з огляду на дані експериментальних досліджень їх можна екстрапювати на звичайні умови. У цьому разі саме свині забезпечать механізм швидкого поширення вірусу в міжсезонні періоди.

У країнах Азії, де переважно присутні екстенсивні технології вирощування свиней, можливі тісні контакти останніх із дикими птахами. Останнє ще більше підвищує ризик передачі вірусу людині через комарів. Інтенсивне виробництво свинини також може збільшити кількість посилюючих господарів (ампліфікаторів). З цієї причини контроль щодо *JEV* у тваринництві повинен сприяти зменшенню передачі вірусу людині в сільськогосподарських регіонах, де активно вирощують свиней.

Хвороба може спостерігатися й у коней. Проте, порівняно зі свиньми *JEV* у коней реєструють не часто й у переважній частині цих тварин спостерігають латентні інфекції. Наукові звіти японських дослідників 40-х рр. минулого століття говорять про те, що епізоотії серед коней реєструвалися регулярно й кількість уражених тварин вимірювалася тисячами (Sugiura, Shimada, 1999). Застосування інактивованої вакцини для профілактики хвороби в коней (Гото, 1976) дало позитивні результати й захворюваність стала спорадичною. Починаючи з 2000 року, у Гонконгу (Lam

et al., 2005) та Японії (Yamanaka et al., 2006) з'явилися повідомлення про окремі спалахи захворювання серед коней. В усіх випадках інфікування у хворих коней спостерігалася гарячка та неврологічні ознаки, включно з атаксію. Частина тварин гинула, деяких піддавали евтаназії. Слід зазначити, що в окремих тварин стада виявлялись антитіла до вірусу під час серологічних досліджень. Сероконверсія в невакцинованих коней у відповідь на інфекцію без ознак захворювання є поширеною (Konishi et al., 2006) і може забезпечувати тривалу несприйнятливність (імунітет) до захворювання. В Індії з крові абсолютно клінічно здорових серопозитивних до вірусу коней, навіть вдалося виділити вірус (Gulati et al., 2012).

Інші види домашніх тварин (кози, собаки, коти) хворіють у латентній формі, про це свідчать результати серопозитивності до *JEV* (Mall et al., 1995). Дослідники зазначають, що ці види не виступають резервуаром збудника, але можуть використовуватися як дозорний вид для попередження про сезонне виникнення хвороби. Серопревалентція в птиці продемонструвала, що частина птиці також може бути заражена, проте все-таки остання не відіграє значної ролі в передачі *JEV* (Kalaiyarasu et al., 2016). Такий висновок робиться на підставі низьких рівнів віремії, які виявляють у дорослих курей і качок після зараження (Dhanda et al., 1977), а відповідно вони навряд чи можуть виступати як джерело збудника для комарів. Однак недавні дослідження, в яких у каченят та пташенят, заражених підшкірно, виявили доволі високі рівні віремії можуть змінити думку щодо ролі птиці в розповсюдженні збудника (Cleton et al., 2014). Пташенята й каченята (особливо до 3-денного віку) клінічно не хворіють, проте концентрація вірусу в крові є доволі високою.

*Комариний вектор.* *JEV* підтримується в ензоотичному циклі передачі серед комарів та сільватичних водойм, які населяють птахи (насамперед великі птахи родини *Ardeidae* (різні види чапель) (Miller et al., 2012, van den Hurk et al., 2003). В організмі домашніх тварин та диких свиней (ампліфікатори) вірус може посилювати свої вірулентні властивості. Інші домашні тварини (кури, ВРХ, кози, коні, собаки) та дикі види (літаючі лисиці, качки, змії та жаби) визнані видами господарів для *JEV*, оскільки всі вони потенційно піддаються нападам комарів. Однак, як уже зазначалось, здебільшого вони вважаються тупиковими господарями, оскільки в їхніх організмах не розвивається достатня віремія, для зараження вірусом комарів (Miller et al., 2012). Зрошувані рисові поля забезпечують розмноження комарів, а також приваблюють мігруючих птахів, і сприяють підтримці сільватичного циклу передачі (Jeffries, Walker, 2015).

Кілька видів комах у родах *Culex* (*Cx. Vishnui*, *Cx. Pseudovishnui*, *Cx. Gelidus*, *Cx. Fuscocephala*, *Cx. Quinquefasciatus*, *Cx. Pipiens*), *Aedes* (*Ae. Togo*, *Ae japonicus*, *Ae vexans nipponii*) і *Anopheles* (*An. annularis*, *An. vagus*) є основними переносниками захворювання (Reuben et al., 1994, Sucharit et al., 1989, Kramer et al., 2011). Проте численні дослідження векторної компетентності

показали, що первинним вектором є *Cx. tritaeniorhynchus* в Азії (Kramer et al., 2011, Solomon, 2006, Jeffries and Walker, 2015), тоді як в Австралії основним вектором є *Cx. annulirostris* (van den Hurk et al., 2009, Hall-Mendelin et al., 2012). Під час нещодавніх спалахів у Китаї була показана зараженість векторів. Так, у 201 протестованому пулі *Cx. tritaeniorhynchus*, виявлений рівень зараженості становив 9,08 %. Високі показники зараження також зафіксовані в Республіці Корея (Tao et al., 2014). У 2009 році було повідомлено про виділення одного штаму генотипу V з *Culex tritaeniorhynchus*, зі зразків комарів зібраних на Тибеті, а також виявлення цього генотипу в одному з пулів *Cx. bitaeniorhynchus* в Республіці Корея у 2011 році (Takhamrunya et al., 2011). Останні повідомлення призвели до впровадження розширеної програми спостереження JE для моніторингу динаміки JEV в регіоні.

Середовищем для проживання личинкової стадії *Cx. tritaeniorhynchus* насамперед є затоплені території низин, рисові поля. Цей вид також можна виявити в колодязях, ставках, канавах, контейнерах для зберігання води в будинках, тобто в міському середовищі поблизу житла людей (Reuben et співавт., 1994). Отже, ці види комах можуть контактувати як із худобою, так і з людьми. Хоча *Culex tritaeniorhynchus* є уродженцем північної Азії, він має більш широке поширення, включно із районами Африки (північний схід та південна Сахара) та Близького Сходу. Його можна знайти в місцях, де середня річна температура коливається між 8,2 °C та 28,9 °C, з максимальною висотою над рівнем моря 838 м (Miller et al., 2012). Цей вид був зафіксований у Греції у 2003 році (Samanidou, Harbach, 2003), а останнім часом він був виявлений у Туреччині (Gunay et al., 2015). Причина такої поведінки виду незрозуміла, однак останнє збільшує ризики впровадження JEV в неендемичні зони та потрапляння на територію Європи.

Захворюваність та смертність від японського енцефаліту може залежати від сезону (кліматичні умови) в ендемічних районах. У помірних регіонах захворюваність може досягати піку серед коней наприкінці літа та восени, коли вірус знову перекидається на коней після посилення вірулентності в організмі свиней та інших тварин. JEV циркулює цілий рік у тропічних районах, але можуть спостерігатися сезонні піки спалахів, пов'язані зі зрошенням, опадами чи іншими чинниками, які впливають на місцеву чисельність комарів та посилення вірусу на хребетних господарях. У деяких районах епідемії асоціюються з сезонами дощів. У коней рееструються спорадичні або незначні епізоотичні спалахи, але епізоотії можуть спостерігатися, коли є значна кількість сприйнятливих тварин. Латентні інфекції поширені в цього виду. У період з 1948 до 1967 року включно рівень захворюваності в Азії оцінювався приблизно 0,045 % (45 випадків на 100 000 коней), проте були зафіксовані вищі показники захворюваності під час деяких спалахів. Під час епізоотії 1948 року в Японії рівень захворюваності коней становив 0,3 % загалом, а в деяких районах досягав 1,4 %. Повідомляється, що летальність у коней може становити

приблизно 5–15 %. У спеціальній літературі зафіксована летальність до 30–40 % під час деяких спалахів. Наприклад, коли одну групу молодих комах ввели в ендемічну область, третина кобил загинула.

Отже, вірус паразитує в організмі диких птахів, особливо чапель. Природним резервуаром вірусу є птахи родини *Ardeidae* (білі чаплі й нічні чаплі, також відомі як випі). У курчат і перелітних птахів можливе цілорічне носійство. Дикі качки провідні носії вірусу, до їх організму вірус потрапляє протягом сезону дощів і після. Під час поїдання значної кількості комарів птахами роду *Ardeidae* (у весняний сезон) відбувається підвищення вірулентності вірусу. Птахи роду *Ardeidae* мігрують між сільськими та міськими екосистемами. Підвищення активності вектора призводить до досить активного інфікування свиней. В організмі свиней відбувається подальше посилення вірулентності вірусу. Комарі переносять такий вірус до організму коней і людей. Отже, наприкінці літа, на початку осені виникають спалахи цього захворювання. Віремія в коней недостатня для передавання вірусу птахам роду *Ardeidae* через комарів. В ензоотичних районах зимуючі комарі можуть передавати вірус трансоваріально. Крім того, вірус можуть резервувати плазуни, земноводні та кажани. Резервуарами і джерелами збудника є водоплавні птахи роду *Ardeidae* і вони проявляють найбільшу активність у розповсюдженні вірусу в межах географічного розповсюдження комарів-переносників.

**Патогенез.** У мозкових тканинах коней, людей і мишей спостерігається двофазне розмноження вірусу після його потраплення. Первинна реплікація вірусу відбувається в периферійних тканинах, а вторинна фаза реплікації – у мозку. В інфікованих тварин розвивається віремія від 12 год. до кількох днів, після чого вірус дисемінує в печінку, селезінку, м'язи. Подальша реплікація вірусу в цих органах підтримує віремію. Потім вірус проникає в центральну нервову систему з цереброспінальною рідиною (вторинна фаза), епітеліальними клітинами, макрофагами або лімфоцитами. У людей і мишей вірус селективно уражує нейрони, головним чином, таламусу, базальних гангліїв і нижнього шару кори. Патогістологічні зміни найбільш виражені в ретикулоендотеліальній системі у вигляді фокусів гіперплазії гермінативних центрів у селезінці. *JEV* також спричинює надвиробництво вільних радикалів нейронами та апоптоз клітин нейронів.

**Клінічні ознаки й перебіг захворювання у тварин і людей.** Інкубаційний період у коней становить 4–14 діб. Спостерігаємо синдром транзитного типу: помірна гарячка тривалістю 2–4 доби, що супроводжується порушеннями руху, жовтяницею слизових оболонок, за швидкого одужання проявляється синдром летаргічного типу (протягом 2–3 діб тривають мінливі фебрильні періоди, температура до 41 °С, з вираженим ступором, зубним скреготом і жувальними рухами, утрудненим ковтанням, виникненням петехій на слизових, ригідністю ший, порушеннями зору, парезами та паралічами). В іншому разі, так само

спостерігаємо високу температуру (41 °C і вище), гарячка супроводжується рясним потовиділенням і тремтінням м'язів, безцільним блуканням, змінами поведінки, що проявляються агресією, втратою зору, колапсом, комою та смертю. У разі одужання можуть виникнути неврологічні наслідки. Летальність у коней може становити 5–40 %. Рівень захворюваності в польових умовах здебільшого незначний – 1–1,4 %.

У свиней японський енцефаліт проявляється як репродуктивне захворювання. В ураженому вірусом стаді може абортувати 50–70% свиноматок. Крім того, фіксують народження мертвих або муміфікованих плодів. У кнурів змінюється рухливість сперми та її якість. У поросят можуть виявляти неврологічні ознаки тремору та судом, або вони гинуть відразу після народження.

Аналогічна коням клінічна картина спостерігається в разі інфікування *JEV* у великої рогатої худоби. Виявляють це захворювання у великої рогатої худоби нечасто, і ранні клінічні ознаки характеризуються пригніченням, анорексією, через декілька днів додаються неврологічні симптоми (рух по колу, слабкість кінцівок, неможливість рухатись). Для лікування уражених тварин можна застосувати лише паліативну допомогу. Доведено, що інфекція *JEV* у великої рогатої худоби призводить також до репродуктивних втрат (Katayama et al., 2013, Kako et al., 2014).

Отже, коні, свині та велика рогата худоба в ендемічних районах здебільшого мають нейтралізуючі антитіла до вірусу. Інтраназальна та внутрішньомозгова інокуляція може спричинити смертельний енцефаліт у телят, але природні випадки енцефаліту в цього виду досить рідкісні. Серед тварин, заражених природним шляхом, лише коні та віслюки розвивають клінічний енцефаліт. Клінічні ознаки енцефаліту у свиней відсутні, але чутливі до вірусу вагітні свиноматки народжують мертвих поросят.

Інкубаційний період у людей становить 4–14 діб. Виникає гарячка, діарея, пригнічення. Конвульсії можуть виникати в 10 % заражених, здебільшого в дітей (85 %), менше в дорослих пацієнтів (до 75 %). Виникає постійне посмикування брів і пальців. Порушення руху реєструють приблизно у 25 % пацієнтів. Крім того, реєструють такі ураження як паркінсонізм, параліч щелепи, опістотонус, хореоатетизм, орофасціальна дискінезія, міоклонічні рухи та опсоклонус-міоклонус. Приблизно 30–50 % людей уражених вірусом японського енцефаліту гинуть, а ті хто вижив, страждають від серйозних тривалих неврологічних ускладнень, що проявляються судомами, тремором, паралічами, атаксіями, втратою пам'яті, порушеннями поведінки та іншими подібними симптомами (біля 30–60 %).

**Патолого-анатомічні зміни.** У заражених мертвонароджених та новонароджених поросят можуть спостерігатися гідроцефалія, гіпопласія мозочка та гіпомієліногенез; гістологічні зміни обмежуються нервовою системою та характеризуються як негнійний енцефаліт. Ураження новонароджених і мертвонароджених поросят, ймовірно, відо-

бражають терміни зараження щодо розвитку імунної компетентності. Дифузний негнійний енцефаліт виникає в головному мозку поросят до 6-місячного віку, але в мозочку ураження є досить вибірковими. Гістологічна картина японського енцефаліту у свиней схожа з такою за ензоотичного енцефаломієліту (хвороба Тешена) та супутніх захворювань.

У кнурів-плідників вірус може спричинювати розвиток орхіту.

Ураження в коней обмежені ЦНС, і є більш поширеними в півкулях головного мозку, включають велику периваскулярну лімфоплазматичну манжету, гліоз та крововиливи. Ураження за якістю та поширенням такі ж, як у вірусів східного та західного американських енцефаломієлітів коней. Селезінка збільшена, з крововиливами під капсулою. На слизовій сечового міхура видно дрібні крововиливи. За гістологічного дослідження виявляють ознаки негнійного енцефаліту, периваскулярні муфти, фагоцитарне руйнування нервових клітин (нейронофагії), гліоз (Miller et al., 2012; Katayama et al., 2013, Kako et al., 2014; Gunay et al., 2015).

**Діагностика.** Виявлення інфекції *JEV* є проблематичним через коротку тривалість віремії та безсимптомний характер інфекції (латенція). Ці чинники представляють складність для отримання остаточного діагнозу на *JEV*-інфекцію або встановлення рівня поширеності інфекції в популяції тварин. Тому діагностика ґрунтується на поєднанні клінічних та патолого-анатомічних даних, серологічних дослідженнях, остаточно – на лабораторних методах.

У коней остаточний діагноз на *JEV* підтверджується виділенням вірусу з тканин центральної нервової системи хворих чи загиблих тварин. Однак цей метод не може гарантувати надійність через нестабільність вірусу за певних умов та впливу антитіл господаря. Тому для діагностики *JEV*-інфекції необхідно використовувати низку діагностичних методів, які описані Всесвітньою організацією охорони здоров'я тварин (OIE, 2012).

Виділення вірусу зі зразків ЦНС можна здійснити за допомогою методів *in vitro* або шляхом біопробы на мишах. Діагностичні зразки є потенційно інфекційними, тому всі лабораторні роботи повинні проводитися в лабораторіях, здатних забезпечити захист біологічної безпеки рівня 3, щоб уникнути ризику зараження людини. Відповідні зразки мозку для ізоляції включають ділянки мозкового стріатуму (*corpus striatum*), кори або таламуса, хоча вірус також може бути виділений зі спинного мозку та крові. Ізоляція з використанням тканинної культури зазвичай досягається з використанням первинних клітинних культур, виготовлених із курячих ембріонів, ниркових клітин хом'яків, або на перещеплених клітинних лініях, таких як *Vero* (нирка африканської зеленої мавпи), *BHK-21* (нирка новонародженого сирійського хом'яка) або *C6/36* (комарина лінія *Aedes albopictus*). На клітинних лініях ссавців *JEV* спричинює ЦПД, тому часто використовують метод бляшок з агаровим покриттям і фарбником.

Виділення вірусу *in vivo* проводять на мишах 2–4-денного віку, заражаючи їх внутрішньом'язово суспензією тканин ЦНС, відібраних від ураже-



ної тварини. Якщо діагностичний зразок є позитивним щодо *JEV*, у мишей проявляються неврологічні ознаки, які можуть тривати протягом 14 днів, як правило, із судомами безпосередньо перед смертю. За розвитку типових уражень мишей піддають евтаназії. Після відбору нервової тканини від мишей, можна виділити й ідентифікувати вірус, використовуючи методи культури клітин. Незалежно від того, використовуються методи *in vitro* або *in vivo* для виділення вірусу, ідентифікація останнього згодом підтверджується серологічними або молекулярними методами.

Для виявлення маркерів імунної відповіді в спинномозковій рідині або зразках сироватки крові використовують серологічні аналізи (ІФА, РН, РГА, РЗК) (Litzba et al., 2010). Серологічні аналізи використовуються також для широкомасштабного оцінювання поширеності інфекції в популяції тварин та рівнів захисних антитіл після вакцинації.

Слід пам'ятати, що виявлення *IgM* свідчить про недавню інфекцію. Крім того, необхідно враховувати специфіку кожного аналізу через перехресну реакцію між флавівірусами (Mansfield et al., 2011). Останнє є проблемою в регіонах, де циркулює не лише *JEV* а й антигенно пов'язаний із ним вірус Західного Нілу, наприклад, в Індії (Kalaiyarasu et al., 2016) й останнє вимагає застосування методик для диференціювання (Yeh et al., 2012).

Реакцію нейтралізації можна вважати «золотим стандартом» для діагностики *JEV* (Litzba et al., 2010). Використання методів *ELISA*, для виявлення антитіл *IgM*, специфічних до *JEV*, є одним із найпоширеніших методів діагностики *JEV* (Do et al., 2015). Є обмежена кількість комерційно доступних ІФА, у тому числі *IgM Combo ELISA* (Panbio, Австралія) та *JE Detect IgM Capture ELISA* (InBios, США). Крім того, описано використання непрямого методу ІФА для досліджень поширеності антитіл, специфічних до *JE*, у свиней (Yang et al., 2006), та ІФА для виявлення специфічних до вірусу антитіл *IgM* та *IgG* у *CSF* (Burke C. et al., 1982). Розроблені методики ІФА для виявлення антитіл, специфічних для неструктурного білка *JEV1 (NS)*, і це дозволяє диференціювати антитіла індуковані в разі природної інфекції, та антитіла, індуковані після вакцинації; а, отже, методика дозволяє диференціювати заражених від вакцинованих тварин (*DIVA*) (Konishi et al., 2004).

Комерційно доступні тести непрямої імунофлюоресценції (*IIFT*) також були розроблені для застосування в гуманній медицині, і вони дозволяють виявляти або анти-*JEV IgG*, або *IgM* (*Euroimmun*, Німеччина) (Litzba et al., 2010). РЗГА (*HI*) широко застосовується, проте реакції можуть бути хибно-позитивними через перехресну реакцію антитіл з іншими флавівірусами. Метод також має слабку чутливість (Lian et al., 2002).

Реакція зв'язування комплементу (*CFT*) періодично використовуються для діагностики, але тест є малочутливим (Lian et al., 2002).

Описано низку молекулярних методів для виявлення нуклеїнової кислоти *JEV* шляхом полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції (*RT-PCR*) (Tanaka, 1993; Chung et al., 1996; Jan et al., 2000; Lian et al., 2002; Gao et al., 2013; Do et al., 2015; Parida et al., 2006). Поряд із ви-



явленням коротких фрагментів нуклеїнової кислоти, застосування методів повного секвенування геному може забезпечити більш ретельний аналіз генетичної ідентичності (Williams et al., 2000; Solomon et al., 2003; Marston et al., 2013; Li et al., 2014) та є особливо корисним для визначення географічного походження конкретного штаму *JEV*. Генотип *I* став тепер переважаючим генотипом *JEV* у багатьох країнах (Schuh et al., 2014), що необхідно враховувати під час розробки наборів праймерів для виявлення нуклеїнових кислот.

Останнім часом спостерігається все більший інтерес до мультиплексних аналізів, які дозволяють виявити та диференціювати діапазон різних вірусів, включно з *JEV* (Rao et al., 2014; Zeng et al., 2014). Недавнє дослідження, у якому порівнювали ефективність діагностики трьох різних молекулярних аналізів для виявлення нуклеїнової кислоти *JEV* у сироватці свиней, показало, що аналізи *RT-PCR*, *RT-PCR* в реальному часі та *RT-LAMP* були на 100 % специфічними (Dhanze et al., 2015). Однак було показано, що *RT-LAMP* і *RT-PCR* в реальному часі набагато чутливіші, ніж *RT-PCR*, а це дозволяє припустити, що використання стандартних *RT-PCR*-аналізів може не виявляти всіх випадків *JE*.

Під час дослідження людей у В'єтнамі, порівнювали ефективність молекулярних і серологічних методів діагностики (Do et al., 2015). Незважаючи на те, що використовувана *RT-PCR* у реальному часі була дуже чутливою, вона дала 4 % позитивних результатів, ІФА із виявленням *IgM* дала 23,1 % серопозитивності. Це дослідження продемонструвало що серологічна оцінка має надзвичайно важливе значення, і що для того, щоби не пропустити позитивних випадків, необхідно проводити багаторазові диверсифіковані дослідження (Do et al., 2015). З недавніх пір застосування технології *Luminex* (мультипараметричний флуоресцентний аналізатор) сприяло збільшенню ефективності методів серологічної діагностики *JEV* та низки інших проблемних для людини арбовірусів (Glushakova et al., 2015).

**Диференційна діагностика.** Японський енцефаліт потрібно диференціювати від інших кінських енцефаломієлітів (*західного і східного американського, венесуельського*), *хвороби річки долини Мюррея, енцефаліту західного Нілу, африканської чуми коней, інфекційної анемії коней, гострого бабезіозу, сказу, правцю, ботулізму, ринопневмонії коней, хвороби Борна, печінкової енцефалопатії*. У свиней потрібно диференціювати *парвовірусну інфекцію, класичну чуму свиней, хворобу Ауескі, параміксовіроз свиней («блакитне око»), енцефаломіокардит, бруцельоз, хворобу Тешена, коронавірусну інфекцію*.

Гіпотетично можна зазначити (враховуючи епізоотичні особливості, клінічні ознаки й патолого-анатомічні зміни), що ймовірно виділені в колишньому СРСР три самостійні віруси: казахстанський (виділений С. Н. Вишелеським і К. Н. Бучневим); характерний для європейської частини (виділений у Московській і Воронежській областях); ідентичний

японському енцефаліту *B* (виділені на Далекому Сході С.Т. Рягиним і К.Н. Бучневим, 1974) були 1- і 3-м генотипами вірусу японського енцефаліту, 2-й збудником хвороби Борна.

**Специфічна профілактика.** Інактивовані вакцини проти японського енцефаліту людей були доступні ще в 1930-х рр. і використовувались у міжнародній практиці (Занін та ін, 2003). Вакцинні препарати здатні захистити від усіх відомих ізолятів *JEV*. У щеплених осіб спостерігалася перехресна нейтралізація з іншими флавівірусами (Мансфілд зі співавт., 2011).

Сьогодні практично в усіх неблагополучних країнах (переважно країни Азії) доступні вакцини для профілактики *JEV* у свиней і коней. Вакцинація свиней вважається основним профілактичним заходом для зниження впливу інфекції в неблагополучних регіонах (Igarasi, 2002). Так само з успіхом використовуються вакцини проти *JEV* і в медичній практиці (Юн, Лі, 2014).

Вакцинація у тваринництві дозволена як інактивованими, так і атенуйованими вакцинами, адже цей захід дозволяє зменшити кількість абортів та захистити племінних і високоцінних тварин. Тваринники нарікають на високу вартість вакцин, слабку їхню ефективність у великій рогатій худобі худобі в періоди векторної активності. Винятком у цьому питанні є Південна Корея, де програма вакцинації живим атенуйованим штамом (*Anyang300*) у свиней проводиться в масштабах усієї країни протягом останніх 30 років (Nah et al., 2015). Такий захід виявився високоефективним щодо зменшення захворюваності свиней, але, все-таки, не запобігав спалахам серед людей в останні роки (Seo et al., 2013).

Альтернативні засоби специфічної профілактики включають розробку ДНК-вакцин, що кодуєть структурні білки вірусу (Konishi et al., 2000) або ДНК-вакцин у поєднанні з інактивованим вірусом (Imoto et al., 2010). Обидва підходи продемонстрували стійке напрацювання нейтралізуючих антитіл, формування імунологічної пам'яті та профілактику патологій у плодів. У деяких країнах нині застосовуються химерні вакцини нового покоління (включно з живою химерною вакциною, що містить білки *prM* та *E*). Химерна жива вакцина з використанням вектору вірусу жовтої гарячки 17D була нещодавно ліцензована в деяких країнах. Захворюваність на японський енцефаліт у Китаї поступово зменшується з моменту запровадження щеплень дітей вакциною SA 14-14-2. Ця недорога високоефективна вакцина нині доступна в інших країнах, де хвороба є ендемічною.

Вакцинація коней є ефективною та обов'язковою для захисту від *JE* (Goto, 1976). Особливо це стосується цінних тварин, таких як скакові коні, які подорожують до ендемічних регіонів (Bielefeldt-Ohmann et al., 2014).

Контроль над японським енцефалітом раніше був досягнутий у Японії шляхом періодичного осушення рисових полів для перешкодження розвитку *Culex tritaeniorhynchus*, видалення свиней із районів поблизу житла людини та широкомасштабної вакцинації свиней (з 1948 року), коней та

людей інактивованою вакциною, що виготовлялась із мозкової суспензії заражених мишей. Крім Японії, згадана інактивована вакцина значно знизила смертність серед коней протягом багатьох років у Гонконгу та Сінгапурі де регулярно проводилася вакцинація проти японського енцефаліту.

Отже, інактивовані, а згодом і атенуйовані (культуральні) вакцини з успіхом використані для людей, так і для свиней в ендемічних районах Азії, включно з Китаєм, Тайванем, Кореєю, Непалом, Індією.

У ряді азіатських країн, включно з Тайванем та В'єтнамом, спостерігався феномен заміщення генотипу, де домінуючі циркулюючі генотипи змінилися з GIII на GI (Chen et al., 2011, Do et al., 2015). Останнє може мати потенційний вплив на ефективність вакцин на основі вірусів GIII та впливати на боротьбу з хворобою (Chen et al., 2011).

CDC рекомендує вакцинацію проти *JEV* у разі тривалої ( $\geq 1$  місяця) поїздки до ендемічних районів або короткострокової подорожі, якщо мандрівник відвідує ендемічну територію та бере участь у заходах, за яких можливі контакти з комарами, що несуть *JEV* (наприклад, кемпінг, піші прогулянки або землеробство).

**Профілактика й заходи боротьби.** Всесвітня організація охорони здоров'я тварин (*OIE*) вимагає від країн-членів сповіщення про спалахи *JEV* у тварин. Профілакувати захворювання серед людей і худоби потрібно завдяки санітарним заходам та вакцинації. Потрібно попереджати напади москітів влаштуовуючи сітки на дверях і вікнах, захищати тваринницькі приміщення і тварин (репеленти), утримувати тварин у приміщеннях у пікові періоди активності векторів – на світанку й у сутінки.

Свині, як ампліфікатори цього збудника мають піддаватись щепленням. Коней і свиней не можна утримувати в одному приміщенні або поряд одне з одним. Є рекомендації, які зазначають обов'язкові дії в разі імпорту коней із країн Азії та Тихого океану (з меж цього регіону). Згідно з цими рекомендаціями потрібно проводити вакцинацію всіх коней (після прибуття на місце постійного мешкання) проти японського енцефаліту та уникати імпорту цих тварин у сезон дощів. Жеребці, народжені імпортованими кобилами, також повинні вакцинуватись.

Альтернативою вакцинації худоби проти цього захворювання є контроль вектора. Як правило це застосування щодо дорослих комах інсектицидів, хімікатів, таких як піретроїди, або використання екранів (у тваринницьких приміщеннях і помешканнях людей) які недоступні для векторів. Альтернативно, заходи можуть бути націлені на проміжні стадії векторів (личинки), наприклад, використання токсину *Bacillus thuringiensis* (Ben-Dov, 2014). Однак обидва підходи коштують дорого й у випадку використання інсектицидів можуть мати негативні наслідки для навколишнього середовища та нецільових видів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abed, Y. (2000). A viral transmembrane recombinant protein-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of bovine immunodeficiency virus infection. *J Virol Methods*. 85: 109–116.
2. Abed, Y., St-Laurent, G., Zhang, H., Jacobs, R.M., & Archambault, D. (1999). Development of a Western blot assay for detection of bovine immunodeficiency-like virus using capsid and transmembrane envelope proteins expressed from recombinant baculovirus. *Clin Diagn Lab Immunol*. 6: 168–172.
3. Abelson, M.L. (2000). Characterization of the caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) rev N-terminal elements required for efficient interaction with the RRE. *Virus Res*. 2: 23–35.
4. Abraham, G. (2005). Antibody seroprevalences against peste des petits ruminants (PPR) virus in camels, cattle, goats and sheep in Ethiopia. *Prev Vet Med*. 70: 51–57.
5. Abraham, A., Sintayehu, G., Libeau, E., Roger, Y., & et. al. Microbiological safety of porcine islets: comparison with source pig. *Xenotransplantation*. 18(2): 88–93.
6. Abubakar, M., Mahapatra, M., Muniraju, M., Arshed, M.J., Khan, E.H., Banyard, A.C. & et. al. (2015). Serological detection of antibodies to peste des petits ruminants' virus in large ruminants. *Transbound Emerg Dis*. Doi: 10.1111/tbtd.12392.
7. Ackermann, R., Stille, W., Blumenthal, W., Helm, E. B., Keller, K., & Baldus, O. (1972). Syrische goldhamster als überträger von lymphozytärer choriomeningitis. *Deut. Med. Wochen.* 97, 1725–1731. doi: 10.1055/s-0028-1107638.
8. Adams, D.S., Crawford, T.B., & Klejver-Anderson, P. (1980). A pathogenic study of the early connective tissue lesions of caprine arthritis encephalitis. *Am Pathol*. 99: 257–278.
9. Adams, D.S., Klejver-Anderson, P., Carlson, J.L. & et. al. (1983). Transmission and control of caprine arthritis-encephalitis virus. *Am J Vet Res*. 44: 1670–1675.
10. Adams, A.P., Aguilar, P.V., Adams, A.P., Suarez, V., Beingolea, L., Vargas, J. & et. al. (2009). Genetic characterization of Venezuelan equine encephalitis virus from Bolivia, Ecuador and Peru: identification of a new subtype ID lineage. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 15: 514.
11. Afonso, C.L., Amarasinghe, G.K., Bányai, K., Bào Y., Basler, C. F., Bavari, S. & et. al. (2016). Taxoma of the order Mononegavirales. *Archives of Virology*. 161 (8): 2351–2360.
12. Afonso, C. L., Amarasinghe, G. K., Bányai, K., Bào, Y., Basler, C. F., Bavari, S. & et. al. (2016). Taxonomy of the order Mononegavirales. *Archives of Virology*. 161(8): 2351–2360.
13. Agnarsdóttir, G., Thorsteinsdóttir, H., Oskarsson, T., & et. al. (2000). The long terminal repeat is a determinant of cell tropism of Maedi-Visna virus. *J Gen Virol*. 81 (pt 8): 1901–1905.
14. Aguilar, P.V., Greene, I.P., Coffey, L.L., Medina, G., Moncayo, A.C., Anishchenko, M., & et. al. (2004). Endemic Venezuelan equine encephalitis in northern Peru. *Emerging infectious diseases*. 10 (5): 880–888. doi: 10.3201/eid1005.030634
15. Aguilar, P.V., Estrada-Franco, J.G., Navarro-Lopez, R., Ferro, C., Haddow, A.D. & Weaver, S.C. (2011). Endemic Venezuelan equine encephalitis in the Americas: hidden under the Dengue umbrella. *Future Virology*. 6: 721–740.
16. Ahmed, S.M. (2003). A systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus. *PLoS One*. 8 (10): e75922.
17. Ahn, J.M., Kang, S.G., Lee, D.Y., Shin, S.J., & Yoo, H.S. (2005). Identification of novel human hepatitis E virus (HEV) isolates and determination of the seroprevalence of HEV in Korea. *J Clin Microbiol*. 43 (7): 3042–3048
18. Albariño, C., Palacios, G., Khristova, G., Erickson, M. L., Carroll, B. R., Comer, S. A., & et. al. (2010). High diversity and ancient common ancestry of Lymphocytic Choriomeningitis virus. *Emerg. Infect. Dis*. 16: 1093–1100. doi: 10.3201/eid1607.091902.
19. Albertini, A.A., Schoehn, G. & Weissenhorn, W. (2008). Structural aspects of rabies virus replication. *Cell. Mol.; Ruigrok, R.W//Life Sci*. 65 (2): 282–294.
20. Aleutian Disease in Mink. [www.omafra.gov.on.ca](http://www.omafra.gov.on.ca). Archived from the original on 2016-12-02. Retrieved 2016-12-01.
21. Alexeyev, O.A., Ahlm, C., Billheden, J., Settergren, B., Wadell, G. & Juto, P (1994). Elevated levels of total and Puumala virus-specific immunoglobulin E in the Scandinavian type of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1(3): 269–272.
22. Alshambari, EA., Mousel, M.R., Reynolds, J.O. & et. al. (2014). Mutations in *Ovis aries* TMEM154 are associated with lower small ruminant lentivirus proviral concentration in one sheep flock. *Anim Genet*. 45(4): 565–571.
23. Al-Qudah, K. (2006). Epidemiological studies on caprine arthritis-encephalitis virus infection in Jordan. *Small Rumin Res*. 66: 181–186.
24. Ali Al Ahmad, M.Z., Chebloune, Y., Bouzar, B.A., Baril, G., Bouvier, F., Chatagnon, G. & et. al. (2008). Lack of risk of caprine-arthritis encephalitis virus (CAE-V) after an appropriate embryo transfer procedure. *Theriogenology*. 69: 408–415
25. Ali Al Ahmad, M.Z., Fieni, F., Pellerin, J.L., Guigen, F., Chere, Y. & Chatagnon, G. (2008). Detection of viral genome of caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) in semen and in genital tract tissues of male goat. *Theriogenology*. 69: 473–480
26. Ali Al Ahmad, M.Z., Dubreil, L., Chatagnon, G., Khayli, Z., Therst, M., Martignat, L. & et. al. (2012). Goat uterine epithelial cells are susceptible to infection with caprine arthritis encephalitis virus (CAE-V) in vivo. *Vet Res*. 43: 1–7.
27. Al-Hameed, F.Wahla, A.S., Siddiqui, S. & et. al. Characteristics and outcomes of Middle East respiratory syndrome coronavirus patients admitted to an intensive care unit in Jeddah, Saudi Arabia. *J Intensive Care Med*. 31: 344–348.
28. Al-Tawfiq, A. (2013). Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus infection: An overview. *J Infect Public Health*. 6: 319–322.
29. Amman, B. R., Pavlin, B. I., Albarino, C. G., Comer, J. A., Erickson, B. R., Oliver, J. B. & et. al. (2007). Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. *Emerg. Infect. Dis*. 13: 719–725. doi: 10.3201/eid1305.061269.

30. Amsterdam, J. D., Winokur, A., Dyson, W., Herzog, S., Gonzalez, F., Rott, R., & et. al. Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? *Archives of General Psychiatry*. 42(11): 1093–1096.
31. Anderson, I.E., & Deane, D. (2008). Production and utilization of interleukin-15 in malignant catarrhal fever. *J Comp Pathol*. 138(2–3): 131–144.
32. Anderson, J.F., Andreadis, T.G., Vossbrinck, C.R., Tirrell, S., Wakem, E.M., French, R.A., & et. al. (1999). Isolation of West Nile virus from mosquitoes, crows, and a Cooper's hawk in Connecticut. *Science*. 286: 2331–2333.
33. Andraud, M., Casas, M., Pavio, N., & Rose, N. (2014). Early-life hepatitis e infection in pigs: the importance of maternally derived antibodies. *PLoS One*. 9(8):e105527.
34. Andraud, M., Dumarest, M., Cariolet, R., Aylaj, B., Barnaud, E., Eono, F. & et. al. (2013). Direct contact and environmental contaminations are responsible for HEV transmission in pigs. *Vet Res*. 44: 102.
35. Anishchenko, M., Bowen, R.A., Paessler, S., Austgen, L., Greene, I.P., & Weaver, S.C. (2006). Venezuelan encephalitis emergence mediated by a phylogenetically predicted viral mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(13): 4994–4999. doi: 10.1073/pnas.0509961103
36. Anonymous. (1999). Outbreak of West Nile-like viral encephalitis—New York, MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 48: 845–849.
37. Anonymous. (2003). Provisional Surveillance Summary of the West Nile Virus Epidemic – United States, January–November 2002, CDCMMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1160–1166.
38. Anonym. (2015). Nipah disease outbreak – 2015 IEDCR website, [http://www.iedcr.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=27&Itemid=75](http://www.iedcr.org/index.php?option=com_content&view=article&id=27&Itemid=75)
39. Anonym. (2016). Queensland Govt Report. <https://www.business.qld.gov.au/industry/agriculture/species/diseasesdisorders/animals/nipah-virus>
40. APHIS (2007) Caprine arthritis encephalitis virus. Animal and Plant Health Inspection Service, United States Department of Agriculture, Maryland, USA.
41. Aréchiga-Ceballos, N., & Aguilar-Setién, A. (2015). Alphaviral equine encephalomyelitis (Eastern, Western and Venezuelan). *Rev. – Off. Int. Epizoot. – Aug*. 34(2): 491–501. [PubMed]
42. Anthony, S., Jones, H., Darpel, K.E., Elliott, H., Maan, S., Samuel, A., & et. al. (2007). A duplex RT-PCR assay for detection of genome segment 7 (VP7 gene) from 24 BTV serotypes. *J Virol Methods*. 141(2): 188–197.
43. Arankalle, V.A., Bandyopadhyay, B.T., Ramdasi, A.Y., Jadhav, R., Patil, D.R., Rahman, M., & et. al. (2011). Genomic characterization of Nipah virus, West Bengal, India. *Emerg Infect Dis*. 17: 907–909.
44. Arnal, M., Fernandez-de-Luco, D., Riba, L., Maley, M., Gilray, J., Willoughby, K., & et. al. (2004). A novel pestivirus associated with deaths in Pyrenean chamois (Rupicapra pyrenaica pyrenaica). *Journal of General Virology*. 85: 3653–3657.
45. Arai, Y.T., Kuzmin, I.V., Kameoka, Y., & Botvinkin, A.D. (2003). New lyssavirus genotype from the lesser mouse-eared bat (*Myotis blythii*), Kyrgyzstan. *Emerg Infect Dis*. 9(3): 333–337.
46. Arabi, Y.M., Arifi, A.A., Balkhy, H.H., & et. al. (2014). Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 160: 389–397.
47. Arikawa, J., Yao, J.S., Yoshimatsu, K., Takashima, I., Hashimoto, N., & et. al. (1992). Protective role of antigenic sites on the envelope protein of Hantaan virus defined by monoclonal antibodies. *Arch Virol*. 126(1–4): 271–281.
48. Armstrong, C. L., & Lillie, R. D. Experimental Lymphocytic Choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis Encephalitis Epidemic. *Public Health Rep*. 49, 1019–1020. doi: 10.2307/4581290.
49. Armstrong, P.M., & Andreadis, T.G. (2013). Eastern equine encephalitis virus – old enemy, new threat. *N. Engl. J. Med.*, 368 (18), 1670–1673. doi: 10.1056/NEJMp1213696.
50. Artois, M., Langlais, M., & Suppo, C. (1997). Simulation of rabies control within an increasing fox population. *Ecological Modeling*. 97: 23–34.
51. Arunagiri, C., McGrath, J., Wright, D., Dean, M., Barbero, R., Studdert, M., & et. al. (1999). Identification of Borna disease virus in horses and cats in Australia (Abstract). In Abstracts, Proc. – 11th International Congress of Virology, 9–13 August, Sydney. International Union of Microbiological Societies, Sydney, 72.
52. Asnis, D.S., Conetta, R., Teixeira, A.A., Waldman, G., & Sampson, B.A. (2000). The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin. Infect. Dis*. 30: 413–418.
53. Atmar, R.L., & Estes, M.K. (2001). Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev*. 14 (1): 15–37
54. Atmar, R.L. & Estes, M.K. (2006). The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. *Gastroenterol Clin N Am*. 35(2): 275–290.
55. Aubert, M.E.A. Costs and benefits of rabies control in wildlife in France. *Revue Scientifique ET Technique des Epizooties*. 18: 533–543.
56. Auerbach, J., Prager, D., Neuhaus, S., & et. al. (1994). Zentralbl Veterinarmed B. 41: 277–282.
57. Autorino, G.L., Battisti, A., Deubel, V., Ferrari, G., Forletta, R., Giovannini, A., & et. al. (2002). West Nile virus epidemic in horses, Tuscany region, Italy. *Emerg Infect Dis*. 1372–1378.
58. Avidan, O., Bochner, R., & Hizi, A. (2006). The catalytic properties of the recombinant reverse transcriptase of bovine immunodeficiency virus. *Virology*. 351(1): 42–57.
59. Azhar, E.I., El-Kafrawy, S.A., Farraj, S.A., Hassan, A.M., Al-Saeed, M.S., & Hashem, A.M. (2014). Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *Engl J Med*. 370: 2499–2505.
60. Badrane, J., & Tordo, N. (2001). Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *Journal of Virology*. 75: 8096–8104.
61. Badrane, H., Bahloul, C., Perrin, P. & Tordo, N. (2001). Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *Journal of Virology*. 75, 3268–3276.

62. Backer, J.A., Berto, A., McCreary, C., Martelli, F., & Van der Poel, W.H. (2012). Transmission dynamics of hepatitis E virus in pigs: estimation from field data and effect of vaccination. *Epidemics*. 4(2): 86–92.
63. Badrane, H., Bahloul, C., Perrin, P., & Tordo, N. (2001). «Evidence of Two *Lyssavirus* Phylogroups with Distinct Pathogenicity and Immunogenicity». *Journal of Virology*. 75 (7): 3268–3276.
64. Bahmani, M.K., Nowrouzian, I., Nakaya, T., Nakamura, Y., Hagiwara, K., Takahashi, H., & et. al. (1996). Varied prevalence of Borna disease virus infection in Arabic, thoroughbred and their crossbred horses in Iran. *Virus Res.* 45 (1): 1–13.
65. Bai, X., Shao, Z., Zhang, Q., & et. al. (2015). Characterization of monoclonal antibodies against duck Tembusu virus E protein: an antigen-capture ELISA for the detection of Tembusu virus infection. *Arch Virol.* 160 (3): 757–764. doi:10.1007/s00705-014-2312-z.
66. Bakulov, I.A., & Vologina, I.V. (2008). An epizootic situation by especially dangerous diseases of animals in 2007–2008. Problems of prevention and fight against especially dangerous, exotic and low-studied infectious diseases of animals. *Pokrov: ARRRIVVM*, 2008: 6–13. (in Russian).
67. Balamurugan, V., Sen, A., Saravanan, P., Singh, R.P., Singh, R.K., & Rasool, T.J. One-step multiplex RT-PCR assay for the detection of Peste-des-petits-ruminants virus in clinical samples. *Vet Res Commun.* 30: 655–666.
68. Balamurugan, V., Singh, R.P., Saravanan, P., Sen, A., Sarkar, J., Sahay, B., & et. al. (2007). Development of an indirect ELISA for the detection of antibodies against peste des petits ruminant's virus in small ruminants. *Vet Res Commun.* 31: 355–364.
69. Balamurugan, V., Sen, A., Venkatesan, G., Yadav, V., Bhanot, V., Bhanuprakash, V., & et. al. Application of semi-quantitative M gene-based hydrolysis probe (TaqMan) real-time RT-PCR assay for the detection of peste des petits ruminant's virus in the clinical samples for investigation into clinical prevalence of disease. *Transbound Emerg Dis.* 57: 383–395.
70. Balamurugan, V., Sen, A., Venkatesan, G., Yadav, V., Bhanot, V., Riyesh, T., & et. al. Sequence and phylogenetic analyses of the structural genes of virulent isolates and vaccine strains of Peste des petites ruminants' virus from India. *Transbound Emerg Dis.* 57: 352–364.
71. Balamurugan, V., Krishnamoorthy, P., Veeregowda, B.M., Sen, A., Rajak, K.K., Bhanuprakash, V., & et. al. Seroprevalence of Peste des petits ruminants in cattle and buffaloes from Southern Peninsular India. *Trop Anim Health Pro.* 44: 301–306.
72. Balamurugan, V., Sen, A., Venkatesan, G., Yadav, V., Bhanot, V., Bhanuprakash, V., & et. al. A rapid and sensitive one step-SYBR green based semi quantitative real time RT-PCR for the detection of peste des petits ruminant's virus in the clinical samples. *Virology*. 27: 1–9.
73. Balamurugan, V., Hemadri, D., Gajendragad, M.R., Singh, R.K., & Rahman, H. Diagnosis and control of peste des petits ruminants: a comprehensive review. *Virusdisease.* 25: 39–56.
74. Balamurugan, V., Krishnamoorthy, P., Raju, D.S.N., Rajak, K.K., Bhanuprakash, V., Pandey, A.B., & et. al. Prevalence of Peste-des-petits-ruminant virus antibodies in cattle, buffaloes, sheep and goats in India. *Virusdisease.* 25: 85–90.
75. Balamurugan, V., Rahman, H., & Munir, M. (2015). In: Munir M (Ed) Host susceptibility to PPR virus. In *Peste des petits Ruminants Virus*, vol 2015. Springer, Heidelberg, pp 39–50.
76. Balayan, M.S., Andjaparidze, A.G., Savinskaya, S.S., Ketiladze, E.S., Braginsky, D.M., Savinov, A.P., & et. al. (1983). Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 20(1): 23–31.
77. Balbin, M.M., Belotindos, L.P., Abes, N.S., & Mingala, C.N. (2014). Caprine arthritis encephalitis virus detection in blood by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay targeting the proviral *gag* region. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 79: 37–42.
78. Baldock, E.C., Douglas, I.C., Halpin, K., Field, H.E., Young, P.L., & Black, P.F. (1996). Epidemiological investigations into the 1994 equine morbillivirus outbreaks in Queensland, Australia. *Singapore Veterinary Journal.* 2057–2061.
79. Bandeira, D.A., de Castro, R.S., Azevedo, E.O., & et. al. (2009). Seroprevalence of caprine arthritis encephalitis virus in goats in the Cariri region, Paraíba state. *Brazil Vet J.* 180: 399–401.
80. Banerjee, A., Rawat, R., & Subudhi, S. (2015). Outbreak control policies for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): the present and the future. *J Trop Dis Public Health.* 3:166.
81. Banet-Noach, C., Malkinson, M., Brill, A., Samina, I., Yadin, H., Weisman, Y., & et. al. (2003). Phylogenetic relationships of West Nile viruses isolated from birds and horses in Israel from 1997 to 2001. *Virus Genes.* 26: 135–141.
82. Banks, M. (1989). Aujeszky's Disease ELISA: Cross-reactions with other Herpesvirus Antisera. *Vet. Microbiol.* 20(1): 1–8.
83. Banks, M. (1983). Rapid ELISA for Aujeszky's disease eradication. *Vet. Rec.* 23: 94–95.
84. Banks, K.L., & Henson, J.B. (1972). Immunologically mediated glomerulitis of horses. II. Antiglomerular basement membrane antibody and other mechanisms in spontaneous disease. *Lab Invest.* 26:708–715.
85. Banumathi, N., Sood, R., Patil S.S., & et. al. (2008). Banumathi N. Genomic detection of Ovine herpes virus-2 in sheep and goat in states of southern India. *Ind J Anim Sci.* 78:13–16.
86. Banyard, A.C., Hayman, D., Johnson, N., McElhinney, L., & Fooks, A.R. (2011). Bats and lyssaviruses. *Adv. Virus Res.* *Advances in Virus Research.* 79: 239–289.
87. Bao, J., Li, L., Wang, Z., Barrett, T., Suo, L., Zhao, W., & et. al. (2008). Development of one-step real-time RT-PCR assay for detection and quantitation of peste des petits ruminant's virus. *J Virol Methods.* 148: 232–236.
88. Baqar, S., Hayes, C.G., Murphy, J.R., & Watts, D.M. (1993). Vertical transmission of West Nile virus by *Culex* and *Aedes* mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 757–762.
89. Barbeau, B., Hiscott, J., Bazarbachi, A., & et. al. (2014). Conference highlights of the 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses, 26–30 June 2013, Montreal, Canada. *Retrovirology.* 11:19.
90. Baron, T., Mallet, E., Polack, B., Betemps, D., & Belli, P. (1995). The bovine immunodeficiency-like virus (BIV) is transcriptionally active in experimentally infected calves. *Arch Virol.* 140(8):1461–1467.
91. Barratt-Boyes, S.M., & MacLachlan, N.J. (1994). Dynamics of viral spread in bluetongue virus infected calves. *Vet Microbiol.* 40(3–4): 361–371.
92. Barre-Sinoussi F, Chermann, J.C., Rey, F, Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., & et. al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 220(4599): 868–871.



93. Bartlett, P.C., Sordillo, L.M., Byrem, T.M., & et. al. Options for the control of bovine leukemia virus in dairy cattle. *Am Vet Med Assoc.* 244(8): 914–922.
94. Baskerville, A. (1971). The histopathology of pneumonia by aerosol infection of pigs with a strain of Aujeszky's disease virus. *Res. Vet. Sci.* 12: 590–592.
95. Baskerville, A. (1972). The influence of dose of virus on the clinical signs in experimental Aujeszky's disease in pigs. *Br. Vet. J.* 128: 394–401.
96. Baskerville, A. (1972). Ultrastructural changes in the pulmonary airways of pigs infected with a strain of Aujeszky's disease virus. *Res. Vet. Sci.* 13: 127–132.
97. Baskerville, A. (1973). Ultrastructural changes in the lungs of pigs infected with Aujeszky's disease virus. *Res. Vet. Sci.* 14: 229–233.
98. Baskerville, A., McCracken, R.M., & McFerran, J.B. (1971). The histopathology of experimental rhinitis in pigs produced by a strain of Aujeszky's disease virus. *Res. Vet. Sci.* 12: 323–326.
99. Baskerville, A. (1981). Aujeszky's disease: recent advances and current problems. *N.Z. Vet. J.* 29: 183–185.
100. Baskerville, A., McFerran, J.B., & Dow, S. (1973). Aujeszky's disease in pigs. *Vet. Bull (London)*. 43: 465–480.
101. Basrur, P.K., & Karstad, L. (1966). Studies on viral plasma cytolysis (Aleutian disease) of mink. VII. Infection of mink with DNA prepared from diseased spleens. *Canad. J. Comp. Med.* 30: 295–300.
102. Bates, P.J.J., & Harrison, D.L. *Bats of the Indian subcontinent*. Harrison Zoological Museum, Kent, pp. 3–18.
103. Batten, C., Darpel, K., Henstock, M., Fay, P., Veronesi, E., Gubbins, S., & et. al. (2014). Evidence for transmission of bluetongue virus serotype 26 through direct contact. *PLoS One* 9(5):e96049.
104. Battisti, A.J., Chu, Y.-K., Chipman, P.R., Kaufmann, B., Jonsson, C.B., & Rossmann, M.G. (2011). Structural Studies of Hantaan Virus. *J. Virol.* 85(2): 835–841.
105. Batts, W., Yun, S., Hedrick, R., & Winton, J. (2011). A novel member of the family Hepeviridae from cutthroat trout (*Oncorhynchus clarkii*). *Virus Res.* 158(1–2):116–123.
106. Bauerfeind, R., Von Graevenitz, A., Kimmig, P., & et. al. (2016). Zoonoses: Infectious diseases transmissible from animals to humans. Fourth Edition. Washington, DC, USA: ASM Press.
107. Bauermann, F.V., Ridpath, J.F., & Dargatz, D.A. (2017). Bovine leukemia virus seroprevalence among cattle presented for slaughter in the United States. *J Vet Diagn Invest.*
108. Baumeister, J., Klupp, B.G., & Mettenleiter, T.S. Pseudorabies virus and Equine herpesvirus 1 share a nonessential gene which is absent in other herpesviruses and located adjacent to a highly conserved gene cluster. *J. Virol.* 69: 5560–5567.
109. Baxter, V.K., & Heise, M.T. (2018). Genetic control of alphavirus pathogenesis. *Mamm. Genome.* 29 (7–8): 408–424.
110. Baxter, S.L., Pow, I., Bridgen, A., & et. al. (1993). PCR detection of the sheep-associated agent of malignant catarrhal fever. *Arch Virol.* 132: 145–159.
111. Bazylev, P.M., Skalinskiy, E.I., & Fomenko, A.S. (1963). Sluchai zabolevaniya lyudey boleznyu Aueski. *Sbornik rabot po voprosam proizvodstva i primeneniya biologicheskikh preparatov (Vsesoyuznyy trest biologicheskoy promyshlennosti)*. 1: 39–40.
112. Beasley, D.W., & Barrett, A.D. (2002). Identification of neutralizing epitopes within structural domain III of the West Nile virus envelope protein. *J. Virol.* 76: 13097–13100.
113. Becker, S. D., Bennett, M., Stewart, J. P., & Hurst, J. L. (2007). Serological survey of virus infection among wild house mice (*Mus domesticus*) in the UK. *Lab. Anim.* 41: 229–238. doi: 10.1258/002367707780378203.
114. Beer, M., Goller, K.V., Staubach, C., & Blome, S. (2015). Genetic variability and distribution of Classical swine fever virus. *Anim Health Res Rev.* 16(1): 33–39.
115. Becher, P., Orlich, M., Shannon, A.D., Horner, G., König, M., & Thiel, H.-J. (1997). Phylogenetic analysis of pestiviruses from domestic and wild ruminants. *Journal of General Virology.* 78: 1357–1366.
116. Becher, P., Avalos Ramirez, R., Orlich, M., Cedillo Rosales, S., König, M., Schweizer, M., & et. al. (2003). Genetic and antigenic characterization of novel pestivirus genotypes: implications for classification. *Virology.* 311: 96–104.
117. Belik, E.V., Dudnikov, S.A., Bel'chikhina, A.V., Lyadskiy, M.M., & Dudorova, M.V. (2010). Epizooticheskaya situatsiya po beshestvu na territorii Vladimirskoy oblasti (2005–2009gg). *Informatsionno-analiticheskii obzor. Vladimir: FGU «VNIIZZh»*. 134.
118. Belyi, V. A., Levine, A. J., & Skalka, A. M. (2010). Unexpected inheritance: Multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathogens.* 6 (7), e1001030.
119. Belino, E.D., & Ezeifeke, G.O. (1984). Maedi-Visna antibodies in sheep and goats in Nigeria. *Vet Rec.* 114: 570.
120. Bennett, S.N., Gu, S.H., Kang, H.J., Arai, S., & Yanagihara, R. (2014). Reconstructing the evolutionary origins and phylogeography of Hantaviruses. *Trends Microbiol.*
121. Bensaude, E., Turner, J.L., Wakeley, P.R., Sweetman, D.A., Pardieu, C., Drew, T.W., & et. al. (2004). Classical swine fever virus induces proinflammatory cytokines and tissue factor expression and inhibits apoptosis and interferon synthesis during the establishment of long-term infection of porcine vascular endothelial cells. *J Gen Virol.* 85(4):1029–1037.
122. Beran, G. (1982). Can we stop Pseudorabies? *Hog Farm management.* 19(11): 32–36.
123. Beran, G.W., Bryan Davies, E., & Arambulo Primo, V. (1980). Persistence of pseudorabies virus in infected swine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176: 998–1000.
124. Bergren, N.A., Auguste, A.J., Forrester, N.L., Negi, S.S., Braun, W.A. & Weaver, S.C. (2014). Western equine encephalitis virus: evolutionary analysis of a declining alphavirus based on complete genome sequences. *J. Virol.* 88(16): 9260–9267. doi:10.1128/JVI.01463-14.
125. Bernard, K.A., & Kramer, L.D. (2001). West Nile Virus Activity in the United States. *Viral Immunol.* 14: 319–338.
126. Bernard, K.A., Maffei, J.G., Jones, S.A., Kaufman, E.M., Ebel, G.D., Dupuis, A.P. & et. al. (2001). West Nile virus infection in birds and mosquitoes, New York State, 2000. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 679–685.
127. Berthet, F.X., Zeller, H.G., Drouot, M.T., Raugier, J., Digoutte, J.P., & Deubel, V. J. (1997). Extensive nucleotide changes and deletions within the envelope glycoprotein gene of Euro-African West Nile viruses. *J. Gen. Virol.* 78: 2293–2297.



128. Bertolotti, L., Mazzei, M., Puggionni, D., Carroza, M.L., & et. al. (2011). Characterization of new small ruminant lentivirus subtype B3 suggests animal trade within Mediterranean Basin. *J Gen Virol*. 92: 1923–1929.
129. Betemps, D., Mallet, F., Cheynet, V., & Baron, T. (1999). Over expression and purification of an immunologically reactive His BIV capsid fusion protein. *Protein Expr Purif*. 15(3): 258–264.
130. Bhatia, S., Bhatia, A.K., Sood, R., Pattnaik, B., & Pradhan, H.K. (2006). Serological evidence of bovine immunodeficiency virus infection in cattle and buffalo through use of recombinant capsid (P26) protein based immunoassay. *J Immunol Immunopathol*. 8(2): 128–129.
131. Bhatia, S., Patil, S.S., Sood, R., Dubey, R., Bhatia, A.K., & Pattnaik, B. (2006). Prokaryotic expression of a 750-bp capsid region of Bovine Immunodeficiency Virus *gag* gene and development of a recombinant capsid (p26) protein based immunoassay for seroprevalence studies. *Indian J Biotechnol*. 7(1): 50–55.
132. Bhatia, S., Sood, R., Bhatia, A.K., Pattnaik, B., & Pradhan, H.K. (2008). Development of a capsid based competitive inhibition enzyme linked immunosorbent assay for detection of bovine immunodeficiency virus antibodies in cattle and buffalo serum. *J Virol Methods*. 148: 218–225.
133. Bhatia, S., Gangil, R., Gupta, D.S., Sood, R., Pradhan, H.K., & Dubey, S.C. (2010). Single chain fragment variable antibody against the capsid protein of bovine immunodeficiency virus and its use in ELISA. *J Virol Methods*. 167: 68–73.
134. Berg, M., Johansson, M., Montell, H., & Berg, A.-L. (2001). Wild birds as a possible natural reservoir of Borna disease virus. *Epidemiology and Infection*. 127(1): 173–178.
135. Bieniek, H., Martens, E., & Thiel, W. (1963). Zur diagnose der Aleutenkrankheit der Nerze // Berliner und Munchener tierarztl. Wochenschr. 76: 24.
136. Biggar, R.J., Douglas, R.G., & Hotchin, J. (1975a). Letter: Lymphocytic choriomeningitis associated with hamsters. *Lancet*. 1: 856–857. doi: 10.1016/S0140-6736(75)93027-5.
137. Biggar, R. J., Schmidt, T. J., & Woodall, J. P. (1977). Lymphocytic choriomeningitis in laboratory personnel exposed to hamsters inadvertently infected with LCM virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 171: 829–832.
138. Biggar, R. J., Woodall, J.P., Walter, P.D., & Haughie, G.E. Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with pet hamsters: fifty-seven cases from New York State. *JAMA*. 232: 494–500. doi: 10.1001/jama.1975.03250050016009.
139. Bigler, W.J., Ventura, A.K., Lewis, A.L., Wellings, F.M., & Ehrenkranz, N.J.A. (1974). Venezuelan equine encephalomyelitis in Florida: endemic virus circulation in native rodent populations of Everglades's hammocks. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 23:513–521.
140. Birgel, Junior E.H., Cestari, V., Sampaio, R.M., Birge, D.B., & et. al. (2005). Influencia de infeccao pelo virus da artrite encefalite caprina nas caracteristicas fisico-quimicas, celulares e microbiologicas do leite de caprinos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BUJATRIA. 5. Buzios-RJ Anais, Editora, Rio de Janeiro. (Resumo).
141. Bishop, D.H., & Aupeřin, D.D. (1987). Arenavirus gene structure and organization. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 133: 5–17. doi: 10.1007/978-3-642-71683-6\_2.
142. Bishop, K.A., Stantchev, T.S., Hickey, A.C., Khetawat, D., Bossart, K.N., Krasnoperov, V., & et. al. (2007). Identification of Hendra virus G glycoprotein residues that are critical for receptor binding. *Journal of Virology*. 81:5893–581901.
143. Black, J.W. Bluetongue and bovine retrovirus committee report. In: Proceedings of the 93<sup>rd</sup> annual meeting of the U.S. Animal Health Association. Carter Printing Co., Richmond, pp 150–152
144. Black, P.F., Cronin, J.P., Morrissy, C.J., & Westbury, H.A. (2001). Serological examination for evidence of infection with Hendra and Nipah viruses in Queensland piggeries. *Australian Veterinary Journal* 79:24–79:26.
145. Blacklows, B.A., Berriatua, E., Torsteinsdottir, S., Watt, N.J., de Andr s, D., Klein, D., & et. al. (2004). Transmission of small ruminant lentiviruses. *Vet Microbiol*. 101(3):199–208.
146. Blacksell, S.D., Khounsy, S., Boyle, D.B., Greiser-Wilke, I., Gleeson, L.J., Westbury, H.A., & et. al. (2004). Phylogenetic analysis of the E2 gene of classical swine fever viruses from Lao PDR. *Virus Res*. 104(1):87–92.
147. Blackwell, N.J. (1973). Colitis in equines associated with strongyle larvae. *Vet Rec* 93: 401.
148. Blitvich, B.J., Marlenee, N.L., Hall, R.A., Calisher, C.H., Bowen, R.A., Roehrig, J.T., & et. al. (2003). Epitope-blocking enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of serum antibodies to West Nile virus in multiple avian species. *J. Clin. Micro-biol*. 41: 1041–1047.
149. Blitvich, B.J., Fernandez-Salas, I., Contreras-Cordero, J.E., Marlenee, N.L., Gonzalez-Rojas, J.L., Komar, N., & et. al. (2003). Serologic evidence of West Nile virus infection in horses, Coahuila State, Mexico. *Emerg. Infect. Dis*. 9: 853–856.
150. Blitvich, B.J., Bowen, R.A., Marlenee, N.L., Hall, R.A., Bunning, M.L., & Beaty, B.J. (2003). Epitope-blocking enzyme-linked immunosorbent assays for detection of West Nile virus antibodies in domestic mammals. *J. Clin. Microbiol*. 41: 2676–2679.
151. Blome, S., Mof, C., Reimann, I., König P., & Beer, M. (2017). Classical swine fever vaccines-State-of-the-art. *Vet Microbiol*. 206: 10–20.
152. Blome, S., Gabriel, C., & Beer, M. (2013). Pathogenesis of African swine fever in domestic pigs and European wild boar. *Virus Res*. 173: 122–130.
153. Blome, S., Gabriel, C., & Beer, M. (2014). Modern adjuvants do not enhance the efficacy of an inactivated African swine fever virus vaccine preparation. *Vaccine*. 32: 3879–3882.
154. Blome, S., Grotha, I., Moennig, V., & Greiser-Wilke, I. (2010). Classical swine fever virus in South-Eastern Europe retrospective analysis of the disease situation and molecular epidemiology. *Vet Microbiol*. 146 (3–4): 276–284.
155. Bloom, M., Kanno, H., Mori, S., & Wolfenbarger, J. (1994). Aleutian mink disease: puzzles and paradigms. *Infect Agents Dis*. 3: 279.
156. Blosser, E.M., & Burkett-Cadena, N.D. (2017). *Culex* (Melanoconion) panocossa from peninsular Florida, USA. *Acta Trop*. 167:59–63. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.12.024.
157. Bode, L., D rrwald, R., Rantam, F.A., Ferszt, R., & Ludwig, H. (1996). First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Molecular Psychiatry*. 1(3): 200–212.
158. Bode, L., & Ludwig, H. (2003). Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clinical Microbiology Reviews*. 16(3): 534–545.

159. Bodewes, R., Van der Giessen, J., Haagmans, B.L., Osterhaus, A.D., & Smits, S.L. (2013). Identification of multiple novel viruses, including a parvovirus and a hepevirus, in feces of red foxes. *J Virol.* 87(13): 7758–7764.
160. Bogdanova, C., Gavrilovskaya, I.N., Boyko, V., & et al. (1987). Perestiruyuchay infection, caused by HFRS virus in bank voles – natural house of virus. *Mikrobiol. Zhurnal [Microbiology Journal]*, 49(4): 99–106 (in Russia).
161. Bohm, H.O., Sieber, S., & Strauch, D. (1980). Umvalzbeluftungsverfahren (System Fuchs) zur Behandlung von flussigen tierischen und kommunalen Abfällen Mitteilung: Die Wirkung der Umvalzbeluftung auf das Virus der Aujeszky'schen Krankheit // *BMTW. 93: 112–114.*
162. Bolfa, P., Nolf, M., Cadore, J.L., & et al. (2013). Interstitial lung disease associated with equine infectious anemia virus infection in horses. *Vet Res.* 44:113.
163. Bonnaud, E. M., Szelechowski, M., Betourne, A., Foret, C., Thouard, A., Gonzalez-Dunia, D., & et al. (2015). Borna disease virus phosphoprotein modulates epigenetic signaling in neurons to control viral replication. *Journal of Virology.* 89(11): 5996–6008.
164. Bonney, J.H., Kwame-Aryee, R.A., Obed, S., Tamatey, A.A., Barnor, J.S., Armah, N.B., & et al. (2012). Fatal hepatitis E viral infection in pregnant women in Ghana: a case series. *BMC Res Notes.* 5:478.
165. Bonthius, D. J., & Perlman, S. (2007). Congenital viral infections of the brain: lessons learned from lymphocytic choriomeningitis virus in the neonatal rat. *PLoS Pathog.* 3:149. doi: 10.1371/journal.ppat.0030149.
166. Borchers, K., Wolfinger, U., Goltz, M., & et al. (1997) Distribution and relevance of equine herpesvirus type 2 (EHV-2) infections. *Arch Virol.* 142(5): 917–928.
167. Border, C.C., Geisbert, T.W., Xu, K., Nikolov, D.B., Wang, L.F., Middleton, D., & et al. (2012). Immunization strategies against Henipaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 359: 197–223
168. Bossart, K.N., Crameri, G.S., Dimitrov, A.S., Mungall, B.A., Feng, Y.R., Patch, J.R., & et al. (2005). Receptor binding, fusion inhibition and induction of cross-reactive neutralizing antibodies by a soluble G glycoprotein of *Hendra virus*. *Journal of Virology.* 796690–796702.
169. Bouloy, M., & Flick, R. (2009). Reverse genetics technology for Rift valley fever virus: Current and future applications for the development of therapeutics and vaccines. *Antiviral Res.* Vol. 84 (2): 101–18.
170. Bourq, M., Nobach, D., Herzog, S., Lange-Herbst, H., Nessler, A., Hamann, H. P. & et al. (2016). Screening red foxes (*Vulpes vulpes*) for possible viral causes of encephalitis. *Virology Journal.* 13(1): 151.
171. Bouwknegt, M., Lodder-Verschoor, E., Van der Poel, W.H., Rutjes, S.A., & de Roda Husman, A.M. (2007). Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Prot.* 70(12):2889–2895.
172. Bouwknegt, M., Rutjes, S.A., Reusken, C.B., Stockhofe-Zurwieden, N., Frankena, K., de Jong, M.C., & et al. (2009). The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *BMC Vet Res.* 5:7.
173. Bouwknegt, C., van Rijn, P.A., Schipper, J.J., Holzel, D., Boonstra, J., Nijhof, A.M., & et al. (2010). Potential role of ticks as vectors of bluetongue virus. *Exp Appl Acarol* 52(2):183–192.
174. Boyce, M., Celma, C.C., & Roy, P. (2012). Bluetongue virus non-structural protein 1 is a positive regulator of viral protein synthesis. *Viro J.* 9:178.
175. Brajon, G., Mandas, D., Liciardi, M., Taccori, F., Meloni, M., Corrias, F. & et al. (2012). Development and field-testing of a real-time PCR assay for Caprine Arthritis-Encephalitis-Virus (CAEV). *Open Virol J.* 6:82–90.
176. Braks, M.A., Honorio, N.A., Lourencqo-De-Oliveira, R., Juliano, S.A., & Lounibos, L.P. (2003). Convergent habitat segregation of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in southeastern Brazil and Florida. *Journal of Medical Entomology.* 40: 785–794.
177. Braks, M., Mancini, G., & Goffredo, M. (2017a). Part 1. EFSA Supporting Publication 2017 Risk of vector-borne diseases for the EU: entomological aspects. 14(2): EN-1173, 51 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1173.
178. Braks, M., Mancini, G., Swart, M., & Goffredo, M. (2017) Risk of vector-borne diseases for the EU: entomological aspects. Part 2. EFSA Supporting Publication. 14 (3): EN-1184, 3 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1184.
179. Brault, A.C., Powers, A.M., Chavez, C.L., Lopez, R.N., Cachon, M.F., Gutierrez, L.F., & et al. (1999). Genetic and antigenic diversity among eastern equine encephalitis viruses from North, Central, and South America. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 61: 579–586.
180. Brault, A.C., Powers, A.M., Holmes, E.C., Woelk, C.H., & Weaver, S.C. (2002). Positively charged amino acid substitutions in the E2 envelope glycoprotein are associated with the emergence of Venezuelan equine encephalitis virus. *Journal of Virology.* 76: 1718–1730. doi: 10.1128/JVI.76.4.1718-1730.2002.
181. Brault, A.C., Powers, A.M., & Weaver, S.C. (2002). Vector infection determinants of Venezuelan equine encephalitis virus reside within the E2 envelope glycoprotein. *Journal of Virology.* 76: 6387–6392. doi: 10.1128/JVI.76.12.6387-6392.2002.
182. Braun, M.J., Lahn, S., Boyd, A.L., Kost, T.A., Nagashima, K., & Gonda, M.A. (1988). Molecular cloning of biologically active proviruses of bovine immunodeficiency-like virus. *Virology.* 167: 515–523.
183. Breed, A.C., Field, H.E., Epstein, J.H., & Daszak, P. (2006). Emerging henipaviruses and flying foxes – conservation and management perspectives. *Biol Conserv.* 131(2): 211–220. doi:10.1016/j.biocon.2006.04.007.
184. Breed, A.C., Meers, J., Sendow, I., Bossart, K.N., Barr, J.A., & et al. (2013). The distribution of Henipaviruses in Southeast Asia and Australasia: is Wallace's Line a barrier to Nipah virus? *PLoS One.* 8 (4):e61316. doi:10.1371/journal.pone.0061316.
185. Bremer, C.W. (2010). The prevalence of ovine herpesvirus-2 in 4 sheep breeds from different regions in South Africa. *J S Afr Vet Assoc.* 81: 93–96.
186. Brenner, J., Van-Haam, M., Savir, D., & Trainin, Z. (1989). The implication of BLV infection in the productivity, reproductive capacity and survival rate of a dairy cow. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 22: 299–305.
187. Breggen, C., Lammer, M., Wagner, B., & et al. (2012). Serological responses and clinical outcome after vaccination of mares and foals with equine herpesvirus type 1 and 4 (EHV-1 and EHV-4) vaccines. *Vet Microbiol.* 160: 9–16.

188. Brindley, M.A., & Maury, W. (2005). Endocytosis and a low-pH step are required for productive entry of equine infectious anemia virus. *J Virol.* 79: 14482–14488.
189. Brindley, M.A., & Maury, W. (2008). Equine infectious anemia virus entry occurs through clathrin-mediated endocytosis. *J Virol.* 82: 1628–1637.
190. Brinton, M.A. (1981). Isolation of a replication efficient mutant of West Nile virus from a persistently infected genetically resistant mouse cell culture. *J. Virol.* 39: 413–421.
191. Brinton, M.A. (1982). Characterization of West Nile virus persistent infections in genetically resistant and susceptible mouse cells. I. Generation of defective non-plaquing virus particles. *Virology.* 116: 84–98.
192. Brinton, M.A. (1983). Analysis of extracellular West Nile virus particles produced by cell cultures from genetically resistant and susceptible mice indicates enhanced amplification of defective interfering particles by resistant cultures. *J. Virol.* 46: 860–870.
193. Brinton, M.A. (2002). The molecular biology of West Nile virus: a new invader of the western hemisphere. *Annu. Rev. Microbiol.* 56: 371–402.
194. Brinton, M.A., Davis, J., & Schaefer, D. (1985). Characterization of West Nile virus persistent infections in genetically resistant and susceptible mouse cells. II. Generation of temperature-sensitive mutants. *Virology.* 140: 152–158.
195. Brnic, D., Stevanovic, V., Cochet, M., Agier, C., Richardson, J., Montero-Menei, & et. al. (2011). Borna disease virus infects human neural progenitor cells and impairs neurogenesis. *Journal of Virology.* 86(5): 2512–2522.
196. Levine, M.M., Dougan, G., Good, M.F., Liu, M.A., Nabel, G.J., Nataro, J.P., & et. al. Therapeutics and vaccines against Hendra and Nipah viruses editors new generation vaccines. 4th ed. Informa Healthcare; USA, New York. pp 885–894.
197. Broder, C. (2012). Henipavirus outbreaks to antivirals: the status of potential therapeutics. *Current Opinion in Virology.* 2: 176–187.
198. Broom, A.K., Wallace, M.J., Mackenzie, J.S., & Smith, D.W., (2000). Immunisation with gamma globulin to Murray valley encephalitis virus and with an inactivated Japanese encephalitis virus vaccine as prophylaxis against Australian encephalitis: evaluation in a mouse model. *J. Med. Virol.* 61: 259–265.
199. Brown, T.T. (1981). Laboratory evaluation of selected disinfectants as virucidal agents against porcine parvovirus, pseudorabies virus and transmissible gastroenteritis virus. *Am. J. Vet. Res.* 42: 1033–1036.
200. Brownlie, J., Collins, M.E., & Heaton, P. (1994). Bovine immunodeficiency-like virus – a potential cause of disease in cattle? *Review/Vet Rec.* 134(12): 289–291
201. Buckley, A., Dawson, A., Moss, S.R., Hinsley, S.A., Bellamy, P.E., & Gould, E.A. (2003). Serological evidence of West Nile virus, Usutu virus and Sindbis virus infection of birds in the UK. *J.Gen. Virol.* 84: 2807–2817.
202. Buitrago, D., Cano-Gómez, C., Agüero, M., Fernandez-Pacheco, P., Gómez-Tejedor, C., & et. al. (2010). A survey of porcine picornaviruses and adenoviruses in fecal samples in Spain. *J Vet Diagn Invest.* 22: 763–766.
203. Bunning, M.L., Bowen, R.A., Cropp, C.B., Sullivan, K.G., Davis, B.S., Komar, N., & et. al. (2002). Experimental infection of horses with West Nile virus. – *Emerg. Infect. Dis.* 8: 380–386.
204. Burkala, E.J., Ellis, T.M., Voigt, V., & Wilcox, G.E. (1999). Serological evidence of an Australian bovine lentivirus. *Vet Microbiol.* 68(1–2): 171–177.
205. Burki, E., Rossmannith, W., Nowotny, N., & et. al. (1990). Viraemia and abortions are not prevented by two commercial equine herpesvirus -1 vaccines after experimental challenge of horses. *Vet Q.* 12(2): 80–86.
206. Burki, E., Nowotny, N., Oulehla, J., & et. al. (1991). Attempts to immunoprotect adult horses, specifically pregnant mares, with commercial vaccines against clinical disease induced by equine herpesvirus-1. *Zentralbl Veterinarmed.* 38(6): 432–440.
207. Burki, E. (1966). Further properties of equine arteritis virus. *Arch. ges. Virusforsch.* 19: 123–129.
208. Burki, E. (1970). The virology of equine arteritis. *Proc. 2 nd int. Conf. equine infectious Diseases.* Paris. 1969. Basel-Munchen-New York. p. 125–129.
209. Burgu, I., Akca, Y., Alkan, F., Ozkul, A., Karaglu, T., & Cabalar M. (1994). Antibody prevalence of caprine arthritis virus (CAEV) in goat's turkey. *Dtsch Tierärztl Wochenschr.* 10: 390–391.
210. Burrows, R., Goodridge, D., & Denyer, M.S. (1984). Trials of an inactivated equid herpesvirus 1 vaccine: challenge with a subtype 1 virus. *Vet Rec.* 114(15): 369–374.
211. Bush C.E., & Pritchett R.F. (1985). A comparison of the genomes of bovine herpesvirus type 1 and pseudorabies virus. *J. Gen. Virol.* 66: 1811–1817.
212. Caddy, S., Emmott, E., El-Attar, L., Mitchell, J., de Rougemont, A., Brownlie, J., & et. al. (2013). Serological evidence for multiple strains of canine norovirus in the UK dog population. *PLoS One.* 8(12): e81596.
213. Calain, P., & Roux, L. (1993). The rule of six, a basic feature for efficient replication of Sendai virus defective interfering RNA. *Journal of Virology.* 644822–644830.
214. Calisher, C.H., Murphy, F.A., France, J.K., Lazuick J.S., Muth, D.J., Steck, E., & et. al. (1980). Everglades's virus infection in man, 1975. *Southern Medical Journal.* 73(11): 1548.
215. Cano-Gómez, C., Palero, F., Buitrago, M.D., Garcia-Casado, M.A., Fernandez-Pinero, J. & et. al. (2017). Analyzing the genetic diversity of Cano-Gómezet al. *Journal of General Virology.* 98:1636–16451644 teschoviruses in Spanish pig populations using complete VP1 sequences. *Infect Genet Evol* 2011. 11: 2144–2150.
216. Cantile, C., Di Guardo, G., Eleni, C., & Arispici, M. (2000). Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. *Equine Vet. J.* 32: 31–35.
217. Cantile C., Del Piero E, Di Guardo G., & Arispici M. (2001). Pathologic and immunohistochemical findings in naturally occurring West Nile virus infection in horses. *Vet. Pathol.* 38: 414–421.
218. Canuti M., Whitney H.G., & Lang A.S. (2015). Amdoparvoviruses in small mammals: expanding our understanding of parvovirus diversity, distribution, and pathology. *Frontiers in Microbiology.* 6: 1119. doi:10.3389/fmicb.2015.01119.
219. Canuti M., O'Leary K.E., Hunter B.D., Spearman G., Ojckic D., Whitney H.G., & et. al. (2016). Driving forces behind the evolution of the Aleutian mink disease parvovirus in the context of intensive farming. *Virus Evolution.* 2 (1): vew004. doi:10.1093/ve/vew004.

220. Caplazi, P, Waldvogel, A., Stitz, L., Braun, U., & Ehrensperger, F (1994). Borna disease in naturally infected cattle. *Journal of Comparative Pathology*. 111(1): 65–72.
221. Cao, Z., Zhang, C., Liu, Y., & et. al. (2011). Tembusu virus in ducks, china. *Emerg Infect Dis*. 17(10):1873–1875. doi:10.3201/eid1710.101890.
222. Capomaccio, S., Willand, Z.A., Cook, S.J. & et. al. (2012). Detection, molecular characterization and phylogenetic analysis of full-length equine infectious anemia (EIAV) gag genes isolated from Shackelford Banks wild horses. *Vet Microbiol*. 157: 320–332.
223. Cappelli, K., Capomaccio, S., Cook, ER, & et. al. (2011). Molecular detection, epidemiology, and genetic characterization of novel European field isolates of equine infectious anemia virus. *J Clin Microbiol*. 49: 27–33.
224. Carbone, K. M. (2001). Borna disease virus and human disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 14(3): 513–527.
225. Carbrey, E.A., Stewart W.C., Kresse, J.L., & Snijde, M.L. (1976). Natural infection of pigs with bovine diarrhoea virus and its differential diagnosis from hog cholera. *J Am Vet Med Assoc*. 169: 1217–1219.
226. Carey, B.D., Bakovic, A., Callahan, V., Narayanan, A., & Kehn-Hall, K. (2019). New World alphavirus protein interactions from a therapeutic perspective. *Antiviral Res*. 63: 125–139.
227. Carlsson, U. (1991). Border disease in sheep caused by transmission of virus from cattle persistently infected with bovine virus diarrhoea virus. *The Veterinary Record*. 128: 145–147.
228. Carpenter, S., Groschup, M.H., Garros, C., Felipe-Bauer, M.L., & Purse, B.V. (2013). Culicoides biting midges, arboviruses and public health in Europe. *Antiviral Res*. 100(1): 102–113.
229. Carpenter, S., Miller, L.D., Alexandersen, S., Whetstone, C.A., Van Der Maaten, M.J., Viuff, B., & et. al. (1992). Characterization of early pathogenic effects after experimental infection of calves with bovine immunodeficiency-like virus. *J Virol*. 66: 1074–1083.
230. Carreira, J.P., Forrester, N., Wang, E., Vittor, A.Y., Haddow, A.D., Lopez-Verges, S., & et. al. (2013). Eastern equine encephalitis in Latin America. *N. Engl. J. Med*. 369(8): 732–744. doi:10.1056/NEJMoa1212628.
231. Castro, T.X., Garcia, R.C., Fumian, T.M., Costa, E.M., Mello, R., White, P.A., & et. al. (2015). Detection and molecular characterization of caliciviruses (vesivirus and norovirus) in an outbreak of acute diarrhea in kittens from Brazil. *Vet J*. 206(1): 115–117.
232. Cauchemez, S., Fraser, C., Van Kerkhove, M.D., & et. al. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect Dis*. 14: 50–56.
233. Cavarani, S., Donofrio, G., Chiocco, D., Foni, E., Martelli, P., Allegri, G., & et. al. (1998). Seroprevalence to bovine immunodeficiency virus and lack of association with leukocyte counts in Italian dairy cattle. *Prev Vet Med*. 37: 147–157.
234. CDC Outbreak of Hendra-like virus-Malaysia & Singapore. (1998–1999). *Morb Mortal Wkly Rep*. 48: 265–269.
235. Celma, C.C. (2009). A viral nonstructural protein regulates bluetongue virus trafficking and release. *J Virol*. 83(13): 6806–6816.
236. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2011 Aug 05). West Nile virus disease and other arboviral diseases – United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 60(30): 1009–1013.
237. Centers for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Transmission. 2016. [Accessed on: 29 June 2017]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/transmission.html>.
238. CFSPH Caprine Arthritis Encephalitis, Small Ruminant lentivirus Infection. (2007). The Center for Food Security and Public Health. College of Veterinary Medicine. Iowa State University, Ames, Iowa 50011.
239. CFSPH (The Center for Food Security and Public Health), online. Vaccines: Venezuelan Equine Encephalomyelitis. CFSPH, Iowa, USA.
240. Chadha, M.S., Comer, J.A., Lowe, L., Rota, P.A., Rollin, P.E., Bellini, W.J., & et. al. (2006). Nipah virus-associated encephalitis outbreak, Siliguri, India. *Emerg Infect. Dis*. 12(2):235–240.
241. Chandran, N.D., Kumanan, K., & Venkateswan, R.A. (1995). Differentiation of peste des petits ruminants and rinderpest viruses by neutralization indices using hyperimmune rinderpest antiserum. *Trop Anim Health Prod*. 27: 89–92.
242. Chan, Y.P., Chua, K.B., Koh, C.L., Lim, M.E., & Lam, S.K. (2001). Complete nucleotide sequences of Nipah virus isolates from Malaysia. *J Gen Virol*. 82: 2151–2155.
243. Chan, J.F., Lau, S.K., To, K.K., Cheng, V.C., Woo, P.C., Yuen, K.Y., & et. al. (2015). Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 28: 465–522.
244. Chan, J.F., Chan, K.H., Choi, G.K., & et. al. (2013). Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis*. 207: 1743–1752.
245. Chan, J.F., Choi, G.K., Tsang, A.K., & et. al. (2015). Development and evaluation of novel real-time reverse transcription-PCR assays with locked nucleic acid probes targeting leader sequences of human-pathogenic coronaviruses. *J Clin Microbiol*. 53: 2722–2726.
246. Chan, R.W., Hemida, M.G., & et. al. Tropism and replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus from dromedary camels in the human respiratory tract: an in-vitro and ex-vivo study. *Lancet Respir Med*. 2: 813–822.
247. Chancey, C., Grinev, A., Volkova, E. & et. al. (2015). The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int*. 376230. doi:10.1155/2015/376230.
248. Chang, G.J., Hunt, A.R., & Davis, B. (2000). A single intramuscular injection of recombinant plasmid DNA induces protective immunity and prevents Japanese encephalitis in mice. *J Virol*. 74: 4244–4252.
249. Chapman, G.E., Baylis, M., Archer, D., & Daly, J.M. (2018). The challenges posed by equine arboviruses. *Equine Vet. J*. 50(4):436–445.
250. Charleston, B., Fray, M.D., Baigent, S., Carr, B.V., & Morrison, W.I. (2001). Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle is associated with a failure to induce type I interferon. *Journal of General Virology*. 82: 1893–1897.
251. Chauveau, E., Doceul, V., Lara, E., Adam, M., Breard, E., Saillieu, C., & et. al. (2012). Sensing and control of bluetongue virus infection in epithelial cells via RIG-MDA5 helicases and I. *J Virol*. 86(21): 11789–11799.

252. Chen, H., Liu, X., Tang, Y., & et al. (2013). Complete genome sequences of two waterfowl-origin tembusu virus strains isolated in Shandong province, china. *Genome Announc.* 1(6) pii: e00789–e00713. doi:10.1128/genomeA.00789–13.
253. Chen, H., Ou, Q., Tang, Y., & et al. (2014). Development and evaluation of a DAS-ELISA for rapid detection of Tembusu virus using monoclonal antibodies against the envelope protein. *PLoS One* 9(5):e96366. doi:10.1371/journal.pone.0096366.
254. Chen, S., Wang, S., Li, Z., & et al. Isolation and characterization of a Chinese strain of Tembusu virus from Hy-Line Brown layers with acute egg-drop syndrome in Fujian, China. *Arch Virol.* 159(5):1099–1107. doi:10.1007/s00705-013-1931-0.
255. Chen, L.K., Liao, C.L., Lin, C.G., Lai, S.C., Liu, C.I., Ma, S.H., & et al. (1996). Persistence of Japanese encephalitis virus is associated with abnormal expression of the non-structural protein NS1 in host cells. *Virology.* 220–229 pp.
256. Cheetham, S., Souza, M., Meulia, T., Grimes, S., Han, M.G., & Saif, L.J. (2006). Pathogenesis of a genogroup II human norovirus in gnotobiotic pigs. *J Virol.* 80(21):10372–10381.
257. Cheevers, W.P., & McGuire, T.C. (1985). Equine infectious anemia virus: immunopathogenesis and persistence. *Rev Infect. Dis.* 7: 83–88.
258. Cheevers, W.P., & McGuire, T.C. (1988). The lentiviruses: maedi visna, caprine arthritis-encephalitis, and equine infectious anemia. *Adv Virus Res.* 34:189–215.
259. Chesters, P.M., Allsop, R., Purewal, A., & et al. (1997). Detection of latency-associated transcripts of equid herpesvirus 1 in equine leukocytes but not in trigeminal ganglia. *J Virol.* 71(5): 3437–3443.
260. Chiang, C.F., Lo, M.K., Rota, P.A., Spiropoulou, C.F., & Rollin, P.E. (2010). Use of monoclonal antibodies against Hendra and Nipah viruses in antigen capture ELISA. *Virology Journal.* 7:15 pp.
261. Chiou, M.T. An overview of PRRS in Taiwan. *The PRRS Compendium*, 2<sup>nd</sup> ed. Des Moines, IA. National Pork Board. 281–283 pp.
262. Chiu, S.C., Hu, S.C., Chang, C.C., Chang, C.Y., Huang, C.C., & et al. (2012). The role of porcine teschovirus in causing diseases in endemically infected pigs. *Vet Microbiol.* 161: 88–95.
263. Choi, C., & Chae, C. (2003). Localization of classical swine fever virus from chronically infected pigs by *in situ* hybridization and immunohistochemistry. *Veterinary Pathology.* 40: 107–113.
264. Cho, H.J., & Ingram, D.J. (1973). Antigen and antibody in Aleutian disease in mink. II. The reaction of antibody with Aleutian disease agent using immunodiffusion and immunoelectrophoresis. *Can. J. Comp. Med.* 37(3): 217–223.
265. Cho, H.J., & Ingram, D.J. (1972). Antigen and antibody in Aleutian disease in mink. I. Precipitation Reaction by Agar-Gel Electrophoresis. *The J. Immunol.* 108(2): 555–557.
266. Cho, H.J., & Ingram, D.J. (1972). Accurate and rapid test for detecting Aleutian disease infected mink. *Fur Trade Journal.* 50:8.
267. Cho, J.G., Dee, S.A., Deen, J., & et al. (2006). *Am J Vet Res.* 67: 489–493.
268. Cho, J.G., Dee, S.A., Deen, J., & et al. (2006). *Can J Vet Res.* 70: 297–301.
269. Cho, K.O., Meas, S., Park, N.Y., Kim, Y.H., Lim, Y.K., Endoh, D., & et al. (1999). Seroprevalence of bovine immunodeficiency virus in dairy and beef cattle in Korea. *J Vet Med. Sci.* 61(5): 549–551.
270. Chong, H.T., Abdullah, S., & Tan, C.T. (2009). Nipah virus and bats. *Neurrol Asia.* 14: 73–76.
271. Chong, H.T., Kamarulzaman, A., Tan, C.T., Goh, K.J., Thayaparan, T., Kunjapan, S.R., & et al. (2001). Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol.* 49(6): 810–813.
272. Chowers, M.Y., Lang, R., Nassar, E., Ben-David, D., Giladi, M., Rubinshtein, E., & et al. (2001). Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 675–678.
273. Chua, K.B., Bellini, W.J., Rota, P.A., Harcourt, B.H., Tamin, A., Lam, S.K., & et al. (2000). Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science.* 288: 1432–1435.
274. Chua, K.B. (2003). Nipah virus outbreak in Malaysia. *J Clin Virol.* 26(3): 265–275.
275. Chua, K.B. (2010). Epidemiology, surveillance and control of Nipah virus infections in Malaysia. *Malays J Pathol.* 32(2): 69–73.
276. Chua, K.B., Bellini, W.J., Rota, P.A., Harcourt, B.H., Lam, S.K., Ksiazek, T.G., & et al. (2000). Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science.* 288: 1432–1435.
277. Chua, K.B., Chua, B.H., & Wang, C.W. (2002). Anthropogenic deforestation, El Niño and the emergence of Nipah virus in Malaysia. *Malays J Pathol.* 24: 15–21.
278. Chua, K.B., Goh, K.J., Wong, K.T., Kamarulzaman, A., Tan, P.S., Ksiazek, T.G., & et al. (1999). Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig farmers in Malaysia. *Lancet.* 354: 1257–1259.
279. Chua, K.B., Lam, S.K., Goh, K.J., Hooi, P.S., Ksiazek, T.G., Kamarulzaman, A., & et al. (2001). The presence of Nipah virus in respiratory secretions and urine of patients during an outbreak of Nipah virus encephalitis in Malaysia. *J Infect.* 42(1): 40–43.
280. Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., & et al. (2003). Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 362: 293–294.
281. Clayton, E.T., Innis, B.L., Myint, K.S., Narupiti, S., Vaughn, D.W., Giri, S., & et al. (1995). Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *Am J Trop Med Hyg.* 53(3): 228–232.
282. Clabough, D.L., Gebhard, D., Flaherty, M.T. & et al. (1991). Immune-mediated thrombocytopenia in horses infected with equine infectious anemia virus. *J Virol.* 65: 6242–6251.
283. Clements, J. (1996). Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clin Microbiol Rev.* 9: 100–117.
284. Cockerell, G.L., Jensen, W.A., Rovank, J., Ennis, W.H., & Gonda, M.A. (1992). Seroprevalence of bovine immunodeficiency-like virus and bovine leukemia virus in a dairy cattle herd. *Vet Microbiol.* 31: 109–116.
285. Coggins, L. (1970). Immunodiffusion reaction in equine infectious anemia. *Cornell Vet.* 60: 330–335.
286. Coggins, L., Norcross, N.L., & Nusbaum, S.R. (1972). Diagnosis of equine infectious anemia by immunodiffusion test. *Am J Vet Res.* 33: 11–18.

287. Coetzee, P, Stokstad, M., Vente, E.H., Myrmel, M., & Van Vuuren, M. (2012). Bluetongue: a historical and epidemiological perspective with the emphasis on South Africa. *Virology*, 9: 198.
288. Coetzee, P, Stokstad, M., Myrmel, M., Mutowembwa, P, Loken, T, Vente, E.H., & et. al. (2013). Transplacental infection in goats experimentally infected with a European strain of bluetongue virus serotype 8. *Vet J*. 197(2): 335–341.
289. Colleen, B., Jonsson, Luiz Tadeu Moraes Figueiredo, & Olli Vapalahti. (2010). Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*. 23(2): 412–441.
290. Collins, P (1983). The spectrum of antiviral activities of acyclovir in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 12: 19–27.
291. Collinson, P.N., O’Rielly, J.L., Ficorilli, N., & et. al. (1984). Collinson P.N. Isolation of equine herpesvirus type 2 (equine gammaherpesvirus 2) from foals with keratoconjunctivitis. *J Am Vet Med Assoc*. 205(2): 329–331.
292. Colson, P, Borentain, P, Queyriaux, B., Kaba, M., Moal, V., Gallian, P, & et. al. (2010). Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect. Dis*. 202(6): 825–834.
293. Collins, J.K., Bruns, C., Vermedahl, T.L. & et. al. (2000). Malignant catarrhal fever: polymerase chain reaction survey for ovine herpesvirus 2 and other persistent herpesvirus and retrovirus infections of dairy cattle and bison. *J Vet Diagn Invest*. 12(5): 406–411.
294. Commission of the European Community, Brussels, pp. 60–62. Schweizer M and Peterhans E (2001). Noncytotoxic bovine viral diarrhoea virus inhibits double-stranded RNA-induced apoptosis and interferon synthesis. *Journal of Virology*. 75: 4692–4698.
295. Cook, R.E, Cook, S.J., Li, E.L., & et. al. Development of a multiplex real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction for equine infectious anaemia virus (EIAV). *J Virol Methods*. 105: 171–179.
296. Cook, R.E, Leroux, C., & Issel, C.J. (2013). Equine infectious anemia and equine infectious anemia virus in 2013: a review. *Vet Microbiol*. 167: 181–204.
297. Cook, S.J., Cook, R.E, Montelaro, R.C. & et. al. (2001). Differential responses of *Equus caballus* and *Equus asinus* to infection with two pathogenic strains of equine infectious anemia virus. *Vet Microbiol*. 79: 93–109.
298. Cornel, A.J, Jupp, P.G., & Blackburn, N.K. (1993). Environmental temperature on the vector competence of *Culex univittatus* (Diptera: culicidae) for West Nile virus. *J. Med. Entomol*. 30: 449–456.
299. Cork, L.C., Hadlow, W.J., Crawford, T.B., Gorham, J.R., & Piper, R.C. (1974). Infectious leukoencephalomyelitis of young goats. *J Infect. Dis*. 129(2):134–114.
300. Crabb, B.S., MacPherson, C.M., Reubel, G.H., & et. al. (1995). A typespecific serological test to distinguish antibodies to equine herpesviruses 4 and 1. *Arch Virol*. 140(2): 245–258.
301. Craigo, J.K., Li, E, Steckbeck, J.D., & et. al. Discerning an effective balance between equine infectious anemia virus attenuation and vaccine efficacy. *J Virol*. 79: 2666–2677.
302. Cramer, G., Wang, L.F., Morrissy, C., White, J., & Eaton, B.T. (2002). A rapid immune plaque assay for the detection of Hendra and Nipah viruses and anti-virus antibodies. *Journal of Virological Methods*. 9941–9951 pp.
303. Crandell, R.A., Mock, R.E., & Mesfin, G.M. (1979). Latency in pseudorabies vaccinated pigs. *Proc. 83rd Ann. Meet. U.S. Anim. Health Assoc., San Diego: California*. 444–446 pp.
304. Cranwell, M.P, Otter, A., Errington, J., Hogg, R.A., Wakeley, P, & Sandvik, T. (2007). Detection of border disease virus in cattle. *The Veterinary Record*. 161: 211–212.
305. Crawford, T.B., Adams, D.S., Cheevers, W.P., & Cork, L.C. (1980). Chronic arthritis in goats caused by retrovirus. *Science*. 207: 997–999.
306. Crawford, T.B., & Adams, D.S. (1981). Caprine arthritis encephalitis: clinical features and presence of antibody in selected goat populations. *J Am Vet Med Assoc*. 178: 713–719.
307. Crossan, C., Grierson, S., Thomson, J., Ward, A., Nunez-Garcia, J., Banks, M., & et. al. (2015). Prevalence of hepatitis E virus in slaughter-age pigs in Scotland. *Epidemiol Infect*. 143(10): 2237–2240.
308. Cruz, F, Fores, P, Ireland, J., & et. al. (2015). Freedom from equine infectious anaemia virus infection in Spanish Purebred horses. *Vet Rec Open*. 2:e000074.
309. Cunha, E.M., Villalobos, EMC., Nassa, r AFC., Lara, MCCSH., Peres, N.F, Palazzo , PC., & et. al. (2009). Seroprevalence of viral diseases in Equidae from south of São Paulo State, Brazil. *Arquivos do Instituto Biológico (São Paulo)*. 76: 165–171.
310. Cunha, C.W, O’Toole, D., Taus, N.S., & et. al. (2013). Are rabbits a suitable model to study sheep-associated malignant catarrhal fever in susceptible hosts? *Vet Microbiol*. 163(3–4): 358–363.
311. Cunha, C.W, Otto, L., Taus, N.S., & et. al. (2009). Development of a multiplex real-time PCR for detection and differentiation of malignant catarrhal fever viruses in clinical samples. *J Clin Microbiol*. 47: 2586–2589.
312. Cutlip, R.C., Jackson, T.A., & Laird, O.A. (1977). Immunodiffusion test for the ovine progressive pneumonia. *Am J Vet Res*. 38: 997–999.
313. Cutlip, R.C., Lehmuksuhl, H.D., Sack, J.M., & Weaver, A.L. (1992). Prevalence of antibody to caprine arthritis encephalitis virus in goats in United States. *JAVMA*. 200: 802–805.
314. Daniels, P, Ksiazek, K., & Eaton, B.T. (2001). Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes Infect*. 3: 289–295.
315. Dacheux, L., Cervantes-Gonzalez, M., Guigon, G., Thiberge, J.M., Vandenberg, M., Maufrais, C., & et. al. (2014). A preliminary study of viral metagenomics of french bat species in contact with humans: identification of new mammalian viruses. *PLoS ONE*. 9(1): e87194.
316. Daniels, P, Ksiazek, T.G., & Eaton, B.T. (2001). Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes and Infection*. p. 3289–3295.
317. Danes, L., Pejcoch, M., Bukovjan, K., Veleva, J., & Halackova, M. (1992). Antibodies against Hantaviruses in game and domestic oxen in the Czech Republic. *Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol*. 41(1): 15 – 18.



318. Darpel, K.E., Batten, C.A., Veronesi, E., Shaw, A.E., Anthony, S., Bachanek-Bankowska, K., & et al. (2007). Clinical signs and pathology shown by British sheep and cattle infected with bluetongue virus serotype 8 derived from the 2006 outbreak in northern Europe. *Vet Rec.* 161(8): 253–261.
319. Darpel, K.E., Batten, C.A., Veronesi, E., Williamson, S., Anderson, P., Dennison, M., & et al. (2009). Transplacental transmission of bluetongue virus 8 in cattle, UK. *Emerg Infect. Dis.* 15(12): 2025–2028.
320. Darpel, K.E., Langner, K.F., Nimitz, M., Anthony, S.J., Brownlie, J., Takamatsu, H.H., & et al. (2011). Saliva proteins of vector *Culicoides* modify structure and infectivity of bluetongue virus particles. *PLoS One.* 6(3):e17545.
321. Darpel, K.E., Monaghan, P., Simpson, J., Anthony, S.J., Veronesi, E., Brooks, H.W., & et al. (2012). Involvement of the skin during bluetongue virus infection and replication in the ruminant host. *Vet Res.* 43: 40.
322. Das, D., Gares, S.L., Nagata, L.P., & Suresh, M.R. (2004). Evaluation of a Western equine encephalitis recombinant E1 protein for protective immunity and diagnostics. *Antiviral Res.* 64(2): 85–92.
323. Das, D., Nagata, L.P., & Suresh, M.R. (2007). Immunological evaluation of *Escherichia coli* expressed E2 protein of Western equine encephalitis virus. *Virus Res.* 128 (1–2): 26–33.
324. Daszak, P., Torrelío, C.Z., Bogich, T.L., Fernandez, M., Epstein, J.H., Murray, K.A., & et al. (2013). Interdisciplinary approaches to understanding disease emergence: the past, present, and future drivers of Nipah virus emergence. *Proc Natl Acad. Sci U S A.* 110(1): 3681–3688.
325. Dauphin, G., Legay, V., Pitel, P.H., & Zientara, S. (2002). Borna disease: current knowledge and virus detection in France. *Vet. Res.* 33(2):127–38. doi:10.1051/vetres:2002002. PMID 11944803.
326. David J Cennimo, & Zachariah, E. Hale Hantavirus Pulmonary Syndrome. Updated: Medscape. *Drugs & Diseases. Infectious Diseases* (Chief Editor: Michael Stuart Bronze).
327. Davis, B.S., Chang, G.J., Cropp, B., Roehrig, J.T., Martin, D.A., Mitchell, C.J., & et al. (2001). West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a non-infectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. *J. Virol.* 75: 4040–4047.
328. Dawson, M., & Wilesmith, J.W. (1985). Serological survey of lentivirus (maedi-visna/caprine arthritis encephalitis) infection in British goatherds. *Vet Rec.* 117: 86–89.
329. De Abin, M.F., Spronk, G., Wagner, M., & et al. (2009). *Can J Vet Res.* 73: 200–204.
330. De Andrés, D., Klein, D., Watt, N.J., Berriatua, E., Torsteinsdottir, S., Blacklaws, B.A., & et al. (2005). Diagnostic tests for small ruminant lentiviruses. *Vet Microbiol.* 107: 49–62.
331. Dea, S., Bilodeau, R., Athanassios, R., & et al. (1992). *Can Vet J.* 33: 552–553.
332. Debaqç, C., Asquith, B., Reichert, M., Burny, A., Kettmann, R., Willems, L., & et al. (2003). Reduced cell turnover in bovine leukemia virus-infected, persistently lymphocytotic cattle. *J Virol.* 77(24): 13073–13083.
333. De Boer, G.F., Boerrigter, H.M., Akkermans, J.P., & Brenner, J. (1989). Use of milk samples and monoclonal antibodies directed against BLV-p24 to identify cattle infected with bovine leukemia virus (BLV). *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 22: 283–292.
334. De Boer, G.E., Terpstra, C., Houwers, D.G., & Hendricks, J. (1979). Studies in the epidemiology of maedi-visna in sheep. *Res Vet. Sci.* 26: 202–208.
335. De Carvalho, L.G., Marchevsky, R.S., dos Santos, D.R., de Oliveira, J.M., de Paula, V.S., Lopes, L.M., & et al. (2013). Infection by Brazilian and Dutch swine hepatitis E virus strains induces haematological changes in *Macaca fascicularis*. *MC Infect. Dis.* 13: 495.
336. Decorte, I., Van Campe, W., Mostin, L., & et al. (2015). *J Vet Diagn Invest.* 27: 47–54.
337. De Deus, N., Peralta, B., Pina, S., Allepuz, A., Mateu, E., Vidal, D., & et al. (2008). Epidemiological study of hepatitis E virus infection in European wild boars (*Sus scrofa*) in Spain. *Vet Microbiol.* 129(1–2): 163–170.
338. De Deus, N., Seminati, C., Pina, S., Mateu, E., Martín, M., & Segalís, J. (2007). Detection of hepatitis E virus in liver, mesenteric lymph node, serum, bile and faeces of naturally infected pigs affected by different pathological conditions. *Vet Microbiol.* 119(2–4): 105–114.
339. Deeney, A. (2008). Aleutian Disease in Ferrets. Retrieved.
340. Dee, S.A., Torremorell, M., Thompson, R., & et al. (2005). *Can J Vet Res.* 69: 58.
341. De la Fuente, R., Awan, A.R., & Field, H.J. (1992). The acyclic nucleoside analogue penciclovir is a potent inhibitor of equine herpesvirus type 1 (EHV-1) in tissue culture and in a murine model. *Antiviral Res.* 18(1): 77–89.
342. De la Torre, J. C. (1994). Molecular biology of borna disease virus: Prototype of a new group of animal viruses. *Journal of Virology.* 68(12): 7669–7675.
343. De la Torre, J. C. (2002). Borna disease virus and the Brain. *The Journal of Infectious Diseases.* 186(2): 241–247.
344. Delfraro, A., Burgueco, A., Morel, N., González, G., Garcia, A., Morelli, J., & et al. (2011). Fatal human case of Western equine encephalitis, Uruguay. *Emerg. Infect. Dis.* 17 (5): 952–954. doi:10.3201/eid1705.101068.
345. Del Piero, F. (2000). Equine Viral Arteritis. *Vet Pathol.* Vol. 37: 287–296.
346. Demucha Macias, J., & S'Anchez Spindola, I. (1963). Two Human Cases of Laboratory Infection with Mucambo Virus. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 14: 475–478.
347. Deng, M.Y., Millien, M., Jacques-Simon, R., Flanagan, J.K., Bracht, A.J., & et al. (2012). Diagnosis of Porcine teschovirus encephalomyelitis in the Republic of Haiti. *J Vet Diagn Invest.* 24: 671–678.
348. Denner, J. Xenotransplantation and Hepatitis E virus. *Xenotransplantation.* 22(3): 167–173.
349. Dequiedt, F., Kettmann, R., Burny, A., & Willems, L. (1995). Mutations in the p53 tumor-suppressor gene are frequently associated with bovine leukemia virus-induced leukemogenesis in cattle but not in sheep. *Virology.* 209: 676–683.
350. Deresiewicz, R.L., Thaler, S.J., Hsu, L., & Zamani, A.A. (1997). Clinical and neuroradiographic manifestations of Eastern equine encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 336(26): 1867–1874.
351. Desmecht, D., Bergh, R.V., Sartelet, A., Leclerc, M., Mignot, C., Misse, F., & et al. (2008). Evidence for transplacental transmission of the current wild-type strain of bluetongue virus serotype 8 in cattle. *Vet Rec.* 163(2): 50–52.
352. Despres, P., Frenkiel, M.P., & Deubel, V. (1993). Differences between cell membrane fusion activities of two dengue type-1 isolates reflect modifications of viral structure. *Virology.* 196: 209–219.



353. Deubel, V., Fiette, L., Gounou, P., Drouet, M.T., Khun, H., Huerre, M., & et. al. (2001). Variations in biological features of West Nile viruses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 951: 195–206.
354. Dewulf, J., Laevens, H., Koenen, F., Mintiens, K., & De Kruif, A. (2010). Evaluation of the potential of dogs, cats and rats to spread classical swine fever virus. *Vet Rec.* 149(7): 212–213.
355. Dewulf, J., Laevens, H., Koenen, F., Mintiens, K., & de Kruif, A. (2001). An E2 sub-unit marker vaccine does not prevent horizontal or vertical transmission of classical swine fever virus. *Vaccine.* 20(1–2): 86–91.
356. Dhar, P., Sreenivasa, B.P., Barrett, T., Corteyn, M., Singh, R.P., & Bandyopadhyay, S.K. (2002). Recent epidemiology of peste des petits ruminants' virus (PPRV). *Vet Microbiol.* 88: 153–159.
357. Diallo, A., Barrett, T., Barbras, M., Shaila, M.S., & Taylor, W.P. Differentiation of rinderpest and peste des petits ruminants' viruses using specific cDNA clones. *J Virol Methods.* 23: 127–136.
358. Diallo, A., Taylor, W.P., Lefevre, P.C., & Provost, A. Attenuation d'une souche de la peste des petits ruminants' candidat pour un vaccinologue vivant. *Rev Elev Med Vet Pays Trop.* 42: 311–319.
359. Diallo, A., Libeau, G., Couacy-Hymann, E., & Barbron, M. Recent developments in the diagnosis of rinderpest and peste des petits ruminants. *Review. Vet Microbiol.* 44: 307–317.
360. Dombrov'skiy, O.B., Korniienko, L.Je., Yarchuk, B.M., & et. al. (2003). Leykoz velikoi rogadoi khudobi. *Bila Tserkva.* p. 210.
361. D'yakova, S.P. (1997). Analiz prichin statsionarnogo neblagopoluchiya zverosovkhoza «Molodezhnyy» po aleutskoy bolezni norok. *Vestnik veterinarii.* 2: 79–86.
362. Diprose, J.M., Grime, S.J.M., Sutton, G.C., Burroughs, J.N., Meyer, A., Maan, S., & et. al. (2002). The core of bluetongue virus binds double-stranded RNA. *J Virol.* 76(18): 9533–9536.
363. Donfrancesco, R., Gregori, P., Vulcano, A., Candelori, E., Ronchetti, R., Miano, S., & et. al. (2008). Borna disease virus infection in children with psychiatric disorders. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica.* 116: 80–82.
364. Donnelly, C.A., Ghani, A.C., Leung, G.M., Hedley, A.J., & et. al. (2003). Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 003; 361:1761–6. *Erratum: Lancet* 361:1832.
365. Dong, J.B., Zhu, W., & Cook, F.R., & et. al. (2012). Development of a nested PCR assay to detect equine infectious anemia proviral DNA from peripheral blood of naturally infected horses. *Arch Virol.* 157: 2105–2111.
366. Dórea, E.C., Swanenburg, M., van Roermund, H., Horigan, V., de Vos, C., Gale, P., & et. al. (2017). Data collection for risk assessments on animal health. *EFSA Supporting Publication.* 14(1): EN-1171. 209 pp. doi: 10.2903/sp.efsa.2017.EN-1171.
367. Drew, C.P., Gardner, I.A., Mayo, C.E., Matsuo, E., Roy, P., & MacLachlan, N.J. (2010). Bluetongue virus infection alters the impedance of monolayers of bovine endothelial cells because of cell death. *Vet Immunol Immunopathol.* 136(1–2): 108–115.
368. Drew, C.P., Heller, M.C., Mayo, C., Watson, J.L., & MacLachlan, N.J. (2010). Bluetongue virus infection activates bovine monocyte-derived macrophages and pulmonary artery endothelial cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 136(3–4): 292–296.
369. Drexler, J.E., Corman, V.M., Gloza-Rausch, F., Seebens, A., Annan, A., Ipsen, A., & et. al. (2009). Henipavirus RNA in African bats. *PLoS One* 4(7): e6367. doi:10.1371/journal.pone.0006367.
370. Drexler, J.E., Seelen, A., Corman, V.M., Fumie Tateno, A., Cottontail, V., Melim Zerbinati, R., & et. al. (2012). Bats worldwide carry hepatitis E virus-related viruses that form a putative novel genus within the family Hepeviridae. *J Virol.* 86(17): 9134–9147.
371. Drummer, H.E., Reynolds, A., Studdert, M.J., & et. al. (1995). Application of an equine herpesvirus 1 (EHV1) type-specific ELISA to the management of an outbreak of EHV1 abortion. *Vet Rec.* 136(23): 579–581.
372. Dubois, E., Russo, P., Prigent, M., & Thiery, R. (2008). Genetic characterization of ovine pestiviruses isolated in France, between 1985 and 2006. *Veterinary Microbiology.* 130: 69–79.
373. Duizer, E., Bijkerk, P., Rockx, B., De Groot, A., Twisk, E., & Koopmans, M. (2004). Inactivation of caliciviruses. *Appl Environ Microbiol.* 70(8): 4538–4543.
374. Dukes, T.W., Bundza, A., & Corner, A.H. (1982). Bovine Neoplasms Encountered in Canadian Slaughterhouses: A Summary. *The Canadian Veterinary Journal.* 23: 28–30.
375. Dukur, I.I. (1973). Ustoychivost' vzbuditel'ya aleutskoy bolezni k deystviyu nekotorykh fizicheskikh i khimicheskikh faktorov. *Nauchn. trudy NIIPZK.* 11: 333–337.
376. Dullin P., Galbas M., Mikowska A. & et. al. (2005). Comparison of the prevalence of sheep-associated malignant catarrhal fever virus (SA-MCF) in two ovine herds of the Wielkopolska region. *Med Weter.* 61(9):1046–1048.
377. Dunbar, M.R., Cunningham, M.W., & Roof, J.C. (1998). Seroprevalence of selected disease agents from free-ranging black bears in Florida. *Journal of Wildlife Diseases.* 34: 612–619.
378. Dunga, B., Gerdes, T., & Smit, T. (2004). The use of vaccination in the control of bluetongue in southern Africa. *Vet Ital.* 40: 616–622.
379. Dupuis, A.P., Marra, P.P., & Kramer, L.D. (2003). Serologic evidence of West Nile virus trans-mission, Jamaica, West Indies. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 860–863.
380. Durand, B., Davila, S., Cariolet, R., Mesplède, A., & Le Potier, M.F. (2009). Comparison of viraemia- and clinical-based estimates of within- and between-pen transmission of classical swine fever virus from three transmission experiments. *Vet Microbiol.* 135(3–4): 196–204.
381. Dürrwald, R., Kolodziejek, J., Weissenböck, H., & Nowotny, N. (2014). The bicolorated white-toothed shrew *Crociodura leucodon* (Hermann, 1780) is an indigenous host of mammalian Borna disease virus. *PLoS ONE.* 9(4): e93659.
382. Dürrwald, R., & Ludwig, H. (1997). Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *Zentralbl. Veterinarmed.* 44 (3): 147–184.
383. Eaton, B.T., Wright, P.J., Wang, L.F., Sergeyev, O., Michalski, W.P., Bossart, K.N., & et. al. (2004). Henipaviruses: recent observations on regulation of transcription and the nature of the cell receptor. *Archives of Virology. Supplementum Unnumbered.* p.122–131.

384. Eaton, B.T., Broder, C.C., & Wang, L. (2005). Hendra and Nipah viruses: pathogenesis and therapeutics. *Current Molecular Medicine*. p. 5805–5816.
385. Eaton, B.T., Broder, C.C., Middleton, D., & Wang, L.F. (2006). Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nature Reviews. Microbiology*. p. 423–435.
386. Eidson, M., Komar, N., Sorhage, F., Nelson, R., Talbot, T., Mostashari F, & et. al. (2001). Crow deaths as a sentinel surveillance system for West Nile virus in the Northeastern United States, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 615–620.
387. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). (2012). Guidelines for the surveillance of native mosquitoes in Europe. ECDC, Stockholm.
388. Echevarria, J.M., Fogeda, M., & Avellyn, A. (2015). Epidemiology of hepatitis E virus infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 33(4): 281–286.
389. Edwards, S. (2000). Survival and inactivation of classical swine fever virus. *Vet Microbiol.* 73(2–3): 175–181.
390. Eklund, C.M., Hadlow, W.J., Kennedy, R.C. & et. al. (1968). Aleutian disease of mink: Properties of the etiologic agent and the host responses. *J. Infect. Dis.* 118: 510–526.
391. Elbers, A.R., Bouma, A., & Stegeman, J.A. (2002). Quantitative assessment of clinical signs for the detection of classical swine fever outbreaks during an epidemic. *Vet Microbiol.* 85(4):323–332.
392. Elbers, A.R., Backx, A., Meroc, E., Gerbier, G., Staubach, C., Hendrickx, G., & et. al. (2008). Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006. I. Detection of first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands. *Prev Vet Med.* 87(1–2): 21–30.
393. Ellermann, V., & Bang, O. Experimentelle Leukaemie der Hühner. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene.* 46: 595–609.
394. El Sayed Zaki M., El Aal AA., Badawy A., El-Deeb DR., & El-Kheir NY. (2013). Clinicolaboratory study of mother-to-neonate transmission of hepatitis E virus in Egypt. *Am J Clin Pathol.* 140(5): 721–726.
395. Elfahal, A.M., Hussein, M.O., Enan, K.A., Taha, K.M., Salih, D.A., Halfawi, R.J., & et. al. (2013). Investigation of caprine arthritis encephalitis virus in Sudan using competitive enzyme linked immunosorbent assay. *Vet World.* 6(8): 558–562. doi:10.5455/vetworld.2013.558-562.
396. EMA (European Medicines Agency), online. EMA, London, UK.
397. Emerson, S.U., & Purcell, R.H. (2003). Hepatitis E virus. *Rev Med Virol.* 13(3): 145–154.
398. Emonet, S., Retornaz, K., Gonzalez, J. P, de Lamballerie, X., & Charrel, R. N. (2007). Mouse-to-human transmission of variant lymphocytic choriomeningitis virus. *Emerg. Infect. Dis.* 13: 472–475. doi: 10.3201/eid1303.061141.
399. English AW. (1979). The epidemiology of equine strongylosis in southern Queensland. I. The bionomics of the free-living stages in faeces and on pasture. *Aust Vet J.* 55: 299.
400. Enria, D., Padula, P., Segura, E.L., Pini N., Edelstein, A., & Riva Posse, C. (1996). Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires).* 56(6): 709–711.
401. Enzootic bovine leucosis/ EFSA Journal 2015; 13(7):doi: 10.2903/j.efsa.2015.
402. Epstein, J.H., Prakash, V., Smith, C.S., Daszak, P., McLaughlin, A.B., & Meehan, A. (2008). Henipavirus infection in fruit bats (*Pteropus giganteus*/giganteus), India. *Emerg Infect Dis.* 14(8): 1309–1311.
403. Debra, C. Sellon D., & Maureen, T. (2014). *Long Equine Infectious Diseases*. Second Edition, Copyright, by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. – 930 p.
404. European Commission. Bovine and swine diseases. Annual Report. 2014.
405. Fablet, C., Renson, P, Pol, F., & et. al. (2017). *Vet Microbiol.* 204: 25–34. Park JY, Park S, Park YR, et. al. (2016). *J Virol Methods.* 237:10–13.
406. Falconar, A.K., & Young, P.R., (1991). Production of dimer specific and dengue virus group cross-reactive mouse monoclonal antibodies to the dengue 2 virus non-structural glycoprotein NS1. *J. Gen. Virol.* 72: 961–965.
407. Falconi, C., Lopez-Olvera, J.R., & Gortazar, C. (2011). BTV infection in wild ruminants, with emphasis on red deer: a review. *Vet Microbiol.* 151(3–4): 209–219.
408. FAO (2013) GeoNetwork. [http://www.fao.org/geonetwork/srv/en/main\\_home](http://www.fao.org/geonetwork/srv/en/main_home). Accessed 24th Oct 2015.
409. FAO (2011) Investigating the role of bats in emerging zoonoses: Balancing ecology, conservation and public health interests. In: Newman SH, Field HE, de Jong CE, Epstein JH (eds). FAO.
410. Farkas, T., Nakajima, S., Sugieda, M., Deng, X., Zhong, W., & Jiang, X. (2005). Seroprevalence of noroviruses in swine. *J Clin Microbiol.* 43(2): 657–661.
411. Farmer, T.W., & Janeway, C. A. (1942). Infections with the virus of Lymphocytic Choriomeningitis. *Medicine.* 21: 65–94. doi: 10.1097/00005792-194202000-00001.
412. Farid, A.H. Aleutian mink disease virus in furbearing mammals in Nova Scotia, Canada. *Acta Veterinaria Scandinavica.* 55: 10. doi:10.1186/1751-0147-55-10. PMC 3602201. PMID 23394546.
413. Feldman, K. S., Foord, A., Heine, H.G., Smith, I.L., Boyd, V., Marsh, G.A., & et. al. (2009). Design and evaluation of consensus PCR assays for henipaviruses. *Journal of Virological Methods.* p. 16152–16157.
414. Feng, R., Zhao, C., Li, M., Harrison, T.J., Qiao, Z., Feng, Y., & et. al. Infection dynamics of hepatitis E virus in naturally infected pigs in a Chinese farrow-to-finish farm. 201 – *Infect Genet Evol.* 11(7): 1727–1731.
415. Fentahun, T., & Woldie, M. (2012). Review on peste des petits ruminants (PPR). *Eur J Appl. Sci.* 4: 160–167.
416. Fernández-Sirera, L., Mentaberre, G., López-Olvera, J.R., Cuenca, R., Lavín, S., & Marco, I. (2011). Haematology and serum chemistry of Pyrenean chamois (*Rupicapra pyrenaica*) naturally infected with a border disease virus. *Research in Veterinary Science.* 90: 463–467.
417. Ferrer, J.F. (1980). Bovine lymphosarcoma. *Adv Vet Sci Comp Med.* 24: 1–68.
418. Ferrer, J.F., Marshak, R.R., Abt, D.A., & Kenyon, S.J. (1979). Relationship between lymphosarcoma and persistent lymphocytosis in cattle: a review. *J Am Vet Med Assoc.* 175(7): 705–708.

419. Ferreira-Ramos, A.S., Li, C., Eydoux, C., Contreras, J.M., Morice, C., Quérat, G., & et al. (2019). Approved drugs screening against the nsP1 capping enzyme of Venezuelan equine encephalitis virus using an immuno-based assay. *Antiviral Res.* 163: 59–69.
420. Feschotte, C.E. (2010). Virology: Bornavirus enters the genome. *Nature.* 463(7277): 39–40. doi: org/10.1038/463039a.
421. Field, H., de Jong, C., Melville, D., & et al. (2011). Hendra virus infection dynamics in Australian fruit bats. *PLoS One.* 6(12): e28678 (free access).
422. Field, H., Crameri, G., Kung, N., & et al. (2012). Ecological aspects of Hendra virus. *Current Topics in Microbiology & Immunology.* 359: 11–23.
423. Field, H.E. (2009). Hendra virus revisited. *Virologica Sinica.* 24105–24109.
424. Field, H.E., Barratt, P.C., Hughes, R.J., Shield, J., & Sullivan, N.D. (2000). A fatal case of Hendra virus infection in a horse in north Queensland: clinical and epidemiological features. *Australian Veterinary Journal.* 78279–78280.
425. Field, H.E., Young, P., Yob, J.M., Mills, J., Hall, L., & Mackenzie, J.S. (2001). The natural history of Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection.* 3307–3314.
426. Field, H.E., Breed, A.C., Shield, J., Hedlefs, R.M., Pittard, K., Pot, t.B., & et al. (2007). Epidemiological perspectives on Hendra virus infection in horses and flying foxes. *Australian Veterinary Journal.* 85268–85270.
427. Field, H.E., Schaaf, K., Kung, N., Simon, C., Waltisbuhl, D., Hober, H., & et al. (2010). Hendra virus outbreak with novel clinical features, Australia. *Emerging Infectious Diseases.* 16338–16340.
428. Finke, S., & Conzelmann, K.K. (2005). Replication strategies of rabies virus. *Virus Res.* 111(2): 120–131.
429. Fine, D.L., Roberts, B.A., Teehee, M.L., Terpening, S.J., Kelly, C.L., Raetz, J.L., & et al. (2007). Venezuelan equine encephalitis virus vaccine candidate (V3526) safety, immunogenicity and efficacy in horses. *Vaccine.* 25(10): 1868–1876.
430. Fischer, S. A., Graham, M. B., Kuehnert, M. J., Kotton, C. N., Srinivasan, A., Marty, F. M., & et al. (2006). Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 354: 2235–2249. doi: 10.1056/NEJMoa053240.
431. Flach, E.J., Reid, H., POW, I., & et al. (2002). Gamma herpesvirus carrier status of captive artiodactyls. *Res Vet. Sci.* 73(1): 93–99.
432. Flammig, K., Van Der Maaten, M., Whetstone, C., Carpenter, S., Frank, D., & Roth, J. (1993). Effect of bovine immunodeficiency-like virus infection on immune function in experimentally infected cattle. *Vet Immunol. Immunopathol.* 36: 91–105.
433. Floegel, G., Wehrend, A., Depner, K.R., Fritzeimer, J., Waberski, D., & Moennig, V. (2000). Detection of classical swine fever virus in semen of infected boars. *Vet Microbiol.* 77(1–2): 109–116.
434. Floegel-Niesmann, G., Blome, S., Gerss-Dülmer, H., Bunzenthall, C., & Moennig, V. (2009). Virulence of classical swine fever virus isolates from Europe and other areas during 1996 until 2007. *Vet Microbiol.* 139(1–2): 165–169.
435. Florins, A., Boxus, M., Vandermeers, F., Verlaeten, O., Bouzar, A.B., Defoiche, J., & et al. (2008). Emphasis on cell turnover in two hosts infected by bovine leukemia virus: a rationale for host susceptibility to disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 125: 1–7.
436. Florins, A., Gillet, N., Asquith, B., & et al. (2007). Cell dynamics and immune response to BLV infection: a unifying model. *Front Biosci.* 12: 1520–1531.
437. Flower, R. L., Kamhieh, S., McLean, L., Bode, L., Ludwig, H., & Ward, C. M. (2008). Human Borna disease virus infection in Australia: Serological markers of infection in multi-transfused patients. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica.* 116: 89–93.
438. Folk, S., Steinbecker, S., Windmeyer, J., MacNeil, A., Campbell, S., & Rollin, P. E. (2011). Lymphocytic Choriomeningitis with severe manifestations, Missouri, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 17: 1973–1974. doi: 10.3201/eid1710.110911.
439. Food and Agriculture Organization of the United Nations (2013) The FAO register. <http://faostat3.fao.org/browse/Q/QA/E>.
440. Foote, C.E., Love, D.N., Gilkerson, J.R., & et al. (2004). Detection of EHV-1 and EHV-4 DNA in unweaned Thoroughbred foals from vaccinated mares on a large stud farm. *Equine Vet J.* 36(4): 341–345.
441. Forman, A.J., Wardley, R.C., & Wilkinson, P.J. (1982). The immunological response of pigs and guinea pigs to antigens of African swine fever virus. *Arch Virol.* 74(2–3): 91–100.
442. Fortier, G., van Erck, E., Fortier, C., & et al. (2009). Herpesviruses in respiratory liquids of horses: putative implication in airway inflammation and association with cytological features. *Vet Microbiol.* 139(1–2): 34–41.
443. Fortier, G., Pronost, S., Miszczak, E., & et al. (2009). Identification of equid herpesvirus-5 in respiratory liquids: a retrospective study of 785 samples taken in 2006–2007. *Vet J.* 182: 346–348.
444. Foster, N.M., Luedke, A.J., Parsonson, I.M., & Walton, T.E. (1991). Temporal relationships of viremia, interferon activity, and antibody responses of sheep infected with several bluetongue virus strains. *Am J Vet Res.* 52(2): 192–196.
445. Fournier-Chambrillon, C., Aasted, B., Perrot, A., Pontier, D., Sauvage, F., Artois, M., & et al. (2004). Antibodies to Aleutian mink disease parvovirus in free-ranging European mink (*Mustela lutreola*), other small carnivores from southwestern France. *J Wildl Dis.* 40: 394–402.
446. Franzdóttir, S.R., Ólafsdóttir, K., Jónsson, S.R., Strobel, H., Andrésón, Ó.S., & Andrésdóttir, V. (2016). Two mutations in the vif gene of Maedi-Visna virus have different phenotypes, indicating more than one function of Vif. *Virology.* 488: 37–42.
447. Frescura, T., & Cessi, D. (1982). Immunoprophylaxis of Aujeszky's disease in Itali. Aujeszky's disease. Martinus Nijhoff publishers CEC. Wittmann G., Hall S.A. 17: 139–141.
448. Freuling, C.M., Beer, M., Conraths, F.J., Finke, S., Hoffmann, B., Keller, B., & et al. (2011). Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg Infect. Dis.* 17(8): 1519–1522.
449. Friday, P.A., Scarratt, W.K., Elvinger, E., & et al. (2000). Ataxia and paresis with equine herpesvirus type 1 infection in a herd of riding school horses. *J Vet Intern. Med.* 14(2): 197–201.

450. Frie, M.C., & Coussens, P.M. (2015). Bovine leukemia virus: A major silent threat to proper immune responses in cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 163: 103–114.
451. Fritzscheimer, J., Teuffert, J., Greiser-Wilke, I., Staubach, C., Schlüter, H., Moennig, V., & et al. (2000). Epidemiology of classical swine fever in Germany in the 1990s. *Vet Microbiol*. 77(1–2): 29–41.
452. Frymus, T., Kita, J., Woyciechowska, S., & et al. (1986). Foetal and neonatal foal losses on equine herpesvirus type 1 (EHV-1) infected farms before and after EHV-1 vaccination was introduced. *Pol Arch Weter*. 26(3–4): 7–14.
453. Fuchs, F. Schweinepest., & In Rohrer, H. *Handbuch der virusinfektionen bei Tieren, Band III/1, Vol. 3. Jena: VEB Gustav Fischer*, pp. 15–250.
454. Fu, Y., Ji, Y., Liu, B., & et al. (2015). Development of a solid-phase competition ELISA to detect antibodies against newly emerged Duck Tembusu virus. *J Virol Methods*. 224: 73–76. doi:10.1016/j.jviromet.2015.08.017.
455. Gad, A. M., Farid, A., & Ramzy, R. R. M. (1999). Host feeding of mosquitoes (Diptera: Culicidae) associated with the recurrence of Rift Valley fever in Egypt. *J. Med. Entomol*. 36(6): 709–714.
456. Gagnon, C.A., Tremblay, D., Tijssen, P., Venne, M.H., Houde, A., & Elahi, S.M. The emergence of porcine circovirus 2b genotype (PCV-2b) in swine in Canada. *Can Vet J*. 48(8): 811–819.
457. Gardner, M.B., & Luciw, P.A. (1989). Animal models of AIDS. *FASEB J*. 3:2593–2606.
458. Garrido Haro, A.D., Barrera Valle, M., Acosta, A., & Flores, F. (2018). Phylogenetics of classical swine fever virus with emphasis on Ecuadorian strains. *Transbound Emerg Dis*. 65(3): 782–790.
459. Garcia-Perez, A.L., Minguñon, E., Estevez, L., Barandika, J.E., Aduriz, G., Juste R.A., & et al. Clinical and laboratorial findings in pregnant ewes and their progeny infected with Border disease virus (BDV-4 genotype). *Research in Veterinary Science*. 86: 345–352.
460. Gargadennec, L., & Lalanne, A. La peste des petits ruminants. *Bull Serve Zootech Epizoot Afr Occid Fr*. 5: 16–21.
461. Garvey, K.J., Obrster, M.S., Esler, J.E., Braun, M.J., & Gonda, M.A. (1990). Nucleotide sequence and genome organization of biologically active proviruses of the bovine immunodeficiency-like virus. *Virology*. 175: 391–409.
462. Gavrilovskaya, I.N., Brown, E.J., Ginsberg, M.H., & Mackow, E.R. (1999). Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J. Virol*. 73(5): 3951–3959.
463. Gavrilo, G.A., Makarov, Yu. A., Bekhmet'eva S.V., & Dikikh, Ya.G. (2003). Epizooticheskaya situatsiya po leykozu bykov-proizvoditeley. *Veterinariya*. 6: 10–12.
464. Gauci, P.J., Wu, J.Q., Rayner, G.A., Barabe, N.D., Nagata, L.P., & Proll, D.F. (2010). Identification of Western equine encephalitis virus structural proteins that confer protection after DNA vaccination. *Clin. Vaccine Immunol*. 17(1): 176–179.
465. Geimonen, E., Neff, S., Raymond, T., Kocer, S.S., Gavrilovskaya, I.N., Mackow, E.R., & et al. (2002). Pathogenic and nonpathogenic hantaviruses differentially regulate endothelial cell responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 99: 13837–13842.
466. Geisbert, T.W., Daddario-DicCaprio, K.M., Hickey, A.C., Smith, M.A., Chan, Y-P, & et al. (2010). Development of an acute and highly pathogenic nonhuman primate model of Nipah virus infection. *PLoS One*. 5(5):e10690. doi:10.1371/journal.pone.0010690
467. Geiser, S., Seitzinger, A., Salazar, P., Traub-Dargatz, J., Morley, P., Salman, M., & et al. (2003). Economic impact of West Nile virus on the Colorado and Nebraska West Nile virus infection in horses equine industries; 2002, United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Services. *Veterinary Services Info Sheet N394.0403*.
468. Gendelman, H.E., Narayan, O., Molineaux, S., Clements, J.E., & Ghotbi, Z. (1985). Gendelman H.E. Slow, persistent replication of lentiviruses: role of tissue macrophages and macrophage precursors in bone marrow. *Proc Natl Acad. Sci. U S A*. 82(20): 7086–7090.
469. Georgiev, V. Paramyxoviridae: Nipah virus and Hendra virus. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH, Vol. 2: Impact on Global Health*. St Georgiev, V., editor. Totowa, NJ: Humana. p. 143–150. [Google Scholar].
470. Giammaroli, M., La Rocca, S.A., Steinbach, F., Casciari, C., & De Mia, G.M. (2011). Genetic and antigenic typing of border disease virus (BDV) isolates from Italy reveals the existence of a novel BDV group. *Veterinary Microbiology*. 147: 231–236.
471. Giangaspero, M., Orusa, R., Savini, G., & et al. (2013). Serological survey to determine the occurrence of blue tongue virus, bovine leukemia virus and herpesvirus infections in the Japanese small ruminant population from northern districts. *Clin Microbiol*. 2: 1–6.
472. Giangaspero, M., & Harasawa, R. Genetic Variety of Bovine viral diarrhoea virus 2 Strains Isolated from Sheep. *Journal of Veterinary Medical Science*. 66: 323–326.
473. Giangaspero, M., & Harasawa R. (2007). Numerical taxonomy of the genus Pestivirus based on palindromic nucleotide substitutions in the 5' untranslated region. *Journal of Virological Methods*. 146: 375–388.
474. Giangaspero, M. Genetic variation of Border disease virus species strains. *Veterinaria Italiana*. 47: 415–435.
475. Giangaspero, M., & Harasawa, R. (2011). Species characterization in the genus Pestivirus according to palindromic nucleotide substitutions in the 5' untranslated region. *Journal of Virological Methods*. 174: 166–172.
476. Giangaspero, M., Ibata, G., Savini, G., Osawa, T., Tatami, S., Takagi, S., & et al. (2011). Epidemiological survey of border disease virus among sheep from northern districts of Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. 73: 1629–1633.
477. Gibbs, E.P. Taylor, W.P., Lawman, M.J., & Bryant, J. (1979). Classification of peste des petits ruminants' virus as the fourth member of the genus Morbillivirus. *Intervirology*. 11: 268–274.
478. Gibson, K.E. Viral pathogens in water: occurrence, public health impact, and available control strategies. *Curr Opin Virol*. 4: 50–57.
479. Gigante, C.M., Dettinger, L., Powell, J.W., Seiders, M., Condori, R.E.C., Griesser, R., & et al. (2018). Multi-site evaluation of the LN34 pan-lyssavirus real-time RT-PCR assay for post-mortem rabies diagnostics. *PLoS ONE*. 13(5).
480. Gilbert, C., Meik, J. M., Dashevsky, D., Card, D. C., Castoe, T. A., & Schaack, S. (2014). Endogenous hepadnaviruses, bornaviruses and circoviruses in snakes. *Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences*. 281(1791): 1122–1131.
481. Gilkerson, J.R., Love, D.N., Drummer, H.E., & et al. (1998). Seroprevalence of equine herpesvirus 1 in thoroughbred foals before and after weaning. *Aust Vet J*. 76(10): 677–682.
482. Gilkerson, J.R., Love, D.N., & Whalley, J.M. (2000). Incidence of equine herpesvirus 1 infection in thoroughbred weanlings on two stud farms. *Aust Vet J*. 78(4): 277–278.

483. Gilkerson, J.R., Walley, J.M., Drummer, H.E., & et. al. (1999). Epidemiological studies of equine herpesvirus 1 (EHV-1) in Thoroughbred foals: a review of studies conducted in the Hunter Valley of New South Wales between 1995 and 1997. *Vet Microbiol.* 68(1-2): 15-25.
484. Gillet, N.A., Hamaidia, M., de Brogniez, A., & et. al. (2016). Bovine leukemia virus small noncoding RNAs are functional elements that regulate replication and contribute to oncogenesis in vivo. *PLoS Pathog.* 12(4):e1005588.
485. Gillet, N.A., Gutierrez, G., Rodriguez, S.M., & et. al. (2013). Massive depletion of bovine leukemia virus proviral clones located in genomic transcriptionally active sites during primary infection. *PLoS Pathog.* 9(10):e1003687.
486. Giltner, L.T., & Shahan, M.S. (1993). The 1933 outbreak of infectious equine encephalomyelitis in the eastern states. *N. Am. Vet.* 14: 25-27.
487. Ghanem, Y.M., El-Khodery, S.A., Saad, A.A., Elragaby, S.A., Abdelkader, A.H., & Heybe, A. (2009). Prevalence and risk factors of caprine arthritis encephalitis virus infection (CAEV) in North Somalia. *Small Rumin Res.* 85: 142-148.
488. Gibbs, E.P., & Long, M.T. Equine alphaviruses. In *Equine infectious disease*, 1st Ed. (D.C. Sellon & M.T. Long, eds). Saunders, St. Louis, Missouri, p. 191-197.
489. Gjerset, B., Storset, A.K., & Rimstad, E. (2006). Genetic diversity of small ruminant lentiviruses: characterization of Norwegian isolates of caprine arthritis encephalitis virus. *J Gen Virol.* 87: 573-580.
490. Glaria, I., Reina, R., Crespo, H., de Andre's, X., Ramirez, H., & et. al. (2009). Phylogenetic analysis of SRLV sequences from an arthritic sheep outbreak demonstrates the introduction of CAEV-like viruses among Spanish sheep. *Vet Microbiol.* 138: 156-162.
491. Goehring, L.S., Wagner, B., Bigbie, R., & et. al. (2010). Control of EHV-1 viremia and nasal shedding by commercial vaccines. *Vaccine.* 28: 5203-5211.
492. Goh, K.J., Tan, C.T., Chew, N.K., Tan, PSK, Kamarulzaman, A., Sarji, S.A., & et. al. (2000). Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *New Engl J Med.* 342: 1229-1235.
493. Gollins, S.W., & Porterfield, J.S., (1984). Flavivirus infection enhancement in macrophages: radioactive and biological studies on the effect of antibody on viral fate. *J. Gen. Virol.* 65: 1261-1272.
494. Golubovskaya, O.A., Gudzenko, O.A., Shestakova, I.V., Gaynudinova, T.C., Gradobik, A.A., & Yu.S. (2019). Osobennosti khantavirusnoy infektsii v Ukraine. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya (mezhdunarodny nauchno-prakticheskii zhurnal).* 9(1): 114-115.
495. Gomez-Trejedor, C. (2004). Brief overview of bluetongue situation in Mediterranean Europe. *Vet Ital.* 40(3): 57.
496. Gomez-Lucia, E. (2018). Maedi-Visna virus: current perspectives. *Vet. Med.* 9: 11-21.
497. Gomez-Lucia, E., Sanjosé, L., Crespo, O., & et. al. (2014). Modulation of the long terminal repeat promoter activity of small ruminant lentiviruses by steroids. *Vet J.* 202(2): 323-328.
498. Gonda, M.A. (1992). AIDS- the human immunodeficiency virus: molecular and structural aspects of its biology. In: Kurstak E (ed.) *Control of virus diseases.* Marcel Dekker, New York. pp 3-31.
499. Gonda, M.A. (1992). Bovine immunodeficiency virus. *AIDS.* 6(8): 759-776.
500. Gonda, M.A., Braun, M.J., Carter, S.G., Kost, T.A., Bess, J.W. Jr, Arthur, L.O., & et. al. (1987). Characterization and molecular cloning of a bovine lentivirus related to human immunodeficiency virus. *Nature.* 330: 388-391.
501. Gonda, M.A., Oberste, M.S., Garvey, K.J., Pallansch, L.A., Battles, J.K., Pifaf, D.Y., & et. al. (1990). Development of the bovine immunodeficiency like virus as a model of lentivirus disease. *Dev Biol Stand.* 72: 97-110.
502. Gonda, M.A., Luther, D.G., Fong, S.E., & Tobin, G.J. (1994). Bovine immunodeficiency virus molecular biology and virus-host interactions. *Virus Res.* 32: 155-181.
503. Gonzales, L., Gelabert, J.E., Marlo, J.C., & Saez de Okariz, C. (1987). Caprine arthritis encephalitis in Basque country. *Spain Vet Rec.* 120: 102-109.
504. González, L., Dewar, P., Cousens, C., de las Heras, M., Dalziel, R.G., & Sharp, J.M. (2004). Successful induction of ovine pulmonary adenocarcinoma in lambs of different ages and detection of viraemia during the preclinical period. *J Gen Virol.* 85(11): 3319-3324.
505. Gorbunova, E., Gavrilovskaya, I.N., & Mackow, E.R. (2010). Pathogenic Hantaviruses Andes virus and Hantaan virus induce adherens junction disassembly by directing vascular endothelial cadherin internalization in human endothelial cells. *Virol.* 84(14): 7405-7411.
506. Gorham, J.R., Leader, R.W., & Henson, J.B. (1964). The experimental transmission of a virus causing hypergammaglobulinemia in mink: Sources and modes of infection. *J Infect Dis.* 114: 341-345.
507. Gould, A.R. (1996). Comparison of the deduced matrix and fusion protein sequences of equine morbillivirus with cognate genes of the Paramyxoviridae. *Virus Research.* 4317-4331. [PubMed] [Google Scholar].
508. Goverdhan, M.K., Kulkarni, A.B., Gupta, A.K., Tupe, C.D., & Rodrigues, J.J. (1992). Two-way cross-protection between West Nile and Japanese encephalitis viruses in bonnet macaques. *Acta Virol.* 36: 277-283.
509. Grawford, T.B. (1973). Purification of the Aleutian disease agent by isodensity ultracentrifugation. *Fed. Proc.* 32: 842.
510. Greenwood, P.L., North, R.N., & Kirkland, P.D. (1995). Prevalence spread and control of caprine arthritis-encephalitis virus in dairy goats in New South Wales. *Aust Vet J.* 72(9): 341-345.
511. Greene, I.P., Paessler, S., Austgen, L., Anischenko, M., Brault, A.C., Bowen, R.A., & et al. (2005). Envelope glycoprotein mutations mediate equine amplification and virulence of epizootic Venezuelan equine encephalitis virus. *Journal of Virology.* 79: 9128-9133. doi: 10.1128/JVI.79.14.9128-9133.2005.
512. Grego, E., Bertolotti, L., Quasso, A., Profiti, M., Lacerenza, D., Muz, D., & et. al. (2007). Genetic characterization of small ruminant lentivirus in Italian mixed flocks: evidence for a novel genotype circulating in a local goat population. *J Gen Virol.* 88: 3423-3427.
513. Gregory, L., Angelini, M., Lara, M.C., Benesi, E.J., & et. al. (2006). Clinical evaluation of viral indurative mastitis caused by caprine arthritis-encephalitis. In: XXIV World Buiatrics Congress. Nice, France. *Annals of XXIV World Buiatrica Congress.*
514. Gregory, L., Birgel Junior, E.H., Lara, M.C., Angelini, M., Araujo, W.P. & et. al. (2009). Clinical features of indurative mastitis caused by birgel arthritis encephalitis virus. *Braz J Vet Pathol.* 2(2): 64-68.

515. Greiser-Wilke, I., Fritzscheimer, J., Koenen, F., Vanderhallen, H., Rutili, D., De Mia, G.M., & et. al. (2000). Molecular epidemiology of a large classical swine fever epidemic in the European Union in 1997–1998. *Vet. Microbiol.* 77: 17–27.
516. Grewal, A.S. Comparison of two gel precipitation tests in the serodiagnosis of caprine arthritis encephalitis virus infection in goats. *Aust Vet J.* 63: 341–342.
517. Griffin, D.E. Alphaviruses. In *Fields' virology*, 5th Ed. (B.N. Fields, D.M. Knipe & P.M. Howley, eds). Lippincott-Raven, New York. p. 1023–1068.
518. Grubaugh, N.D., McMenamy, S.S., Turell, M.J., & et. al. (2013). Multi-gene detection and identification of mosquito-borne RNA viruses using an oligonucleotide microarray. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(8):e2349. doi:10.1371/journal.pntd.0002349 eCollection.
519. Gruzdev, K.N. & Nedosekov, V.V. (2001). *Beshenstvo zhivotnykh: prakticheskoe rukovodstvo*. M, Akvarium LTD, p. 303.
520. Guan, D., Li, W., Su, J., Fang, L., Takeda, N., Wakita, T., & et. al. (2013). Asian musk shrew as a reservoir of rat hepatitis E virus, China. *Emerg Infect Dis.* 19(8): 1341–1343.
521. Guan, Y., Zheng, B.J., He, Y.Q., Liu, X.L., & et. al. (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science.* 302: 276–278.
522. Gufler, H. CAEV: clinical and serological findings and the economical losses in a goat herd of 'Passeirer Gebirgsziege. *Tierarzt Praxis.* 32: 263–268.
523. Gufler, H., Gasteiner, J., & et. al. (2007). Serology study of small ruminant lentivirus in goats in Italy. *Small Rumin Res.* 73(1–3): 169–173.
524. Guillaume, V., Contamin, H., Loth, P., Georges-Courbot, M.C., Lefeuvre, A., Marrianeau, P., & et. al. (2004). Nipah virus: vaccination and passive protection studies in a hamster model. *Journal of Virology.* 78834–78840. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
525. Guillaume, V., Thong Wong, K., Looi, R.Y., Georges-Courbot, M.C., Barrot, L., Buckland, R., & et. al. (2009). Acute Hendra virus infection: analysis of the pathogenesis and passive antibody protection in the hamster model. *Virology.* 387459–387465. [PubMed] [Google Scholar].
526. Gunther, H., & Otto, P. (1987). Diarrhea in young calves. 7. «Zackenvirus» (Jena agent 117/80)-a new diarrhoea pathogen in calves [In Germany]. *Arch Exp Veterinarmed.* 41(6): 934–938.
527. Gurley, E.S., Montgomery, J.M., Hossain, M.J., Bell, M., Azad, A.K., Islam, M.R., & et. al. (2007). Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community. *Emerg Infect Dis.* 13(7): 1031–1037.
528. Gutekunst, D.E. (1979). Humoral and Cellular Immune-Responses in Swine After Vaccination with Inactivated Pseudorabies virus. *Am. Journal Veter. Research.* 40(10): 1343–1346.
529. Gutiérrez-Vergara, C., Quintero, J., Duarte, J.F., Suescún, J.P., & Lypez-Herrera, A. (2015). Detection of hepatitis E virus genome in pig livers in Antioquia, Colombia. *Genet Mol Res.* 14(1): 2890–2899.
530. Hahn, C.S., Lustig, S., Strauss, E.G. & Strauss, J.H. (1988). Western equine encephalitis virus is a recombinant virus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 85(16): 5997–6001.
531. Hahn, E.S. (1987). Induced protein synthesis in cells infected with pseudorabies virus. *Arch. Virol.* 94(3–4): 247–257.
532. Haffer, K., Gustafson, D.P. & Kanitz, C.L. (1980). Detection of pseudorabies virus antibodies: time of appearance by two serotests. *Am. J. Vet. Res.* 41(8): 1317–1318.
533. Hagiwara, K., Kawamoto, S., Takahashi, H., Nakamura, Y., Nakaya, T., Hiramune, T., & et. al. (1997). High prevalence of Borna disease virus infection in healthy sheep in Japan. *Clin. Immunol.* 4(3): 339–344.
534. Haig, D.M., Grant, D., Deane, D., & et. al. (2008). An immunisation strategy for the protection of cattle against alcelaphine herpesvirus-1-induced malignant catarrhal fever. *Vaccine* 26(35): 4461–4468.
535. Haines, F.J., Hofmann, M.A., King, D.P., Drew, T.W., & Crooke, H.R. (2013). Development and validation of a multiplex, real-time RT-PCR assay for the simultaneous detection of classical and African swine fever viruses. *PLoS One.* 26, 8(7): 71019.
536. Halac, U., Büländ, K., Lapiere, P., Patey, N., Ward, P., Brassard, J., & et. al. (2012). Cirrhosis due to chronic hepatitis E infection in a child post-bone marrow transplant. *J Pediatr.* 160(5): 871–874.
537. Halbur, P.G., Kasornkorkbua, C., Gilbert, C., Guenette, D., Potters, M.B., Purcell, R.H., & et. al. (2001). Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *Clin Microbiol.* 39(3): 918–923.
538. Halpin, K., & Mungall, B.A. Recent progress in *Henipavirus* research. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* p. 30287–30307. [PubMed] [Google Scholar].
539. Halpin, K., Young, P.L., Field, H.E., & Mackenzie, J.S. (2000). Isolation of Hendra virus from pteropid bats: a natural reservoir of Hendra virus. *Journal of General Virology.* 81:1927–81932. [PubMed] [Google Scholar].
540. Halpin, K., Hyatt, A.D., Plowright, R.K., Epstein, J.H., Daszak, P., Field, H.E., & et. al. (2007). Emerging viruses: coming in on a wrinkled wing and a prayer. *Clinical Infectious Diseases.* 44:711–44717. [PubMed] [Google Scholar].
541. Hameed, S.S., Guo, J., Tizard, I., Shivaprasad, H.L., & Payne, S. (2018). Studies on immunity and immunopathogenesis of parrot bornaviral disease in cockatiels. *Virology.* 515: 81–91. doi: 10.1016/j.virol.2017.12.007. Epub 2017 Dec 20.
542. Hanlon, C., & Childs, J. (2013). Epidemiology. In: Jackson A, editor. *Rabies scientific basis of the disease and its management*. Oxford: Elsevier; p. 61–122.
543. Hanlon, C.A., Kuzmin, I.V., Blanton, J.D., Weldon, W.C., Manangan, J.S., & Rupprecht, C.E. (2005). Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. *Virus Research.* 111: 44–54.
544. Hanlon, C.A., DeMattos C.A., DeMattos, C.C., & et. al. (2001). Experimental utility of rabies virus-neutralizing human monoclonal antibodies in post-exposure prophylaxis. *Vaccine.* 19: 3834–3842.
545. Hanna, J.N., McBride, W.J., Brookes, D.L., Shield, J., Taylor, C.A., Smith, L., & et. al. (2006). Hendra virus infection in a veterinarian. *Medical Journal of Australia.* 185562–185564. [PubMed] [Google Scholar].



546. Harcourt, B.H., Tamin, A., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Anderson, L.J., Bellini, W.J., & et. al. (2000). Molecular characterization of Nipah virus, a newly emergent paramyxovirus. *Virology*. 271: 334–349.
547. Harcourt, B.H., Tamin, A., Halpin, K., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Bellini, W.J., & et. al. (2001). Molecular characterization of the polymerase gene and genomic termini of Nipah virus. *Virology*. 287: 192–201.
548. Harcourt, B.H., Lowe, L., Tamin, A., Liu, X., Bankamp, B., Bowden, N., & et. al. (2005). Genetic characterization.
549. Harcourt, B.H., Tannin, A., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Anderson, L.J., Bellini, W.J., & et. al. (2000). Molecular characterization of Nipah virus, a newly emergent paramyxovirus. *Virology*. 271:334–271349. [PubMed] [Google Scholar].
550. Hartley, C.A., Wilks, C.R., Studdert, M.J., & et. al. (2005). Comparison of antibody detection assays for the diagnosis of equine herpesvirus 1 and 4 infections in horses. *Am J Vet Res*. 66(5): 921–928.
551. Hasebe, F., Thuy, N.T., Inoue, S., Yu, F., Kaku, Y., Watanabe, S., & et. al. (2012). Serologic evidence of nipah virus infection in bats, Vietnam. *Emerg Infect. Dis*. 18(3): 536–537.
552. Ha, S.K., & Chae, C. (2004). Immunohistochemistry for the detection of swine hepatitis E virus in the liver. *J Viral Hepat*. 11(3): 263–267.
553. Hassine-Zafrane, M., Kaplon, J., Sdiri-Loulizi, K., Aouni, Z., Pothier, P., Aouni, M., & et. al. (2012). Molecular prevalence of bovine noroviruses and neboviruses detected in central-eastern Tunisia. *Arch Virol*. 157(8): 1599–1604.
554. Haqshenas, G., Shivaprasad, H.L., Woolcock, P.R., Read, D.H., & Meng, X.J. (2001). Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitis-splenomegaly syndrome in the United States. *J Gen Virol*. 82(10): 2449–2462.
555. Hartsough, G.R., & Gorham, J.R. (1956). Aleutian disease in mink. *Nat. Fur. News*. 28: 10–11.
556. Hathaway, D., Jennings, N., Champ, D., Chiang Y.W., & Chu, H.J. (2005). Equine vaccine for West Nile virus. *Dev. Biol. (Basel)*. 114: 221–227.
557. Have, P., & Hoff-Jørgensen, R. (1991). Demonstration of antibodies against bovine leukemia virus (BLV) by blocking ELISA using bovine polyclonal anti-BLV immunoglobulin. *Veterinary Microbiology*. 27: 221–229.
558. Hawkins, J.A., Adams, W.V., Jr., Wilson, B.H., & et. al. (1976). Transmission of equine infectious anemia virus by *Tabanus fuscicostatus*. *J Am Vet Med Assoc*. 168: 63–64.
559. Hawkins, J.A., Adams, W.V., Cook, L., & et. al. (1973). Role of horse fly (*Tabanus fuscicostatus* Hine) and stable fly (*Stomoxys calcitrans* L.) in transmission of equine infectious anemia to ponies in Louisiana. *Am J Vet Res*. 34: 1583–1586.
560. Hayman, D.T., Fooks, A.R., Marston, D.A., & Garcia-R, J.C. (2016). The global phylogeography of Lyssaviruses – Challenging the «Out of Africa» hypothesis. *PLoS Negl Trop. Dis*. 10 (12).
561. Hayman, D.T., Suu-Ire, R., Breed, A.C., McEachern, J.A., Wang, L., Wood, J.L., & et. al. (2008). Evidence of henipavirus infection in West African fruit bats. *PLoS One* 3:e2739. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
562. Heaton, M.P., Clawson, M.L., Chitko-Mckown, C.G., & et. al. (2012). Reduced lenti-virus susceptibility in sheep with TMEM154 mutations. *PLoS Genet*. 8(1):e1002467.
563. Heaton, M.P., Kalbfleisch, T.S., Petrik, D.T., & et. al. (2013). Genetic testing for TMEM154 mutations associated with lentivirus susceptibility in sheep. *PLoS One*. 8(2):e55490.
564. Heinz, F.X., Purcell, R.H., Gould, E.A., Howard, C.R., Houghton, M., & et. al. (1999). Virus taxonomy: 7th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press. San Diego, pp. 859–878.
565. Heldens, J.G., Pouwels, H.G., & van Loon, A.A. (2004). Efficacy and duration of immunity of a combined equine influenza and equine herpesvirus vaccine against challenge with an American-like equine influenza virus (A/equi-2/Kentucky/95). *Vet J*. 167(2): 150–157.
566. Hemati, B., Contreras, V., Urien, C., Bonneau, M., Takamatsu, H.H., Mertens, P.P., & et. al. (2009). Bluetongue virus targets conventional dendritic cells in skin lymph. *J Virol*. 83(17): 8789–8799.
567. Hemida, M.G., Perera, R.A., Wang, P., & et. al. (2013). Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013. *Euro Surveill*. 18: 20659.
568. Henderson, W., Monroe, M., St. Jeor, S., Thayer, S.C., Rowe, W.P., Peters, J.E., & et. al. (1995). Naturally occurring Sin Nombre virus genetic reassortants. *Virology*. 214: 602–610.
569. Hennecken, M., Stegeman, J.A., Elbers, A.R., van Nes, A., Smak, J.A., & Verheijden, J.H. (2000). Transmission of classical swine fever virus by artificial insemination during the 1997–1998 epidemic in The Netherlands: a descriptive epidemiological study. 22(4): 228–233.
570. Henrich, M., Reinacher, M., & Hamann, H.P. (2007). Lethal bluetongue virus infection in an alpaca. *Vet Rec*. 161(22): 764.
571. Henson, J.B. (1971). Immunopathology of equine infectious anemia. *Am J Clin Pathol*. 56: 306–313.
572. Henson, J.B., Gorham, J.A., & Leader, R.W. (1963). Hypergammaglobulinemia in mink initiated by a cellfree filtrate. *Nature (London)*. 197: 206–207.
573. Henson, J.B., Williams, R.S., & Gorham, J.A. (1966). Isolation of serum fractions capable of producing Aleutian disease in mink. *J. Immunol*. 97: 344–349.
574. Henson, J.B., Gorham, J.R., McGuire, T.C., & Crawford, T.B. (1976). Pathology and pathogenesis of Aleutian disease. *Front Biol*. 44:175–205.
575. He, P., Sun, L., Zhu, D., Zhang, H., Zhang, L., Guo, Y., & et. al. (2016). Knockdown of endogenous bornavirus-like nucleoprotein 1 inhibits cell growth and induces fptosis in human oligodendroglia cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 17(4): 435–448.
576. Herrmann-Hoesing, L.M. (2010). Diagnostic assays used to control small ruminant lentiviruses. *J Vet Diagn Investig*. 22: 843–855.
577. He, W., Zhang, H., Zhang, Y., Wang, R., Lu, S., Ji, Y., & et. al. (2017). Codon usage bias in the N gene of rabies virus. *Infect. Genet. Evol*. 54: 458–465.
578. Hewicker-Trautwein, M., & Trautwein, G. (1994). Porencephaly, hydranencephaly and leucoencephalopathy in ovine fetuses following transplacental infection with ovine virus diarrhoea virus: distribution of viral antigen and characterization of cellular response. *Acta Neuropathologica*. 87: 385–397.



579. Hewicker-Trautwein, M. (1994). Pestivirus-induzierte alterationen im zentralnervensystem von wiederkäuern. *Tierärztliche Praxis*. 22: 516–523.
580. Hidalgo, G., Flores, M., & Bonilla, J.A. (1995). Detection and isolation of bovine immunodeficiency-like virus (BIV) in dairy herds of Costa Rica. *Zentralbl Veterinarmed*. 42(3): 155–161.
581. Hijawi, B. (2013). Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J*. 19(1): 12–18.
582. Hilbe, M., Camenisch, U., Braun, U., Peterhans, E., Stalder, H., Zlinszky, K., & et al. (2009). Mucosal lesions in a sheep infected with the Border Disease Virus (BDV). *Schweizer Archiv Tierheilkunde*. 151: 391–396.
583. Hirari, N., Kabeya Ohashi, K., Sugimoto, C., & Onuma, M. (1996). Detection of antibodies against bovine immunodeficiency like virus in dairy cattle in Hokkaido. *J Vet Med. Sci*. 58(5): 455–457.
584. Hattwick, M.A., Weis, T.T., Stechschulte, C.J., Baer, G.M., & Gregg, M.B. (1972). Recovery from rabies. A case report. *Ann Intern Med*. 76 (6): 931–942. DOI: 10.7326/0003-4819-76-6-931.
585. Hodgkinson, J.E., Lichtenfels, J.R., Mair, T.S., & et al. (2003). A PCRELISA for the identification of cyathostomin fourth-stage larvae from clinical cases of larval cyathostomiasis. *Int J Parasitol*. 33: 1427.
586. Hodgson, L.A., Ludwig, G.V., & Smith, J.F. (1999). Expression, processing, and immunogenicity of the structural proteins of Venezuelan equine encephalitis virus from recombinant baculovirus vectors. *Vaccine*. 17 (9–10): 1151–1160.
587. Hoffmann, B., Tappe, D., Höper, D., Herden, C., Boldt, A., Mawrin, C., & et al. (2015). A variegated squirrel bornavirus associated with fatal human encephalitis. *The New England Journal of Medicine*. 373: 154–162.
588. Hoffmann, B., Blome, S., Bonilauri, P., Fernández-Piñero, J., Greiser-Wilke, I., Haegeman, A., & et al. (2011). Classical swine fever virus detection: results of a real-time reverse transcription polymerase chain reaction trial conducted in the framework of the European network of excellence for epizootic disease diagnosis and control. *J Vet Diagn Invest*. 23(5): 999–1004.
589. Hommel, D., Bollandard, F., & Hulin, A. (1997). Re-emerging infection of Venezuelan equine encephalitis virus in French Guiana. One case reported. *Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique*. 90: 153–155.
590. Homonnay, Z.G., Kovács, E.W., Bónyai, K., & et al. (2014). Tembusu-like flavivirus (Perak virus) as the cause of neurological disease outbreaks in young Pekin ducks. *Avian Pathol*. 43(6): 552–560. doi:10.1080/03079457.2014.973832.
591. Honda, E., Hattori, I., Oohara, Y., & et al. (1990). *Nippon Juigaku Zasshi*. 52: 85–90.
592. Honda, E., Kimata, A., Hattori, I., & et al. (1990). *Nippon Juigaku Zasshi*. 52: 49–54.
593. Honda, T. (2013). Nucleocytoplasmic Shuttling of Viral Proteins in Borna Disease Virus Infection. *Viruses*. 5(8): 1978–1990. doi: 10.3390/v5081978.
594. Hong Jiang, Hong, Du, Li, M. Wang, Ping Z. Wang, & Xue F. Bai. (2016). Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture *Front Cell Infect Microbiol*. 6: 178.
595. Hooper, P.T., Ketterer, P.J., Hyatt, A.D., & Russell, G.M. (1997). Lesions of experimental equine morbillivirus pneumonia in horses. *Veterinary Pathology*. 34312–34322. [PubMed] [Google Scholar].
596. Hooper, P.T., Zaki, S.R., Middleton, D., & Daniels, P.W. (2001). Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes and Infection*. 3315–3322. [PubMed] [Google Scholar].
597. Hopkins, S.G., & DiGiacomo, R.F. (1997). Natural transmission of bovine leukemia virus in dairy and beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 13(1): 107–128.
598. Horie, M., Honda, T., Suzuki, Y., Kobayashi, Y., Daito, T., Oshida, T., & et al. (2010). Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature*. 463(7277): 84–87.
599. Horie, M., Kobayashi, Y., Suzuki, Y., & Tomonaga, K. (2013). Comprehensive analysis of endogenous bornavirus-like elements in eukaryote genomes. *Philosophical Transaction of the Royal Society B. Biological Sciences*. 368(1626): 499.
600. Hornig, M. Borna disease virus. In: Reiss, C. S. (Ed.) *Neurotropic viral infections*. Springer International Publishing, p. 315–336.
601. Hornig, M., Briese, T., Licinio, J., Khabbaz, R. F., Altschuler, L. L., Potkin, S. G., & et al. (2012). Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 17: 486–493.
602. Hornig, M., Briese, T., & Lipkin, W. I. (2013). Borna disease virus. *Journal of NeuroVirology*. 9(2): 259–273.
603. Hosmillo, M., Jeong, Y.J., Kim, H.J., Park, J.G., Nayak, M.K., Alfajaro, M.M., & et al. (2010). Molecular detection of genotype 3 porcine hepatitis E virus in aborted fetuses and their sows. *Arch Virol*. 155(7): 1157–1161.
604. Howerth, E.W., Greene, C.E., & Prestwood, A.K. (1988). Experimentally induced bluetongue virus infection in white-tailed deer: coagulation, clinical pathologic and gross pathologic changes. *Am J Vet Res*. 49(11): 1906–1913.
605. Hoyos-Lopez, R., Suaza-Vasco, J., Rua-Urbe, G., Uribe, S., & Gallego-Gomez, J.C. (2016). Molecular detection of flaviviruses and alphaviruses in mosquitoes (Diptera: Culicidae) from coastal ecosystems in the Colombian Caribbean. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 111: 625–634.
606. Hsu, C.C., Wobus, C.E., Steffen, E.K., Riley, L.K., & Livingston, R.S. (2005). Development of a microsphere-based serologic multiplexed fluorescent immunoassay and a reverse transcriptase PCR assay to detect murine norovirus 1 infection in mice. *Clin Diagn Lab Immunol*. 12(10): 1145–1151.
607. Hsu, I.W., & Tsai H.J. (2014). Avian hepatitis E virus in chickens, Taiwan. *Emerg Infect. Dis*. 20(1): 149–151.
608. Hsu, V.P., Hossain, M.H., Parashar, U.D., Ali, M.M., Ksiazek, T.G., Kuzmin, I., & et al. (2004). Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg Infect. Dis*. 10: 2082–2087.
609. Huang, J., Sun, Y., Liu, Y., Xiao, H., & Zhuang, S. (2012). Development of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of caprine arthritis-encephalitis virus proviral DNA. *Arch Virol*. 157: 1463–1469.
610. Huang, X., Han, K., Zhao, D., & et al. (2013). Identification and molecular characterization of a novel flavivirus isolated from geese in China. *Res Vet. Sci*. 94(3): 774–780.
611. Hubálek, Z., Rudolf, I., & Nowotny, N. (2014). Arboviruses Pathogenic for Domestic and Wild Animals. In: Maramorosch K, Murphy FA. (eds). *Advances in Virus Research*. Academic Press, Burlington, VT USA. 89: 201–275.
612. Hubálek Z., & Halouzka J., (1999). West Nile fever are emerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg. Infect. Dis*. 643–650 pp.

613. Hughes, L.E., Kershaw, G.F., & Shaw, I.G. (1959). Border Disease. An undescribed disease of sheep. *The Veterinary Record*. 71: 313–317.
614. Hubner, J. Die Borna Disease Virus-Infektion der Katze in Deutschland und ihr Vergleich mit anderen feline Virusinfektionen, DVM Thesis. Free University, Berlin. 208 pp.
615. Hunt, A.R., Hall, R.A., Kerst, A.J., Nasci, R.S., Savage, H.M., Panella, N.A., & et al. (2002). Detection of West Nile virus antigen in mosquitoes and avian tissues by a monoclonal antibody-based capture enzyme immunoassay. *J. Clin. Microbiol.* 40: 2023–2030.
616. Hussey, D., Stauber, N., Leutenegger, C.M., & et al. (2001). Quantitative fluorogenic PCR assay for measuring ovine herpesvirus 2 replication in sheep. *Clin Diagn Lab Immunol.* 8: 123–128.
617. Hu, W.G., Chau, D., Wong, C., Masri, S.A., Fulton, R.E., & Nagata, L.P. (2008). Cloning, expression and purification of envelope proteins E1 and E2 of Western equine encephalitis virus and potential use of them as antigens in immunoassays. *Vet. Microbiol.* 128 (3–4): 374–379.
618. Hyatt, A.D., Zaki, S.R., Goldsmith, C.S., Wise, T.G., & Hengstberger, S.G. (2001). Ultrastructure of Hendra virus and Nipah virus within cultured cells and host animals. *Microbes and Infection.* 3297–3306 pp. [PubMed] [Google Scholar].
619. Hyatt, A.D., Daszak, P., Cunningham, A.A., Field, H.E., & Gould, A.R. (2004). Henipaviruses: gaps in the knowledge of emergence. *Ecohealth.* 125–138 pp. [Google Scholar].
620. Hyllseth, B. (1970). Studies on equine arteritis virus. *Proc. 2nd int. Conf equine infectious Diseases.* Paris. 1969. Basel-Munich-New York. p. 140–142.
621. Jurchenko, O.A., Dubina D.A., & Vinograd, N.A. (2015). Lihoradka Zapadnogo Nila na juche Ukrainy. Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka: sb. nauch. st. / M-vo zdorovohr. Resp. Belarus'; RNPC jepidemiologii i mikrobiologii; pod red. prof. L. P. Titova. *Jepizootologija, immunobiologija, farmakologija, sanitarija.* Minsk: GU RNMB. 7: 114–118.
622. ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses), 2011. *Togaviridae.* ICTV 9<sup>th</sup>.
623. ICTV Taxonomy history: Carnivore amdroparvovirus 1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Retrieved 18 December 2018. *Parvoviridae > Parvovirinae > Amdroparvovirus > Carnivore amdroparvovirus.*
624. Iglesias, J.G. (1988). Studies of transplacental and perinatal infection with two clones of a single Aujeszky's disease (pseudorabies) virus isolate. *Vet. Microbiol.* 16(3): 243–254.
625. Ikuta, K., Ibrahim, M. S., Kobayashi, T., & Tomonaga, K. (2002). Borna disease virus and infection in humans. *Frontiers in Bioscience.* 7: 470–495.
626. Ingram, D.G., & Cho, H.J. (1974). Aleutian disease in mink: virology, immunology and Pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1(1): 74–92.
627. Kupke, A., Becker, S., Wewetzer, K., Ahlemeyer, B., Eickmann, M., & Herden, C. (2019). Intranasal Borna Disease Virus (BoDV-1) Infection: Insights into Initial Steps and Potential Contagiosity. *Int J Mol Sci.* 20(6). pii: E1318. doi: 10.3390/ijms20061318.
628. Iqbal, J. (2002). Equid herpesvirus 1 is neurotropic in mice, but latency from which infectious virus can be reactivated does not occur. *Acta Vet. Hung.* 50(1): 117–129.
629. Ishii, S., & Ishitani, R. (1975). Equine infectious anemia. *Adv Vet Sci Comp Med.* 19: 195–222.
630. Issel, C.J., & Adams, W.V. Jr. (1979). Serologic survey for equine infectious anemia virus in Louisiana. *J Am Vet Med Assoc.* 174: 286–288.
631. Issel, C.J., Adams, W.V. Jr, & Foil, L.D. (1985). Prospective study of progeny of inapparent equine carriers of equine infectious anemia virus. *Am J Vet Res.* 46: 1114–1116.
632. Issel, C.J., Adams, W.V. Jr, Meek, L. & et al. (1982). Transmission of equine infectious anemia virus from horses without clinical signs of disease. *J Am Vet Med Assoc.* 180: 272–275.
633. Issel, C.J., & Coggins, L. (1979). Equine infectious anemia: current knowledge. *J Am Vet Med Assoc.* 174: 727–733.
634. Issel, C.J., Cook, R.F., Mealey, R.H. & et al. (2014). Equine infectious anemia in 2014: live with it or eradicate it? *Vet Clin North Am Equine Pract.* 30: 561–577.
635. Issel, C.J., & Foil, L.D. (1984). Studies on equine infectious anemia virus transmission by insects. *J Am Vet Med Assoc.* 184: 293–297.
636. Issel, C.J., Horohov, D.W., Lea, D.F., & et al. (1992). Efficacy of inactivated whole-virus and subunit vaccines in preventing infection and disease caused by equine infectious anemia virus. *J Virol.* 66: 3398–3408.
637. Issel, C.J., Rushlow, K., Foil, L.D., & et al. (1988). A perspective on equine infectious anemia with an emphasis on vector transmission and genetic analysis. *Vet Microbiol.* 17: 251–286.
638. Issel, C.J., Scicluna, M.T., Cook, S.J., & et al. (2013). Challenges and proposed solutions for more accurate serological diagnosis of equine infectious anaemia. *Vet Rec.* 172: 210.
639. Ishmukhametov, A.A., Dzagurova, T.K., Morozov, V.G., Kurashova, S.S., Balovneva, M.V., Sotskova, S.E., & et al. (2017). Kharakteristika khantavirusov –vozбудiteley zoonoznykh gemorragicheskikh likhoradok. *Epidemiologiya i Vaksinioprofilaktika.* 3 (94): 26–32.
640. Jackson, A.C. Human disease. In: Jackson A.C., Wunner, W.H., editors. *Rabies.* 2nd ed. London: Elsevier Academic Press; p. 309–340.
641. Jackson, A.C. Pathogenesis. In: Jackson, A.C., Wunner, W.H., editors. *Rabies.* 2nd ed. London: Elsevier Academic Press; p. 341–381.
642. James, E., Childs, Sabra L. Klein, Gregory, E., & Glass, A. (2019). Case Study of Two Rodent-Borne Viruses: Not Always the Same Old Suspects. *Ecol. Evol.* DOI: 10.3389/fevo.2019.00035.
643. Jaumiaux, T.P., De Clercq, K.E., Cassart, D.E., Kennedy, S., Vandembussche, E.E., Vandemeulebroucke, E.L., & et al. (2008). Bluetongue in Eurasian lynx. *Emerg Infect Dis.* 14(9): 1496–1498.
644. Jepsen, J.R., d'Amore, F., Baandrup, U., Clausen, M.R., Gottschalk, E., & Aasted, B. (2009). Aleutian mink disease virus and humans. *Emerging Infectious Diseases.* 15(12): 2040–2042. doi:10.3201/eid1512.090514.

645. Jiang, X., Wang, M., Wang, K., & Estes, M.K. (1993). Sequence and genomic organization of Norwalk virus. *Virology* 195(1): 51–61.
646. Jimenez-Clavero, M.A., Agüero, M., San Miguel, E., Mayoral T., Lopez, M.C., Ruano, M.J., & et al. (2006). High throughput detection of bluetongue virus by a new real-time fluorogenic reverse transcription-polymerase chain reaction: application on clinical samples from current Mediterranean outbreaks. *J Vet Diagn Invest* 18(1): 7–17.
647. Jin, S., Zhang, B., Weisz, O.A., & et al. (2005). Receptor-mediated entry by equine infectious anemia virus utilizes a pH-dependent endocytic pathway. *J Virol* 79: 14489–14497.
648. Johne, R., Plenge-Bunig, A., Hess, M., Ulrich, R.G., Reetz, J., & Schielke, A. (2010). Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J Gen Virol* 91(3): 750–758.
649. Johnson, D.J., Wilson, W.C., & Paul, P.S. (2000). Validation of a reverse transcriptase multiplex PCR test for the serotype determination of U.S. isolates of bluetongue virus. *Vet Microbiol* 76(2): 105–115.
650. Johnson, D., Mertens, P., Maan, S., Ostlund, E., & et al. (2007). Exotic bluetongue viruses identified from ruminants in the Southeastern US from 1999–2006. Proceedings of annual conference of American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians (AAVLD). Reno.
651. Johnson, D.J., Ostlund, E.N., Pedersen, D.D., & Schmitt, B.J. (2001). Detection of North American West Nile virus in animal tissue by a reverse transcription nested polymerase chain reaction assay. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 739–741.
652. Johnston, L.J., Halliday, G.M., & King, N.J. (2000). Langerhans cells migrate to local lymph nodes following cutaneous infection with an arbovirus. *J. Invest. Dermatol.* 114:560–568.
653. Jones, T.C. (1969). Clinical and pathologic features of equine viral arteritis. *J. Amer. vet. med. Assoc.* 1969. 155(2): 315–317.
654. Joubert, L., Oudar, J., Hannoun, C., Beytout, D., Corniou, B., Guillon, J.C., & et al. (1970). Epidemiology of the West Nile virus: study of a focus in Camargue. IV. Meningo encephalomyelitis of the horse. *Ann. Inst. Pasteur (Paris)* 118: 239–247.
655. Jozan, M., Evans, R., McLean, R., Hall, R., Tangredi, B., Reed, L., & et al. (2003). Detection of West Nile virus infection in birds in the United States by blocking ELISA and immunohistochemistry. *Vector Borne Zoonotic. Dis.* 9:9–110 pp.
656. Julia, S., Craig, M.L., Jimenez, L.S., Pinto, G.B., & Weber, E.L. (2009). First report of BVDV circulation in sheep in Argentina. *Preventive Veterinary Medicine* 90: 274–277.
657. Juliarena, M.A., Gutiérrez, S.E., & Ceriani, C. (2007). Determination of proviral load in bovine leukemia virus-infected cattle with and without lymphocytosis. *Am J Vet Res* 68(11): 1220–1225.
658. Juliarena, M.A., Barrios, C.N., Ceriani, M.C., & Esteban, E.N. (2016). Hot topic: bovine leukemia virus (BLV)-infected cows with low proviral load are not a source of infection for BLV-free cattle. *J Dairy Sci.* 99(6): 4586–4589.
659. Juliarena, M.A., Barrios, C.N., Lützelshwab, C.M., Esteban, E.N., & Gutiérrez, S.E. (2017). Bovine leukemia virus: current perspectives. *Virus Adaptation and Treatment* 9: 13–26.
660. Jung, K., Scheuer, K.A., Zhang, Z., Wang, Q., & Saif, L.J. (2014). Pathogenesis of GIIL2 bovine norovirus, CV186-OH/00/US strain in gnotobiotic calves. *Vet Microbiol* 168(1): 202–207.
661. Jupp, P.G. (2001). The ecology of West Nile virus in South Africa and the occurrence of outbreaks in humans. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 951: 143–152.
662. Kaba, J., Rola, M., Materniak, M., & Nowicki, M. (2009). Isolation and characterization of caprine arthritis encephalitis virus in goats from Poland. *Pol J Vet Sci* 12: 183–188.
663. Kaba, J., Winnicka, A., Zaleska, M., Nowicki, M., & Bagnicka, E. (2011). Influence of chronic caprine arthritis-encephalitis virus infection on the population of peripheral blood leukocytes. *Pol J Vet Sci* 14(4): 585–590.
664. Kaden, V., & Lange, B. (2001). Oral immunisation against classical swine fever (CSF): onset and duration of immunity. *Vet Microbiol* 82(4): 301–310.
665. Kaden, V., & Lange, E. (2004). Development of maternal antibodies after oral vaccination of young female wild boar against classical swine fever. *Vet Microbiol* 103(1–2): 115–119.
666. Kaden, V., Heyne, H., Kiupel, H., Letz, W., Kern, B., Lemmer, U., & et al. (2002). Oral immunisation of wild boar against classical swine fever: concluding analysis of the recent field trials in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 115(5–6): 179–185.
667. Kalinina, O. S. Suchasna klasyfikacija i nomenklatura virusiv hrebentnyh [Modern classification and nomenclature of viruses in vertebrates]. *Naukovyj Visnyk Lvivs'kogo Nacional'nogo Universytetu Veterynarnoi' Medycyny ta Biotehnologij im. S. Z. G'zhyck'kogo*, 16(3): 125–130. (in Ukrainian).
668. Kamakawa, A., Ho, T.V., & Yamada, S. (2006). Epidemiological survey of viral diseases of pigs in the Mekong delta of Vietnam between 1999 and 2003. *Vet Microbiol* 118(1–2): 47–56.
669. Kamar, N., Abravanel, E., Mansuy, J.M., Peron, J.M., Izopet, J., & Rostaing, L. (2010). Hepatitis E infection in dialysis and after transplantation. *Nephrol Ther* 6(2): 83–87.
670. Kamhieh, S., & Flower, R.L. Borna disease virus (BDV) infection in cats. A concise review based on current knowledge. *Vet Q* 28(2): 66–73. doi:10.1080/01652176.2006.9695210. PMID 16841569.
671. Kanaï, Y., Tsujikawa, M., Yunoki, M., Nishiyama, S., Ikuta, K., & Hagiwara, K. (2010). Long-term shedding of hepatitis E virus in the feces of pigs infected naturally, born to sows with and without maternal antibodies. *J Med Virol* 82(1): 69–76.
672. Kang, S. S., & McGavern, D. B. (2008). Lymphocytic choriomeningitis infection of the central nervous system. *Front. Biosci* 13: 4529–4543. doi: 10.2741/3021.
673. Kapikian, A.Z., Gerin, J.L., Wytaty, R.G., Thornhill, T.S., & Chanock, R.M. (1973). Density in cesium chloride of the 27 nm «RFIIa» particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis: determination by ultra-centrifugation and immune electron microscopy. *Proc Soc Exp Biol Med* 142(3): 874–877.
674. Kathryn, M. Carbon. (2001). Borna Disease Virus and Human Disease. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, FDA/CBER, HFM* 460, Bethesda, Maryland 20892. 14(3): 513–527. DOI: 10.1128/CMR.14.3.513–527.2001.

675. Karen L, Mansfield Luis M, Hernández-Triana Ashley C., & Banyard Anthony R.Fooks. (2017). Japanese encephalitis virus infection, diagnosis and control in domestic animals. *Veterinary Microbiology*, 201: 85–92.
676. Karstad L., & Pridham T.J. (1962). Aleutian disease in mink. I. Evidence of its viral etiology. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 26: 97–102.
677. Kasornrondkua, C., Thacker, B.J., Halbur, P.G., Guenette, D.K., Buitenwerf, R.M., Royer, R.L., & et al. (2003). Experimental infection of pregnant gilts with swine hepatitis E virus. *Can J Vet Res.* 67(4): 303–306.
678. Karst, S.M., Wobus, C.E., Lay, M., Davidson, J., & Virgin, H.W. (2003). STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science*. 299(5612): 1575–1578.
679. Karst, S.M., Wobus, C.E., Goodfellow, I.G., Green, K.Y., & Virgin, H.W. (2014). Advances in norovirus biology. *Cell Host Microbe*. 15(6): 668–680.
680. Karst, S.M., Zhu, S., & Goodfellow, I.G. (2015). The molecular pathology of noroviruses. *J Pathol.* 235(2): 206–216.
681. Katz, J.B., Alstad, A.D., Gustafson, G.A., & Moser, K.M. (1993). Sensitive identification of bluetongue virus serogroup by a colorimetric dual oligonucleotide sorbent assay of amplified viral nucleic acid. *J Clin Microbiol.* 31(11): 3028–3030.
682. Katz, J., Alstad, D., Gustafson, G., & Evermann, J. (1994). Diagnostic analysis of the prolonged bluetongue virus RNA presence found in the blood of naturally infected cattle and experimentally infected sheep. *J Vet Diagn Invest.* 6(2): 139–142.
683. Kaufman, B.M., Summers, P.L., Dubois, D.R., Cohen, W.H., Gentry, M.K., Timchak, R.L., & et al. (1989). Monoclonal antibodies for dengue virus prM glycoprotein protect mice against lethal dengue infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 41: 576–580.
684. Kautto, A.H., Alenius, S., Mossing, T., Becher, P., Belak, S., & Larska, M. (2012). Pestivirus and alphaherpesvirus infections in Swedish reindeer (*Rangifer tarandus tarandus* L.). *Veterinary Microbiology*. 156: 64–71.
685. Kemen, M.J. Jr., & Coggins, L. (1972). Equine infectious anemia: transmission from infected mares to foals. *J Am Vet Med Assoc.* 161: 496–499.
686. Kenyon, A.J., Kenyon, B.J., & Hahn, E.C. (1978). Protides of the Mustelidae: immunoresponse of mustelids to Aleutian mink disease virus. *Am. J. Vet. Res.* 39: 1011–1015.
687. Kernkamp, H. The natural history of hog cholera, In Mainwaring GT, Sorensen DK, eds. *Symposium on Hog Cholera*. St. Paul, MN: University of Minnesota, pp. 19–28.
688. Kershaw, O., von Oppen, T., Glitz, F., & et al. (2001). Detection of equine herpesvirus type 2 (EHV-2) in horses with keratoconjunctivitis. *Virus Res.* 80(1–2): 93–99.
689. Kerski, A., De Kloet, A. H., & De Kloet, S. R. (2012). Vertical transmission of avian bornavirus in Psittaciformes: Avian bornavirus RNA and antiavian bornavirus antibodies in eggs, embryos, and hatchlings obtained from infected sun conures (*Aratinga solstitialis*). *Avian Diseases*. 56(3): 471–478.
690. Kerur, N., Jhala, M.K., & Joshi, C.G. (2008). Genetic characterization of Indian peste des petits ruminant's virus (PPRV) by sequencing and phylogenetic analysis of fusion protein and nucleoprotein gene segments. *Res Vet. Sci.* 85:176–183.
691. Keum, H.O., Moon, H.J., Park, S.J., Kim, H.K., Rho, S.M., & Park, B.K. (2009). Porcine noroviruses and sapoviruses on Korean swine farms. *Arch Virol.* 154(11): 1765–1774.
692. Khuroo, M.S. (1980). Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med.* 68(6): 818–824.
693. Khuroo, M.S. (2011). Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* 161(1): 3–14.
694. Khuroo, M.S., Duermeier, W., Zargar, S.A., Ahanger, M.A., & Shah, M.A. (1983). Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in India. *Am J Epidemiol.* 118(3): 360–364.
695. Khuroo, M.S., & Kamili, S. (2003). Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat.* 10(1): 61–69.
696. Kindler, E., Jónsdóttir, H.R., Muth, D., 7 et al. (2013). Efficient replication of the novel human betacoronavirus EMC on primary human epithelium highlights its zoonotic potential. *MBio.* 4: e00611–00612.
697. King, A.A., Fooks, A.R., Aubert, M., & Wandeler, A. (2004). Rabies in France. The Netherlands, Belgium, Luxembourg and Switzerland. In: *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. pp. 129–145. Paris: OIE.
698. Kinney, R.M., Pfeffer, M., Tsuchiya, K.R., Chang, G.J., & Roehrig, J.T. (1998). Nucleotide sequences of the 26S mRNAs of the viruses defining the Venezuelan equine encephalitis antigenic complex. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 59: 952–64.
699. Kincaid, R.P., Burke, J.M., & Sullivan, C.S. (2012). RNA virus microRNA that mimics a B-cell oncomiR. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109(8): 3077–3082.
700. Kinnunen, P.M., Palva, A., Vaheri, A., & Vapalahti, O. (2013). Epidemiology and host spectrum of Borna disease virus infections. *Journal of General Virology.* 94: 247–262.
701. Klei, T.R. (1986). Laboratory diagnosis. *Vet Clin North Am.* 2: 381.
702. Klintevall, K., Näslund, K., Svedlund, G., Hajdu, L., Linde, N., & Klingeborn, B. (1991). Evaluation of an indirect ELISA for the detection of antibodies to bovine leukaemia virus in milk and serum. *Journal of Virological Methods.* 33: 319–333.
703. Kluge, J.P., & Mare, C.J. (1978). Natural and experimental in utero infection of piglets with Aujeszky's disease (pseudorabies) virus. *Am. Assoc. Vet. Lab. Diagnost.* 21: 15–24.
704. Kluge, J.P., & Mare, C.J. (1978). Pathogenesis of neonatal and in utero pseudorabies (Aujeszky's disease) virus infection in pigs. *Proc. Int. Pig Vet. Soc. Cong., Zagreb Yougoslavia.*
705. Knight, A.P., & Joniken, M.P. (1982). Caprine arthritis encephalitis. *Compend Cont Educ Pract Vet.* 4: 263–269.
706. Knize, A.V., Dmitriyenko, N.V., & Strizhakov, A.A. (2003). Evolution of an epizootic situation on Rift valley fever. *Veterinary and medical aspects zoonoses, Pokrov: ARRRIVVM*, p. 93–98. (in Russian).
707. Knoetig, S.M., Summerfield, A., Spagnuolo-Weaver, M., & McCullough, K.C. (1999). Immunopathogenesis of classical swine fever: role of monocytic cells. *Immunology.* 97(2): 359–366.

708. Knowles, N.J., Hovi, T., & et al. (2011). Family Picornaviridae. In AMQ King, EJ Lefkowitz, MJ Adams, EB Carstens, eds. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses*. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, CA: Elsevier Academic Press. (in press). Knowles NJ, McCauley JW. 1997. *Curr Top Microbiol Immunol*. 223: 153–167.
709. Knust, B., MacNeil, A., Wong, S. J., Backenson, P. B., Gibbons, A., Rollin, P. E., & et al. (2011). Exposure to Lymphocytic Choriomeningitis Virus, New York, USA. – *Emerg. Infect. Dis*. 17: 1324–1325. doi: 10.3201/eid1707.101349.
710. Knust, B., Ströher, U., Edison, L., Albariño, C. G., Lovejoy, J., Armeanu, E., & et al. (2014). Lymphocytic Choriomeningitis Virus in employees and mice at multipremises feeder-rodent operation, United States, 2012. *Emerg. Infect. Dis*. 20: 240–247. doi: 10.3201/eid2002.130860.
711. Koenen, E, Van Caenegem, G., Vermeersch, J.P, Vandenheede, J., & Deluyker, H. (1996). Epidemiological characteristics of an outbreak of classical swine fever in an area of high pig density. *Vet Rec*. 139(15): 367–371.
712. Komar, N. West Nile viral encephalitis. *Rev.Sci. Tech*. 19: 166–176.
713. Komar, N., Davis, B., Bunning, M.L., & Hettler, D.L. (2000). Experimental infection of wild birds with West Nile virus (New York 1999 strain). *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 62: 229–230.
714. Komar, N., Lanciotti, R.S., Bowen, R., Langevin, S., & Bunning, M.L. (2002). Detection of West Nile virus in oral and cloacal swabs collected from bird carcasses. *Emerg. Infect. Dis*. 8: 741–742.
715. Konishi, M., Tsuduku, S., Haritani, M., Murakami, K., Tsuboi, T., Kobayashi, C., & et al. (2004). An epidemic of caprine arthritis encephalitis in Japan: isolation of the virus. *J Vet Med. Sci*. 66(8): 911–917.
716. Konno, S., & Yamamoto, H. (1970). Pathology of equine infectious anemia. Proposed classification of pathological types of disease. *Cornell Vet*. 60: 393–449.
717. Kono, Y., Tsukamoto, K., Hamid, M., & et al. (2000). Encephalitis and retarded growth of chicks caused by sitiawan virus, a new isolate belonging to the genus flavivirus. *Am J Trop Med. Hyg*. 63(1–2): 94–101.
718. Koopmans, M. (2008). Progress in understanding norovirus epidemiology. *Curr Opin Infect. Dis*. 21(5): 544–552.
719. Kornienko, L.Je., Golovakha, V.I., Yarchuk, B.M., & et al. (2001). Parvovirusni infektsii sobak i khutrovikh zviriv. *Bila Tserkva*, p. 55.
720. Kornijenko, L.Je., Kornijenko, L.M., Bilokin, V.S., & et al. (2002). Hvoroba Aujeski. *Bila Cerkva*, p. 220.
721. Kotwal, G., & Cannon, J.L. (2014). Environmental persistence and transfer of enteric viruses. *Curr Opin Virol*. 4: 37–43.
722. Krametter-Froetscher, R., Kohler, H., Benetka, V., Moestl, K., Golja, F., Vilcek, S., & et al. (2007). Influence of communal alpine pasturing on the spread of pestiviruses among sheep and goats in Austria: first identification of border disease virus in Austria. *Zoonoses Public Health*. 54: 209–213.
723. Krawczynski, K., Kamili, S., & Aggarwal, R. (2001). Global epidemiology and medical aspects of hepatitis E. *Forum (Genova)*. 11(2): 166–179.
724. Krieg, A., & Peterhans, E. (1990). Caprine arthritis encephalitis in Switzerland: epidemiological and clinical studies. *Schweiz Arc Tierheilkd*. 132(7): 345–352.
725. Krog, J.S., Larsen, L.E., & Schultz, A.C. (2014). Enteric porcine viruses in farmed shellfish in Denmark. *Int J Food Microbiol*. 186: 105–109.
726. Kronevi, T., Nordstrom, M., Moreno, W., & Nilsson, P.O. (1974). Feline ataxia due to nonsuppurative meningoencephalomyelitis of unknown aetiology. *Norsk Vet*. 26: 720–725.
727. Krumbholz, A., Joel, S., Neubert, A., Dremsek, P., Dörrwald, R., John, R., & et al. (2013). Age-related and regional differences in the prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in pigs in Germany. *Vet Microbiol*. 167(3–4): 394–402.
728. Kuhn, J. H., Dürwald, R., Bao, Y., Briese, T., Carbone, K., Clawson, A. N., & et al. (2015). Taxonomic reorganization of the family Bornaviridae. *Archives of Virology*. 160(2): 621–632.
729. Kulkarni, D.D., Tosh, C., Venkatesh G., & Senthil Kumar, D. (2013). Nipah virus infection: current scenario. *Indian J Virol*. 24(3): 398–408.
730. Kül, O., Kabakci, N., Ozkul, A., Kalender, H., & Atmaca, H.T. (2008). Concurrent peste des petits ruminant's virus and pestivirus infection in stillborn twin lambs. *Veterinary Pathology*. 45: 191–196.
731. Kumar, B., Manuja, A., Gulati, B.R., Virmani, N., & Tripathi, B.N. (2018). Zoonotic Viral. *Diseases of Equines and Their Impact on Human and Animal Health*. *Open Virol J*. 12: 80–98. [PMC free article] [PubMed].
732. Kumar, N., Maherchandani, S., Kashyap, S.K., Singh, S.V., Sharma, S., Chaubey, K.K., & et al. Peste des petits ruminant's virus infection of small ruminants: a comprehensive review. *Virus Res*. 6: 2287–2327.
733. Kuzmak, J., Rola, M., & et al. (2007). Molecular characterization of lentiviruses from goats from Poland based on gag gene sequence analysis. *Comp Immunol Microbiol Infect. Dis*. 30(4): 211–223.
734. Kuzmin, I.V., Orciari, L.A., Arai, Y.T., Smith, J.S., Hanlon, C.A., Kameoka, Y., & et al. (2003). Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Res*. 97 (2): 65–79.
735. Kuzmin, I., Hughes, G., Botvinkin, A., Orciari, L., & Rupprecht, C. (2005). «Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Research*. 111(1): 28–43.
736. Kwiatek, O., Ali, Y.H., Saeed, I.K., Khalafalla, A.I., Mohamed, O.I., Obeida, A.A., & et al. (2011). Asian lineage of peste des petits ruminant's virus, Africa. *Emerg Infect. Dis*. 17: 1223–1231.
737. Kydd, J.H., Smith, K.C., Hannant, D., & et al. (1994). Distribution of equid herpesvirus-1 in the respiratory tract-associated lymphoid tissue: implications for cellular immunity. *Equine Vet J*. 26: 470–473.
738. Lacasta, A., Ballester, M., Montegudo, P.L., Rodriguez, J.M., Salas, M.L., Accensi, F., & et al. (2014). Expression library immunization can confer protection against lethal challenge with African swine fever virus. *J. Virol*. 88: 13322–13332.
739. Lairmore, M.D. (2014). Animal models of bovine leukemia virus and human T-lymphotrophic virus type-1: insights in transmission and pathogenesis. *Annu Rev Anim Biosci*. 2: 189–208.
740. Knipe, D.M., Griffin, D.E., Lamb, R.A., Straus, S.E., & et al. (2007). Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: *Fields virology*. Lippincott, Philadelphia, pp. 1449–1496.

741. Lamb, R.A., Collins, P.L., Kolakofsky, D., Melerio, J.A., Nagai, Y., Oldstone, M.B., & et al. (2005). Family paramyxoviridae. In: Fauquet CM (ed) *Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. The eighth report of the International Committee in Taxonomy of Viruses*. CPI Group (UK) Ltd. Croydon CR0 4YU, pp. 655–668.
742. Lamm, C.G., Broadbent, C.C., & Holyoak, G.R. (2009). Distribution of bovine viral diarrhoea virus antigen in aborted fetal and neonatal goats by immunohistochemistry. *Veterinary Pathology*. 46: 54–58.
743. Lam, S.K., & Chua, K.B. (2002). Nipah virus encephalitis outbreak in Malaysia. *Clin Infect. Dis.* 34(2): 48–51.
744. Lancaster, M.U., Hodgetts, S.I., Mackenzie, J.S., & Urosevic, N. (1998). Characterization of defective viral RNA produced during persistent infection of Vero cells with Murray Valley encephalitis virus. *J. Virol.* 72: 2474–2482.
745. Lanciotti, R.S., Roehrig, J.T., Deubel, V., Smith, J., Parker, M., Steele K., & et al. (1999). Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*. 286: 2333–2337.
746. Lange, H., Herzog, S., Herbst, W., & Schliesser, T. (1987). Seroepidemiologische Untersuchungen zur Bornaschen Krankheit (Ansteckende Gemm-Rückenmarkentzündung) der Pferde. *Tierärztl. Umsch.* 42: 938–946.
747. Langemeier, J.L., Cook, S.J., Cook, R.F., & et al. (1996). Detection of equine infectious anemia viral RNA in plasma samples from recently infected and long-term inapparent carrier animals by PCR. *J Clin Microbiol.* 34: 1481–1487.
748. Langenhorst, R.J., Lawson, S., Kittawornrat, A., & et al. (2012). *Clin Vaccine Immunol.* 19: 180–189.
749. Lara, M.C., Birgel Junior, E.H., & Birgel, E.H. (2005). Possibility of vertical transmission of caprine arthritis-encephalitis virus in neonate kids. *Arq Bras Vet Zootec.* 57(4): 553–555.
750. La Rosa, G., Muscillo, M., Di Grazia, A., Fontana, S., Iaconelli, M., & et al. (2006). Validation of rt-PCR assays for molecular characterization of porcine teschoviruses and enteroviruses. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 53: 257–265.
751. Lassauzet, M.L., Thurmond, M.C., Johnson, W.O., & Holmberg, C.A. (1991). Factors associated with in utero or periparturient transmission of bovine leukemia virus in calves on a California dairy. *Can J Vet Res.* 55(3): 264–268.
752. Lassauzet, M.L., Johnson, W.O., Thurmond, M.C., & Stevens, F. (1989). Protection of colostrum antibodies against bovine leukemia virus infection in calves on a California dairy. *Can J Vet Res.* 53(4): 424–430.
753. Lee, H.W., Lee, P.W., & Johnson, K.M. (1978). Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 137: 298–308.
754. Lee, Y.H., Ha, Y., Ahn, K.K., & Chae, C. (2009). Localisation of swine hepatitis E virus in experimentally infected pigs. *Vet J.* 179(3): 417–421.
755. Lee, Y.H., Ha, Y., Ahn, K.K., Cho, K.D., Lee, B.H., Kim, S.H. & et al. (2009). Comparison of a new synthetic, peptide-derived, polyclonal antibody-based, immunohistochemical test with in situ hybridisation for the detection of swine hepatitis E virus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Vet J.* 182(1): 131–135.
756. Lehle, C., Razafitrimo, G., Razainirina, J., Goodman, S.M., Faure, C., Courbot, M.C., & et al. (2007). Henipavirus and Tioman virus antibodies in pteropodid bats, Madagascar. *Emerg Infect. Dis.* 13(1): 159–161.
757. Leitao, A., Cartaxeiro, C., Coelho, R., Cruz, B., Parkhouse, R. M. E., Portugal, F. C., & et al. (2001). The non-haemadsorbing African swine fever virus isolate ASFV/NH/P68 provides a model for defining the protective anti-virus immune response. *J. Gen. Virol.* 82: 513–523.
758. Le Guenno, B., Bougermouh, A., Azzam, T., & Bouakaz, R. (1996). West Nile: a deadly virus? *Lancet*, 1315 pp.
759. Le Dimma, M., Vrancken, R., Koenen, E., Bougeard, S., Mesplède, A., Hutet, E., & et al. (2008). Validation of two commercial real-time RT-PCR kits for rapid and specific diagnosis of classical swine fever virus. *J Virol Methods.* 147(1): 136–142.
760. Le May, N., Mansuroglu, Z., Leger, P. & et al. May N. (2008). SAP30 complex inhibits IFN-beta expression in RVF virus infected cells. *PLoS Pathog.* 4:13.
761. Lennartz, E., Bayer, K., Czerwonka, N., Lu, Y., Hirz, M., Steinmetzer, T., & et al. (2016). Surface glycoprotein of Borna disease virus mediates virus spread from cell to cell. *Cellular Microbiology.* 18(3): 340–354.
762. Leon, A., Fortier, G., Fortier, C., & et al. (2008). Detection of equine herpesviruses in aborted fetuses by consensus PCR. *Vet Microbiol.* 126(1–3): 20–29.
763. Le Potier, M.F., Le Dimma, M., Kuntz-Simon, G., Bougeard, S., & Mesplède, A. (2006). Validation of a real-time RT-PCR assay for rapid and specific diagnosis of Classical Swine Fever virus. *Dev Biol (Basel).* 126: 179–186.
764. Leroux, C., Cadore, J.L., & Montelaro, R.C. (2004). Equine Infectious Anemia Virus (EIAV): what has HIV's country cousin got to tell us? *Vet Res.* 35: 485–512.
765. Levings, R.L., Wilbur, L.A., Evermann, J.F., Stoll, I.R., Starling, D.E., Spillers, C.A., & et al. (1996). Abortion and death in pregnant bitches associated with a canine vaccine contaminated with bluetongue virus. *Dev Biol. Stand.* 88: 219–220.
766. L'Homme, Y., Sansregret, R., Plante-Fortier, E., Lamontagne, A.M., Lacroix, G., Ouardani, M., & et al. (2009). Genetic diversity of porcine Norovirus and Sapovirus: Canada, 2005–2007. *Arch Virol.* 154(4): 581–593.
767. L'Homme, Y., Ourdan, M., Leuesque, V., Bertoni, G., Simard, C., & Pisoni, G. (2011). L'Homme Y. Molecular characterization and phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses isolated from Canadian sheep and goats. *J Virol.* 8: 1–7.
768. Libeau, G., Diallo, A., Colas, E., & Guerre, L. (1994). Rapid differential diagnosis of RP and PPR using an immunocapture ELISA. *Vet Rec.* 134: 300–304.
769. Li, F., Craig, J.K., Howe, L., & et al. (2003). A live attenuated equine infectious anemia virus proviral vaccine with a modified S2 gene provides protection from detectable infection by intravenous virulent virus challenge of experimentally inoculated horses. *J Virol.* 77: 7244–7253.
770. Li, Y., Wang, J., Hickey, A.C., Zhang, Y., Li, Y., Wu, Y., & et al. (2008). Antibodies to Nipah or Nipah-like viruses in bats, China [letter]. *Emerg Infect Dis.* 14(12): 1974–1976.
771. Lignee, M. *Memoire et observations sur ure maladie de sarg, connue sous le nom d'anemie hydrohemie. Cachexie acquise du cheval. Recueil de Medecine Veterinaire.* 20: 30.
772. Li, G., Gao, X., Xiao, Y., & et al. (2014). Development of a live attenuated vaccine candidate against duck Tembusu viral disease. *Virology.* 450–451: 233–242. doi:10.1016/j.virol.2013.12.028.



773. Li, H., McGuire, T.C., Meller-Doblies, U., & et al. (2001). A simpler, more sensitive competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to malignant catarrhal fever viruses. *J Vet Diagn Invest.* 13(4): 361–364.
774. Li, H., Shen, D.T., Jessup, D.A., & et al. (1996). Prevalence of antibody to malignant catarrhal fever virus in wild and domestic ruminants by competitive-inhibition ELISA. *J Wildl Dis.* 32(3): 437–443.
775. Li, H., Shen, D.T., O'Toole, D., & et al. (1995). Investigation of sheep-associated malignant catarrhal fever virus infection in ruminants by PCR and competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 33(8): 2048–2053.
776. Li, H., Wunschmann, A., Keller, J., & et al. (2003). Caprine herpesvirus-2-associated malignant catarrhal fever in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Vet Diagn Invest.* 15(1): 46–49.
777. Li, H., Shen, D.T., Knowles, D.P., & et al. (1994). Competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for antibody in sheep and other ruminants to a conserved epitope of malignant catarrhal fever virus. *Clin Microbiol.* 32: 1674–1679.
778. Lilenbaum, W., de Souza, G.N., Ristow, P., Moreira, M.C. & et al. (2007). A serological study on Brucella abortus, caprine arthritis encephalitis virus and Leptospira in dairy goats in Li, L., An H, Sun, M., et al. (2012). Identification and genomic analysis of two duck-origin Tembusu virus strains in southern China. *Virus Genes.* 45(1): 105–112. doi: 10.1007/s11262-012-0753-6..
779. Lim, W.S., Payne, S.L., Edward, J.F., & et al. (2005). Differential effects of virulent and avirulent equine infectious anemia virus on macrophage cytokine expression. *Virology.* 332: 295–306.
780. Lindsey, N.P., Lehman, J.A., Staples, J.E., & Fischer, M. (2014). Division of Vector-Borne Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus and other arboviral diseases – United States, 2013. *MMWR.* 63(24): 521–526.
781. Lin, W., Cui, S., & Zell, R. (2012). Phylogeny and evolution of porcine teschovi-rus 8 isolated from pigs in China with reproductive failure. *ArchViro.* 157: 1387–1391.
782. Lipsitch, M., Cohen, T., Cooper, B., Robins, J.M. & et al. (2003). Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science.* 300: 1966–1970.
783. Li, S., Li, X., Zhang, L., & et al. (2013). Duck Tembusu virus exhibits neurovirulence in BALB/c mice. *Viro J.* 10: 260. doi: 10.1186/1743-422X-10-260.
784. Lluza, A., Orais, A., Dumillon, R., Orais, A., & Cerbito, W. (2011). First detection of caprine arthritis encephalitis infection in goats using ELISA test in Eastern Visayas, Philippines. *J Vet Anim. Sci.* 37(2): 159–166.
785. Liu, M., Chen, S., Chen, Y., & et al. (2012). Adapted Tembusu-like virus in chickens and geese in China. *J Clin Microbiol.* 50(8): 2807–2809. doi:10.1128/JCM.00655-12.
786. Liu, P., Lu, H., Li, S., & et al. (2012). Genomic and antigenic characterization of the newly emerging Chinese duck egg-drop syndrome flavivirus: genomic comparison with Tembusu and Sitiawan viruses. *J Gen Virol.* 93(10): 2158–2170. doi:10.1099/vir.0.043554-0.
787. Liu, Z., Fu, Y., Ji, Y., & et al. (2013). Development and validation of one-step SYBR green real-time RT-PCR for the rapid detection of newly emerged duck Tembusu virus. *Avian Dis.* 57(3): 595–601.
788. Liu, B.L., Lambden, P.R., Gunther, H., Otto, P., Elschner, M., & Clarke, I.N. (1999). Molecular characterization of a bovine enteric calicivirus: relationship to the Norwalk-like viruses. *J Virol.* 73(1): 819–825.
789. Liu, J., Fan, X.Z., Wang, Q., Xu, L., Zhao, Q.Z., Huang, W., & et al. (2011 May 2). Dynamic distribution and tissue tropism of classical swine fever virus in experimentally infected pigs. *Viro J.* 8: 201.
790. Liu, L., Xia, H., Everett, H., Sosan, O., Crooke, H., Meindl-Böhmer, A., & et al. (2011). A generic real-time TaqMan assay for specific detection of lapinized Chinese vaccines against classical swine fever. *J Virol Methods.* 175(2): 170–174.
791. Liu, Y., Zhang, S., Zhao, J., Zhang, F., & Hu, R. (2013). Isolation of Irkut virus from a Murina leucogaster bat in China. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(3): 2097.
792. Liu, S., Bode, L., Zhang, L., He, P., Huang, R., Sun, L., & et al. (2015). GC-MS-based metabolomic profiling displayed differing effects of borna disease virus natural strain Hu-H1 and laboratory strain V infection in rat cortical neurons. *International Journal of Molecular Sciences.* 16(8): 19347–19368.
793. Liu, X., Bode, L., Zhang, L., Wang, X., Liu, S., Zhang, L., & et al. (2015). Health care professionals at risk of infection with Borna disease virus – evidence from a large hospital in China (Chongqing). *Virology Journal.* 12: 39.
794. Li, X., Li, G., Teng, Q., & et al. (2012). Development of a blocking ELISA for detection of serum neutralizing antibodies against newly emerged duck Tembusu virus. *PLoS One.* 7(12): e53026. doi:10.1371/journal.pone.0053026.
795. Li, X., Shi, Y., Liu, Q., & et al. (2015). Airborne Transmission of a Novel Tembusu Virus in Ducks. *J Clin Microbiol.* 53(8): 2734–2736. doi:10.1128/JCM.00770-15.
796. Lobigs, M., Mullbacher, A., Wang, Y., Pavy, M., & Lee, E. (2003). Role of type I and type II interferon responses in recovery from infection with an encephalitic flavivirus. *J. Gen. Virol.* 84: 567–572.
797. Löken T., Krogsrud, J., & Bjerkas, I. (1991). Outbreaks of Border disease in goats induced by a pestivirus-contaminated orf vaccine with virus transmission to sheep and cattle. *Journal of Comparative Pathology.* 104: 195–209.
798. Lo, M.K., Miller, D., Aljofan, M., Mungall, B.A., Rollin, P.E., Bellini, W.J., & et al. (2010). Characterization of the antiviral and inflammatory responses against Nipah virus in endothelial cells and neurons. *Virology.* 404(1): 78–88.
799. Lo, M.K., & Rota, P.A. (2008). Emergence of Nipah virus, a highly pathogenic Paramyxovirus. *J Clin Virol.* 43: 396–400.
800. Long, M.T., Ostlund, E.N., Porter, M.B., & Crom, R.L. (2002). Equine West Nile Encephalitis. *Epidemiological and Clinical Review for Practitioners, AAEP Proceedings.* 48: 1–6.
801. Lorca-Oro, C., Lopez-Olvera, J.R., Ruiz-Fons, F., Acevedo, P., Garcia-Bocanegra, I., Oleaga, A., & et al. (2014). Long-term dynamics of bluetongue virus in wild ruminants: relationship with outbreaks in livestock in Spain, 2006–2011. *PLoS One.* 9(6):e100027.



802. Lord, R.D. (1974). History and geographic distribution of Venezuelan equine encephalitis. *Bulletin of the Pan American Health Organisation*. 8: 100–110.
803. Lowings, P., Ibata, G., Needham, J., & Paton, D. Classical swine fever virus diversity and evolution 1996. *J Gen Virol*. 77: 1311–1321.
804. Lyubashenko, S.Ya. & Tyul'panova, A.F. (1958). Bolezn' Aueski u norok, pestsovi i serebristo-chernykh lisits. *Veterinariya*. 8: 37–41.
805. Luby, S.P., Rahman, M., Hossain, M.J., Blum, L.S., Husain, M.M., Gurley, E., & et. al. (2006). Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh. *Emerg Infect. Dis.* 12(12): 1888–1894.
806. Luby, S.P., Hossain, M.J., Gurley, E.S., Ahmed, B-N., Banu, S., Khan, S.U., & et. al. (2009). Recurrent zoonotic transmission of Nipah virus into humans Bangladesh 2001–2007. *Emerg Infect. Dis.* 15: 1229–1235.
807. Ludwig, H., & Bode, L. (2000). Borna disease virus: New aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Revue Scientifique et Technique*. 19(1): 259–288.
808. Lundgren, A.-L., Czech, G., Bode, L., & Ludwig, H. (1993). Natural Borna disease in domestic animals others than horses and sheep. *Zentralbl Veterinarmed*. 40(1–10): 298–303.
809. Lundgren, A.-L., Zimmermann, W., Bode, L., Czech, G., Gosztonyi, G., Lindberg, R., & et. al. (1995). Staggering disease in cats: Isolation and characterization of the feline Borna disease virus. *Journal of General Virology*. 76: 2215–2222.
810. Lundberg, L., Carey, B., & Kehn-Hall, K. (2017). Venezuelan Equine Encephalitis Virus Capsid-The Clever Cap. *Viruses*. 9: 10. [PMC free article] [PubMed].
811. Lundkvist, A., Horling, J., & Niklasson, B. (1993). The humoral response to Puumala virus infection (nephropathia epidemica) investigated by viral protein specific immunoassays. *Arch. Virol.* 130(1–2): 121–130.
812. Lundkvist, A., Kallio-Kokko, H., Sjolander, K.B., Lankinen, H., Niklasson, B., Vaheri, A., & et. al. (1996). Characterization of Puumala virus nucleocapsid protein: identification of B-cell epitopes and domains involved in protective immunity. *Virology*. 216(2): 397–406.
813. Luo, Y., Li, S., Sun Y., & Qiu H.J. (2014). Classical swine fever in China: a minireview. *Vet Microbiol*. 172(1–2): 1–6.
814. Lustig, S., Olshevsky, U., Ben-Nathan, D., Lachmi, B.E., Malkinson, M., Kobiler, D., & et. al. (2000). A live attenuated West Nile virus strain as a potential veterinary vaccine. *Viral Immunol*. 13: 401–410.
815. Lutz, H., Addie, D. D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymug, T., Gruffydd-Jones, T., & et. al. (2015). Borna disease virus infection in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 17: 614–616.
816. Maan, N.S., Maan, S., Belaganahalli, M.N., Ostlund, E.N., Johnson, D.J., Nomikou, K., & et. al. (2012). Identification and differentiation of the twenty-six bluetongue virus serotypes by RT-PCR amplification of the serotype-specific genome segment 2. *PLoS One*. 7(2): e32601.
817. Maan, N.S., Maan, S., Guimera, M., Nomikou, K., Morecroft, E., Pullinger, G., & et. al. (2012). The genome sequence of a reassortant bluetongue virus serotype 3 from India. *J Virol*. 86(11): 6375–6376.
818. Maan, N.S., Maan, S., Guimera, M., Pullinger, G., Singh, K.P., Nomikou, K., & et. al. (2012). Complete genome sequence of an isolate of bluetongue virus serotype 2, demonstrating circulation of a Western topotype in southern India. *J Virol*. 86(9): 5404–5405.
819. Maan, N.S., Maan, S., Belaganahalli, M., Pullinger, G., Montes, A.J., Gasparini, M.R., & et. al. (2015). A quantitative real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) assay to detect genome segment 9 of all 26 bluetongue virus serotypes. *J Virol Methods*. 213: 118–126.
820. Maan, S., Rao, S., Maan, N.S., Anthony, S.J., Attoui, H., Samuel, A.R., & et. al. (2007). Rapid cDNA synthesis and sequencing techniques for the genetic study of bluetongue and other dsRNA viruses. *J Virol Methods*. 143(2): 132–139.
821. Maan, S., Maan, N.S., Ross-smith, N., Batten, C.A., Shaw, A.E., Anthony, S.J., & et. al. (2008). Sequence analysis of bluetongue virus serotype 8 from the Netherlands 2006 and comparison to other European strains. *Virology*. 377(2): 308–318.
822. Maan, S. (2009). Molecular epidemiology studies of bluetongue virus. In: Mertens PPC, Baylis M, Mellor PS (Eds) *Bluetongue*, pp. 197–221. Elsevier Academic Press, London, pp 23–52.
823. Maan, S. (2010). Full genome characterization of bluetongue virus serotype 6 from the Netherlands 2008 and comparison to other field and vaccine strains. Maan S, Maan NS, van Rijn PA, van Gennip RGP, Sanders A. *PLoS One*. 5(4): e10323.
824. Maan, S., Maan, N.S., Nomikou, K., Batten, C., Antony, F., & et. al. (2011). Novel bluetongue virus serotype from Kuwait. *Emerg Infect. Dis.* 17(5): 886–889.
825. Maan, S., Maan, N.S., Belaganahalli, M.N., Kumar, A., Batra, K., Rao, P.P., & et. al. (2015). Genome sequence of bluetongue virus type 2 from India: evidence for reassortment between outer capsid protein genes. *Genome Announc*. 3(2): e00045–e00015.
826. Maan, S., Maan, N.S., Belaganahalli, M.N., Rao, P.P., Singh, K.P., Hemadri, D., & et. al. (2015). Full-Genome sequencing as a basis for molecular epidemiology studies of bluetongue virus in India. *PLoS One*. 10(6): e0131257.
827. Machnowska, P., Ellerbroek, L., & John, R. (2014). Detection and characterization of potentially zoonotic viruses in faeces of pigs at slaughter in Germany. *Vet Microbiol*. 168(1) :60–68.
828. Mackay, I.M., & Arden, K.E. (2015). MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*. 12: 222.
829. MacKay, R.J. Alphaviral encephalomyelitis (EEE, WEE and VEE). In *Infectious diseases of the horse* (T.S. Mair & R.E. Hutchinson, eds). Equine Veterinary Journal Ltd, Cambridgeshire, United Kingdom, pp. 95–108.
830. Mackenzie, J.S., & Williams, D.T. (2009). The zoonotic flaviviruses of southern, south-eastern and eastern Asia, and Australasia: the potential for emergent viruses. *Zoonoses Public Health*. 56: 338–356.
831. Mackenzie, J.S. (1999). Emerging viral diseases: an Australian perspective. *Emerging Infectious Diseases*. 5: 51–58 pp. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

832. MacLachlan, N.J. (1994). The pathogenesis and immunology of bluetongue virus infection of ruminants. *Comp Immunol Microbiol Infect. Dis.* 17(3-4): 197-206.
833. MacLachlan, N.J. (2004). Bluetongue; pathogenesis and duration of viraemia. *Vet Ital.* 40(4): 462-467.
834. MacLachlan, N.J., & Thompson, J. (1985). Bluetongue virus-induced interferon in cattle. *Am J Vet Res.* 46(6): 1238-1241.
835. MacLachlan, N.J., Jagels, G., Rossitto, P.V., Moore, P.F., & Heidner, H.W. (1990). The pathogenesis of experimental bluetongue virus infection of calves. *Vet Pathol.* 27(4): 223-229.
836. MacLachlan, N., Conley, A., & Kennedy, P. (2000). Bluetongue and equine viral arteritis viruses as models of virus-induced fetal injury and abortion. *Anim Reprod. Sci.* 60: 643-651.
837. MacLachlan, N.J., Zientara, S., Stallknecht, D.E., Boone, J.D., Goekjian, V.H., Sailleau, C., & et al. (2007). Phylogenetic comparison of the S10 genes of recent isolates of bluetongue virus from the United States and French Martinique Island. *Virus Res.* 129(2): 236-240.
838. MacLachlan, N.J., Crafford, J.E., Vernau, W., Gardner, I.A., Goddard, A., Guthrie, A.J., & et al. (2008). Experimental reproduction of severe bluetongue in sheep. *Vet Pathol.* 45(3): 310-315
839. MacLachlan, N.J., Drew, C.P., Darpel, K.E., & Worwa, G. (2009). The pathology and pathogenesis of bluetongue. *J Comp. Pathol.* 141(1): 1-16.
840. MacLachlan, N.J., & Dubovi, E.J. *Retroviridae*. In: Press A, editor. *Fenner's Veterinary Virology*. 4th ed: Elsevier Science. 243-274 pp.
841. Maes, P., Clement, J., & Gavrilovskaya, I. (2004). Hantaviruses: Immunology, Treatment, and Prevention. *Viral Immunol.* 17(4): 481-497.
842. Maes, P., Keyaerts, E., Bonnet, V., & et al. (2006). Truncated recombinant Dobrava hantavirus nucleocapsid proteins induce strong, long-lasting immune responses in mice. *Intervirology.* 49(5): 253-260.
843. Mahin, L., Chadli, M., & Houwers, D.J. (1984). A preliminary report on the occurrence of maedi-visna in sheep in Morocco. *Vet Q.* 6: 104.
844. Mailles, A., Zeller, H., Durand, J.-P., Zientara, S., Goffette, R., Gloaguen, C., & et al. (August - September 2003). Human and equine West Nile virus infections in France. *Euro-surveillance Weekly Archives* 7.
845. Malecki, T.M., G.P. Jillson, J.P. Thilsted, J. & et al. (1998). Serologic survey for hantavirus infection in domestic animals and coyotes from New Mexico and northeastern Arizona. *J Am Vet Med Assoc.* 212(7): 970-973.
846. Malkinson, M., Banet, C., Weisman, Y., Pokamunski, S., King, R., Drouet, M.T., & et al. (2002). Introduction of West Nile virus in the J. Castillo-Olivares, J. Wood Middle East by migrating White Storks. *Emerg. Infect. Dis.* 8: 392-397.
847. Malkinson, M., Weisman, Y., Ashash, E., Bode, L., & Ludwig, H. (1993). Borna disease in ostriches. *Vet. Rec.* 133: 304.
848. Malmquist, W.A., Van der Maaten, M.J., & Boothe, A.D. (1969). Isolation, immunodiffusion and immunofluorescence and electron microscopy of a lymphosarcomatous and apparently normal cattle. *Cancer Res.* 29: 188-200.
849. Mammerickx, M., Portetelle, D., & Burny, A. (1985). Application of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) involving Monoclonal Antibody for Detection of BLV Antibodies in Individual or Pooled Bovine Milk Samples. *Journal of Veterinary Medicine, Series.* 32: 526-533.
850. Manas, S., Cena, J.C., Ruiz-Olmo, J., Palazón, S., Domingo, M., Wolfenbarger, J.B., & et al. (2001). Aleutian mink disease parvovirus in wild riparian carnivores in Spain. *J Wildl Dis.* 37: 138-144.
851. Mandl, C.W., Holzmann, H., Meixner, T., Rauscher, S., Stadler, P.F., Allison, S.L., & et al. (1998). Spontaneous and engineered deletions in the 3' noncoding region of tick-borne encephalitis virus: construction of highly attenuated mutants of a flavivirus. *J. Virol.* 72: 2132-2140.
852. Mao, J., Zhao, Y., She, R., Xiao, P., Tian, J., & Chen, J. (2013). One case of swine hepatitis E virus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus co-infection in weaned pigs. *Virol J.* 10: 341.
853. Marco, I., Rosell, R., Cabezón, O., Mentaberre, G., Casas, E., Velarde, R., & Lavín, S. (2009). Border disease virus among chamois, Spain. *Emerging Infectious Disease.* 15: 448-451.
854. Marianneau, P., Guillaume, V., Wong, K.T., Badmanathan, M., Looi, R.Y., Murri, S., & et al. (2010). Experimental infection of squirrel monkeys with Nipah virus. *Emerg Infect. Dis.* 16(3): 507-510.
855. Markin, V.A., Pantychov, V.B., Markov, V.I., & Bondarev, V.P. (2012). Rift valley fever. *J Mikrob Epid Immunol.* 5:95-103. (in Russian).
856. Marston, D.A., Horton, D.L., Ngeleja, C., Hampson, K., McElhinney, L.M., Banyard, A.C., & et al. (2012). Ikoma lyssavirus, highly divergent novel lyssavirus in an African civet. *Emerg Infect Dis.* 18 (4): 664-667.
857. Martella, V., Campolo, M., Lorusso, E., Cavicchio, P., Camero, M., Bellacicco, A.L., & et al. (2007). Norovirus in captive lion cub (*Panthera leo*). *Emerg Infect Dis.* 13(7): 1071-1073.
858. Martella, V., Lorusso, E., Decaro, N., Elia, G., Radogna, A., D'Abramo, M., & et al. (2008). Detection and molecular characterization of a canine norovirus. *Emerg Infect Dis.* 14(8): 1306-1308.
859. Martin, C., Letellier, C., Caij, B., Gauthier, D., Jean, N., Shaffii, A., & et al. (2011). Epidemiology of Pestivirus infection in wild ungulates of the French South Alps. *Veterinary Microbiology.* 147: 320-328.
860. Martin-Latil, S., Hennechart-Collette, C., Guillier, L., & Perelle, S. (2014). Method for HEV detection in raw pig liver products and its implementation for naturally contaminated food. *Int J Food Microbiol.* 176: 1-8.
861. Martin, S.J., Neill, P.O., Billelo, J.A., & Eiseman, J.L. (1991). Lymphocyte transformation abnormalities in bovine immunodeficiency-like virus infected calves. *Immunol Lett.* 27: 81-84.
862. Martins, G., Penna, B., & et al. (2012). Leptospirosis as the most frequent infectious diseases impairing productivity in small ruminant in Rio de Janeiro, Brazil. *Trop Anim Health Prod* 44(4): 773-777.
863. Martins, C.L., & Leitão, A.C. (1994). Porcine immune response to African swine fever virus (ASFV) infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 43: 99-106.

864. Martinez-Navlon, B., Peris, C., Gomez, E.A., Peris, B., Roche, M.L., Caballero, C., & et al. (2007). Quantitative estimation of the impact of caprine arthritis-encephalitis virus infection on milk production by dairy goats. *Vet J.* 197: 311–317.
865. Mathews, J.G. (1999). *Diseases of goat*, 2nd edn. Blackwell Science, Chemsford, pp 80–87.
866. Mathieu, C., Pohl, C., Szecli, J., Bodenec, S.T., Devergnas, S., Raoul, H., & et al. (2011). Nipah virus uses leukocytes for efficient dissemination within a host. *J Virol.* 85(15): 7863–7871.
867. Mathijs, E., Stals, A., Baert, L., Botteeldoorn, N., Denayer, S., Mauroy, A., & et al. (2012). A review of known and hypothetical transmission routes for noroviruses. *Food Environ Virol.* 4(4): 131–152.
868. Mathur, G., Yadav, K., Ford, B., Schaffer, I. J., Basavaraju, S. V., Knust, B., & et al. (2017). High clinical suspicion of donor-derived disease leads to timely recognition and early intervention to treat solid organ transplant-transmitted lymphocytic choriomeningitis virus. *Transpl. Infect. Dis.* 19. doi: 10.1111/tid.12707.
869. Matsumoto, Y., Hayashi, Y., Omori, H., Honda, T., Daito, T., Horie, M., & et al. (2012). Bornavirus closely associates and segregates with host chromosomes to ensure persistent intranuclear infection. *Cell Host and Microbe.* 11(5): 492–503.
870. Matsunaga, H., Tanaka, S., Fukumori, A., Tomonaga, K., Ikuta, K., Amino, N., & et al. (2008). Isotype analysis of human anti-Borna disease virus antibodies in Japanese psychiatric and general population. *Journal of Clinical Virology.* 43(3): 317–322.
871. Matsuoka, T. (1989). Studies on the field infection of Aujeszky's disease virus in the natural host and other animals. *Bull. Nippon Vet. Zootechn. Coll. Tokyo.* 38: 170–171.
872. Mattison, K., Shukla, A., Cook, A., Pollari, F., Friendship, R., Kelton, D., & et al. (2007). Human noroviruses in swine and cattle. *Emerg Infect Dis.* 13(8): 1184–1188.
873. Mauroy, A., Scipioni, A., Mathijs, E., Miry, C., Ziant, D., Thys, C., & et al. (2008). Noroviruses and sapoviruses in pigs in Belgium. *Arch Virol.* 153(10): 1927–1931.
874. Mauroy, A., Scipioni, A., Mathijs, E., Saegerman, C., Mast, J., Bridger, J.C., & et al. (2009). Epidemiological study of bovine norovirus infection by RT-PCR and a VLP-based antibody ELISA. *Vet Microbiol.* 137(3–4): 243–251.
875. Mazaheri-Tehrani, E., Maghsoudi, N., Shams, J., Soori, H., Atashi, H., Motamedi, F., & et al. (2014). Borna disease virus (BDV) infection in psychiatric patients and healthy controls in Iran. *Virology Journal.* 11: 161.
876. McIntosh, K., Hirsch, M., & Thorne, A. (2017). Middle East respiratory syndrome coronavirus: Virology, pathogenesis, and epidemiology. In: *Post TW, ed. UpToDate.* Waltham, MA, USA: UpToDate Inc.
877. McClure, J.J., Lindsay, W.A., Taylor, W., & et al. (1982). Ataxia in four horses with equine infectious anemia. *J Am Vet Med Assoc.* 180: 279–283.
878. McColl, K.A., Gould, A.R., Selleck, P.W., Hooper, P.T., Westbury, H.A. & Smith, J.S. (1993). Polymerase chain reaction and other laboratory techniques in the diagnosis of long incubation rabies in Australia. *Australian Veterinary Journal.* 70: 84–89.
879. McCollum, W.H., Ozawa, Y., & Dardiri, A.H. (1970). Serologic differentiation between African horse-sickness and equine arteritis. *Amer. J. vet. Res.* 31(11): 1963–1966.
880. McConnico, R.S., Issel, C.J., Cook, S.J., & et al. (2000). Predictive methods to define infection with equine infectious anemia virus in foals out of reactor mares. *J Equine Vet.* 20: 387–392.
881. McCormick, J., Palmer, E., Sasso, D., & Kiley, M. (1982). Morphological identification of the agent of Korean hemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. *Lancet.* 3: 765–768.
882. McCrackin, Stevenson, M.A., Gates, L., & Murray, J. (2001). Aleutian mink disease parvovirus: Implications for companion ferrets. *Compend Cont Edu Pract Vet.* 23: 178–185.
883. McFadden, N., Bailey, D., Carrara, G., Benson, A., Chaudhry, Y., Shortland, A., & et al. (2011). Norovirus regulation of the innate immune response and apoptosis occurs via the product of the alternative open reading frame 4. *PLoS Pathog.* 7(12): e1002413.
884. McFerran, J.B., & Dow, C. (1962). Growth of Aujeszky's virus in rabbits and tissue culture. *Br. Vet. J.* 118: 386–389.
885. McFerran, J.B., & Dow, C. (1965). The distribution of the virus of Aujeszky's disease (pseudorabies virus) in experimentally infected swine. *Am. J. Vet. Res.* 26: 631–635.
886. McFerran, J.B., & Dow, C. (1964). The excretion of Aujeszky's disease virus by experimentally infected pigs. *Res. Vet. Sci.* 5: 405–410.
887. McFerran, J.B., & Dow, C. (1973). The effect of colostrum derived antibody on mortality and virus excretion following experimental infection of piglets with Aujeszky's disease virus. *Res. Vet. Sci.* 15: 208–214.
888. McFerran, J.B., & Dow, C. (1975). Studies on immunisation of pigs with the Bartha strain of Aujeszky's disease virus. *Res. Vet. Sci.* 19: 17–22.
889. McFerran, J.B., Dow, C., & McCracken, P.M. (1979). Experimental studies in weaned pigs with three vaccines against Aujeszky's disease. *Comp. Immun. Microbiol. Infect.* 2: 327–334.
890. McFerran, J.B., & Dow, C. (1970). Experimental Aujeszky's disease (pseudorabies) in rats. *Br. Vet. J.* 126: 173–179.
891. McGuire, T.C., O'Rourke, K.L., & Perryman, L.E. (1990). Immunopathogenesis of equine infectious anemia lentivirus disease. *Dev Biol Stand.* 72: 31–37.
892. McIntosh, B.M., Dickinson, D.B., & McGillivray, G.M. (1969). Ecological studies on Sindbis and West Nile viruses in South Africa. V. The response of birds to inoculation of virus. *S. Afr. J. Med. Sci.* 34: 77–82.
893. McIntosh, K., Hirsch, M., & Thorne, A. (2017). Middle East respiratory syndrome coronavirus: Virology, pathogenesis, and epidemiology. In: *Post TW, ed. UpToDate.* Waltham, MA, USA: UpToDate Inc.
894. McMinn, P.C. (1997). The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses, *J. Gen. Virol.* 78: 2711–2722.

895. McNab, W.B., Jacobs, R.M., & Smith, H.E. (1994). A serological survey for bovine immunodeficiency like virus in Ontario dairy cattle and association between test results production records and management practices. *Can J Vet Res.* 58: 36–41.
896. McVey, D.S., & MacLachlan, N.J. (2015). Vaccines for prevention of bluetongue and epizootic hemorrhagic disease in livestock: a North American perspective. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 15(6): 385–396. doi:10.1089/vbz.2014.1698.
897. Meas, S., Seto, J., Sugimoto, C., Bahksh, M., Riaz, M., Sato, T., & et al. (2000). Infection of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in water buffalo and cattle populations in Pakistan. *J Vet Med. Sci.* 62(3): 329–331.
898. Meas, S., Ryas, J., Faria, N.A., Usui, T., Terakoa, Y., Mulenga, A., & et al. (2002). Seroprevalence and molecular evidence for the presence of bovine immunodeficiency virus in Brazilian cattle. *Jpn J Vet Res.* 50(2–3): 145.
899. Meas, S., Nakayama, M., Usui, T., Nakazato, Y., Yasuda, J., Ohashi, K., & et al. (2004). Evidence for bovine immunodeficiency virus infection in cattle in Zambia. *Jpn J Vet Res.* 52(1): 3–8.
900. Mebus, C.A. (1988). African swine fever. *Adv Virus Res.* 35: 251–269.
901. Medlin, S., Deardorff, E.R., Hanley, C.S., Vergneau-Grosset, C., Siudak-Campfield, A., Dallwig, R., & et al. (2016). Serosurvey of selected arboviral pathogens in free-ranging, two-toed sloths (*Choloepus hoffmanni*) and three-toed sloths (*Bradypus variegatus*) in Costa Rica, 2005–07. *Journal of Wildlife Diseases.* 52: 883–892.
902. Meegan, J.M., Khalil, J.M., & Hoodstraal, H. (1980). Experimental transmission and field isolation studies implicating *Culex pipiens* as a vector of RVF in Egypt. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 29(6): 1405–1410.
903. Meyer, B., Garcia-Bocanegra, I., Wernery, U., & et al. (2015). Serologic assessment of possibility for MERS-CoV infection in equids. *Emerg Infect Dis.* 21: 181–182.
904. Meyer, K.F., Haring, C.M., & Howitt, B. (1913). The etiology of epizootic encephalomyelitis of horses in the San Joaquin Valley. *Science.* 74: 227–228. doi:10.1126/science.74.1913.227.
905. Meyer, G., Lacroux, C., Leger, S., Top, S., Goyeau, K., Deplanche, M., & et al. (2009). Lethal bluetongue virus serotype 1 infection in llamas. *Emerg Infect Dis.* 15(4): 608–610.
906. Mellor, P.S., Carpenter, S., White, D.M., Mellor, P., Baylis, M., & Mertens, P. (2009). Bluetongue virus in the insect host. In: Mellor P, Baylis M, Mertens P (eds) *Bluetongue*. Academic Press, Elsevier, London, United Kingdom, pp 295–320.
907. Menzies, F.D., McCullough, S.J., McKeown, I.M., Forster, J.L., Jess, S., Batten, C., & et al. (2008). Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle. *Vet Rec.* 163(7): 203–209.
908. Meng, X.J. (2003). Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 278: 185–216.
909. Meng, X.J. (2010). Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol.* 140(3–4):256–265.
910. Meng, X.J. (2013). Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis.* 33(1): 41–49.
911. Meng, X.J., Purcell, R.H., Halbur, P.G., Lehman, J.R., Webb, D.M., Tsareva, T.S., & et al. (1997). A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 94(18): 9860–9865.
912. Meng, X.J., Wiseman, B., Elvinger, E., Guenette, D.K., Toth, T.E., Engle, R.E., & et al. (2002). Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol.* 40(1): 117–122.
913. Menon, V.K., George, S., Shanti, A.A., Saravanabavan, A., Samuel, P., Ramani, S., & et al. (2013). Exposure to human and bovine noroviruses in a birth cohort in southern India from 2002 to 2006. *J Clin Microbiol.* 51(7): 2391–2395.
914. Men, R., Bray, M., Clark, D., Chanock, R.M., & Lai, C.J. (1996). Dengue type 4 virus mutants containing deletions in the 3' noncoding region of the RNA genome: analysis of growth restriction in cell culture and altered viremia pattern and immunogenicity in rhesus monkeys. *J Virol.* 70: 3930–3937.
915. Metzler, A.E. (1991). The malignant catarrhal fever complex. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 14: 107–124.
916. Merezak, C., Pierreux, C., Adam, E., & et al. (2001). Suboptimal enhancer sequences are required for efficient bovine leukemia virus propagation in vivo: implications for viral latency. *J Virol.* 75(15): 6977–6988.
917. Meritet, J. F., Krivine, A., Lewin, E., Poissonnier, M. H., Poizat, R., Loget, P., & et al. (2009). A case of congenital lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infection revealed by hydrops fetalis. *Prenat. Diagn.* 29: 626–627. doi: 10.1002/pd.2240.
918. Mertens, P.P., Diprose, J., Maan, S., Singh, K.P., Attoui, H., & Samuel, A.R. (2004). Bluetongue virus replication, molecular and structural biology. *Vet Ital.* 40(4): 426–437.
919. Mertens, P.P., Maan, N.S., Prasad, G., Samuel, A.R., Shaw, A.E., Potgieter, A.C., & et al. (2007). Design of primers and use of RT-PCR assays for typing European bluetongue virus isolates: differentiation of field and vaccine strains. *J Gen Virol.* 88(10): 2811–2823.
920. Mesquita, L.R., Delgado, I., Costantini, V., Heenemann, K., Vahlenkamp, T.W., Vinje, J., & et al. (2014). Seroprevalence of canine norovirus in 14 European countries. *Clin Vaccine Immunol.* 21(6): 898–900.
921. Meyer, H. M. Jr., Johnson, R. T., Crawford, I. P., Dascomb, H. E., & Rogers, N. G. (1960). Central nervous system syndromes of viral etiology. *Am. J. Med.* 29: 334–347. doi: 10.1016/0002-9343(60)90029-2.
922. Middleton, D.J., Westbury, H.A., Morrissy, C.J., van der Heide, B.M., Russell, G.M., Braun, M.A., & et al. (2002). Experimental Nipah virus infection in pigs and cats. *J Comp Pathol.* 126: 124–136.
923. Mikheev, A. O. (2017). Borna disease virus and its role in the pathology of animals and humans. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 8(1): 3–10. doi:10.15421/021701.
924. Miller, B.R., Nasci, R.S., Godsey, M.S., Savage, H.M., Lutwama, J.J., Lanciotti, R.S., & et al. (2000). First field evidence for natural vertical transmission of West Nile virus in *Culex* an ivittatus complex mosquitoes from Rift Valley Province, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 62: 240–246.
925. Miller, J.M., Miller, L.D., Olson, C., & Gillette, K.G. (1969). Virus like particles in phytohaemagglutinin stimulated lymphocyte culture with reference to bovine persistence lymphosarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 43: 1297–1305.
926. Miller, J.M. & Olson, C. (1972). Precipitating antibody to an internal antigen of the C-type virus associated with bovine lymphosarcoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 49: 1459–1462.

927. Miller, J.M., & Van Der Maaten, M.J. (1978). Evaluation of an inactivated bovine leukemia virus preparation as an immunogen in cattle. *Annales de Recherches Veterinaires*. 9: 871–877.
928. Mills, J.N., Alim, N.M., Bunning, M.L., Lee, O.B., Wagoner, K.D., Amman, B.R., & et. al. (2009). Nipah Virus infection in dogs, Malaysia, 1999. *Emerg Infect Dis*. 15(6): 950–952.
929. Minke, J.M., Audonnet, J.C., & Fischer, L. (2004). – Equine viral vaccines: the past, present and future. *Vet. Res*. 35 (4): 425–443.
930. Minguinon, E., Reina, R., Perez, M., Polledo, L., Villoria, M., Ramirez, H., & et. al. (2015). Small ruminant lentivirus infections and diseases. *Vet Microbiol*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vvmtmic.2015.08.007>.
931. Mintiens, K., Laevens, H., Dewulf, J., Boelaert, F., Verloot, D., & Koenen, F. (2003). Risk analysis of the spread of classical swine fever virus through «neighbourhood infections» for different regions in Belgium. *Prev Vet Med*. 60(1): 27–36.
932. Mittelholzer, C., Moser, C., Tratschin, J.D., & Hofmann, M.A. (2000). Analysis of classical swine fever virus replication kinetics allows differentiation of highly virulent from avirulent strains. *Vet Microbiol*. 74(4): 293–308.
933. Hoffmann, B., Beer, M., Schelp, C., Schirmeier, H., & Depner, K. (2005). Validation of a real-time RT-PCR assay for sensitive and specific detection of classical swine fever. *J Virol Methods*. 130(1–2): 36–44.
934. Moal, V., Gerolami, R., & Colson, P. (2012). First human case of co-infection with two different subtypes of hepatitis E virus. *Intervirology*. 55(6): 484–487.
935. Monath, T.P. (1979). Arthropod-borne encephalitides in the Americas. *Bulletin of World Health Organization*. 57: 513–533.
936. Monath, T.P. (2001). Prospects for development of a vaccine against the West Nile virus. *Ann.N.Y.Acad. Sci*. 951: 1–12.
937. Monath, T.P., Arroyo J., Miller, C., & Guirakhoo, F. (2001). West Nile Virus Vaccine. *Current DrugTargets – Infectious Disorders* 1.
938. Montgomery, J., Hossain, M.J., Gurley, E., Carroll, D.S., Croisier, A., Bertherat, E., & et. al. (2008). Risk factors for Nipah virus infection in Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 14(10): 1526–1532.
939. Molecular detection and prevalence of porcine calciviruses in eastern China from 2008 to 2009. *Arch Virol*. 154(10): 1625–1630.
940. Molina-Barrios, R.M., Luevano-Adame, J., Henao-Diaz, A., & et. al. (2018). Collared peccary (Pecari tajacu) are susceptible to porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Trans Emerg Dis*. doi: 10.1111/tbed.12944.
941. More, S.J., Aznar, I., Bailey, D.C., & et. al. (2008). An outbreak of equine infectious anaemia in Ireland during 2006: investigation methodology, initial source of infection, diagnosis and clinical presentation, modes of transmission and spread in the Meath cluster. *Equine Vet J*. 40: 706–708.
942. More, S., Bicot, D., Bötnar, A., Butterworth, A., Calistri, P., De Koeijer, A., & et. al. (2017). ECHA (European Chemicals Agency), online. ECHA, Helsinki, Finland EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare). Scientific opinion on vector-borne diseases. *EFSA Journal*. 15(5): 4793, 91 pp.
943. Morilla, A., & Carvajal, M.A. (2002). Experiences with classical swine fever vaccination in Mexico. In Morilla A., Yoon K.J., Zimmerman J., eds. *Trends in Emerging Viral Infections of Swine*. Ames, IA: Iowa State Press, pp. 159–164.
944. Morrill, J.C., & Pe, C.J. (2003). Pathogenicity and neurovirulence of a mutagen attenuated RVF vaccine in rhesus monkeys // *Vaccine*. 21: 2994–3002.
945. Morrison, A.C., Forshey, B.M., Noyce, D., Astete, H., Lopez, V., Rocha, C., & et. al. (2008). Venezuelan Equine Encephalitis Virus in Iquitos, Peru: Urban Transmission of a Sylvatic Strain. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2: 349.
946. Mosquitoes, Erik M., Blosser, Nathan D., & Burkett-Cadena. (2017). Oviposition Strategies of Florida *Culex (Melanoconion)* Journal of Medical Entomology. 54(4): 812–820.
947. Müller, M.A., Raj, V.S., Muth, D., & et. al. (2012). Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *MBio*. 3(3): e00515–12.
948. Mulneh, A. (1994). Seroprevalence of bovine immunodeficiency virus (BIV) antibodies ion cattle population in Germany. *Zentralbl Veterinarmed*. 41(10): 679–684.
949. Mumford, J.A. (1991). The epidemiology of equid herpesvirus abortion: a tantalizing mystery. *Equine Vet J*. 23(2): 77–78.
950. Mungall, B.A., Middleton, D., Cramer, G., Halpin, K., Bingham, J., Eaton, B.T., & et. al. (2007). Vertical transmission and fetal replication of Nipah virus in an experimentally infected cat. *J Infect Dis*. 196(6): 812–816.
951. Murakami, K., Konishi, M., Kameyama, K., & et. al. (2012). Detection of equine infectious anaemia virus in native Japanese ponies. *Vet Rec*. 171: 72.
952. Murgue, B., Murri, S., Zientara, S., Durand, B., Durand, J.P., & Zeller H. (2001). West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: the return after 35 years. *Emerg. Infect. Dis*. 7: 692–696.
953. Murgue, B., Zeller, H., & Deubel, V. (2002). The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe and Asia. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 267: 195–221.
954. Murphy, F.A., Gibbs, E.P., Horzinek, M.C., & Studdert, M.J. (1999). *Veterinary virology*, 3rd edn. Academic Press, San Diego.
955. Murray, K., Selleck, P., Hooper, P., Hyatt, A., Gould, L.G., Westbury, H., & et. al. (1995). A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science*. 26894–26897. [PubMed] [Google Scholar].
956. Murray, M.J., Del Piero, F., Jeffrey, S.C., & et. al. (1998). Neonatal equine herpesvirus type 1 infection on a thoroughbred breeding farm. *J Vet Intern Med*. 12(1): 36–41.
957. Mushi, E.Z., Rossiter, P.B., Jessett, D. & et. al. (1981). Isolation and characterization of a herpesvirus from topi (*Damaliscus korrigum, Ogilby*). *J Comp Pathol*. 91: 63–68.
958. Mustonen, J., Mäkelä, S., Outinen, T., Laine, O., Jylhävä, J., Arstila, P.T., & et. al. (2013). The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Res*. 100(3): 589–604.
959. Muthuchelvan, D., Rajak, K.K., Ramakrishnan, M.A., Choudhary, D., Bhadouriya, S., Saravanan, P., & et. al. (2015). Peste-des-petits-ruminants: an Indian perspective. *Adv Anim Vet Sci*. 3: 422–429.

960. Muz, D., Oguzoglu, T.C., Rosati, S., Reina, R., Bertolotti, L., & Burgu, I. (2012). First molecular characterization of isna/maedi viruses from naturally infected goats from Turkey. *Arch Virol.* 158: 559–570.
961. McGuire. (1970). Aleutian disease of mink: detection of large quantities of complement-fixing antibody to viral antigen. *J. Immunol.* 104: 878–887.
962. Nadin-Davis, S.A., Casey, G.A., & Wandeler, A. (1993). Identification of regional variants of the rabies virus within the Canadian Province of Ontario. *Journal of General Virology.* 74: 829–837.
963. Nadin-Davis, S.A., & Casey, G.A. (1994). A molecular epidemiological study of rabies virus in central Ontario and western Quebec. *Journal of General Virology.* 75: 2575–2583.
964. Nagarajan, M.M., & Simard, C. (2001). Detection of horses infected naturally with equine infectious anemia virus by nested polymerase chain reaction. *J Virol Methods.* 94: 97–109.
965. Nagy, D.W., Tyle, J.W., & Kleiboeker, S.B. (2007). Decreased periparturient transmission of bovine leukosis virus in colostrum-fed calves. *J Vet Intern Med.* 21(5): 1104–1107.
966. Nakamura, M., Takahashi, K., Taira, K., Taira, M., Ohno, A., Sakugawa, H., & et al. (2006). Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan: demonstration of anti-HEV antibodies and a full-genome nucleotide sequence. *Hepatol Res.* 34(3): 137–140
967. Narayan, O., & Cork, L.C. (1985). Lentiviral diseases of sheep and goats: chronic pneumonia leukoencephalomyelitis and arthritis. *Rev Infect Dis.* 7:89–88.
968. Nash, J.W., Hanson, L.A., & St. Cyr Coats, K. (1995a). Detection of bovine immunodeficiency virus in blood and milk-derived leukocytes by use of polymerase chain reaction. *Am J Vet Res.* 56(4): 445–449.
969. Nathues, H., Alarcon, P., Rushton, J., & et al. (2017). *Prev Vet Med.* 142: 16–29.
970. Nash, J.W., Hanson, L.A., & St. Cyr Coats, K. (1995b). Bovine immunodeficiency virus in stud bull semen. *Am J Vet Res.* 56(6):760–763.
971. Nasci, R.S., Savage, H.M., White, D.J., Miller, J.R., Cropp, B.C., Godsey, M.S., & et al. (2001). West Nile Virus in overwintering Culex mosquitoes, New York City, 2000. *Emerg. Infect.Dis.* 7: 1–3.
972. Navarro-Lopez, R., Ramirez-Aguilar, F.J., Lopez-Gonzalez, I., Leal, G., Flores-Mayorga, J.M., Travassos da Rosa AP, & et al. (2012). Venezuelan equine encephalitis virus activity in the Gulf Coast region of Mexico, 2003–2010. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 6: e1875.
973. Navarro, J.C., Medina, G., Vasquez, C., Coffey, L.L., Wang, E.Y., Suarez, A., & et al. (2005). Postepizootic persistence of Venezuelan equine encephalitis virus, Venezuela. *Emerging Infectious Diseases.* 11: 1907–1915.
974. Nichol, S.T., Spiropoulou, C.F., Morzunov, S., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Feldmann, H., & et al. (1993). Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science.* 262 (5135): 914–917.
975. Needham, D.E., & Van Alstine, W.G. (1986). The respiratory form of pseudorabies in pigs. *Iowa State Univ. Vet.* 48(2): 103–106.
976. Negrete, O.A., Wolf, M.C., Aguilar, H.C., Enterlein, S., Wang, W., Mьhlberger, E., & et al. (2006). Two key residues in EphrinB3 are critical for its use as an alternative receptor for Nipah virus. *PLoS Pathog.* 2(2): 78–86. doi:10.1371/journal.ppat.0020007.
977. Neukam, K., Barreiro, P., Macnas, J., Avellyn, A., Cifuentes, C., Martın-Carbonero, L., & et al. (2013). Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis.* 57(3): 465–468.
978. Netolitzky, D.J., Schmatz, F.L., Parker, M.D., Rayner, G.A., Fisher, G.R., Trent, D.W., & et al. (2000). Complete genomic RNA sequence of Western equine encephalitis virus and expression of the structural genes. *J. Gen. Virol.* 81(1): 151–159.
979. Nielsen, M.K., Baptiste, K.E., Tolliver, S.C., & et al. (2010). Analysis of multiyear studies in horses in Kentucky to ascertain whether counts of eggs and larvae per gram of feces are reliable indicators of numbers of strongyles and ascarids present. *Vet Parasitol.* 174: 77.
980. Nikitin, M.G. (1958). *Bolezn' Aueski i mery bor' by snye. M.: Kolos, c. 98.*
981. Nikitin, M.G. & Bazylev P.M. (1967). *Bolezn' Aueski. M.: Kolos, c. 263.*
982. Nims, R., & Plavsky, M. (2013). Inactivation of caliciviruses. *Pharmaceuticals.* 3: 358–392.
983. Nituch, L.A., Bowman, J., Beauclerc, K.B., & Schulte-Hostedde, A.I. (2011). Mink farms predict Aleutian disease exposure in wild American mink. *PLoS ONE.* 6(7): e21693. Bibcode: 2011PLoS.621–693 doi:10.1371/journal.pone.0021693.
984. Nour Ramadan, Houssam Shaib (2019) Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review. *Germes.* 9(1): 35–42. doi: 10.18683/germes.2019.1155
985. Nomikou, K., Guimera, M., Matos, A.C., Bumbarov, V., Maan, S., Pullinger, G., & et al. (2015). Detection, molecular characterization and vector competence of a novel Bluetongue virus type. 12th International Symposium of Double-Stranded RNA Viruses, Goa, India, 6–10 Oct 2015.
986. Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., Yonekawa, T., Watanabe, K., Amino, N., & et al. (2000). Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 28:e63.
987. Nordengrahn, A., Rusvai, M., Merza, M., & et al. (1996). Equine herpesvirus type 2 (EHV-2) as a predisposing factor for *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: prevention of the bifactorial disease with EHV-2 immunostimulating complexes. *Vet Microbiol.* 51(1–2): 55–68.
988. Nord, K., Rimstad, E., Storset, A.K., & Loken, T. (1998). Prevalence of antibodies against caprine arthritis-encephalitis virus infection in goat herds in Norway. *Small Rumin Res.* 28: 115–121.
989. Nor, M.M., Gan, C.H., & Ong, B.L. (2000). Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia. *Rev Scintech off Int Epiz.* 19(1): 160–165.
990. Norton, W.L. (1970). Aleutian Bink and New Zealand Mice: Models of viral induced connective tissue disease. *Rheumatol.* 3: 194–223.
991. Novakovic, P., Harding, J.C., Al-Dissi, A.N., et al. 2016. *PLoS One.* 11(3): e0151198.



992. Novotny, N., Weissenboeck, H., Aberle, S., & Hinterdorfer, F. (1994). Hantavirus infection in the domestic cat. *JAMA*. 1100–1101.
993. Ntasis, V., Xylouri, E., Radogna, A., Buonavoglia, C., & Martella, V. (2010). Outbreak of canine norovirus infection in young dogs. *J Clin Microbiol*. 48(7): 2605–2608.
994. Nur, Y.A., Groen, J., Heuvelmans, H., Tuijnman, W., Copra, C., & Osterhaus, A.D. (1999). An outbreak of West Nile fever among migrants in Kisangani, Democratic Republic of Congo. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61: 885–888.
995. Oberste, M.S., Fraire, M., Navarro, R., Zepeda, C., Zarate, M.L., Ludwig, G.V., & et al. (1998). Association of Venezuelan equine encephalitis virus subtype IE with two equine epizootics in Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 59: 100–107.
996. Oberste, M.S., Schmura, S.M., Weaver, S.C., & Smith, J.F. (1999). Geographic distribution of Venezuelan equine encephalitis virus subtype IE genotypes in Central America and Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 60: 630–634.
997. O'Connor, M. (1990). Neutralising antibody to Aujeszky's disease virus in cattle. *Irish. Vet. J.* 43(3): 81–82.
998. Oem, J., Chung, J., Byun, J., Kim, H., Kwak, D., & Jung, B. (2012). Large-scale survey of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in Korean black goats (*Capra hircus aegagrus*). *J Vet Med Sci*. 74(12):1657–1659.
999. Office International des Epizooties, West Nile fever in Israel in geese, *OIE Dis. Info*. 12, (1999), 166.
1000. Ogbourne, C.P., & Duncan, J.L. (1985). *Strongylus vulgaris* in the horse: its biology and veterinary importance, ed 2, Farnum Royal, UK, Commonwealth Agricultural Bureau.
1001. Ogbourne, C.P. (1972). Observations on the free-living stages of strongylid nematodes of the horse. *Parasitology*. 64: 461.
1002. Ogbourne, C.P. (1972). Studies on the epidemiology of *Strongylus vulgaris* of the horse. *Int J Parasitol*. 5: 423.
1003. O'Guinn, M.L., Turell, M.J., Kengluetcha, A., & et al. (2013). Field detection of Tembusu virus in western Thailand by rt-PCR and vector competence determination of select culex mosquitoes for transmission of the virus. *Am J Trop Med Hyg*. 89(5): 1023–1028. doi:10.4269/ajtmh.13-0160.
1004. Ohlinger, V.E., Pesch, S., & Bischoff, C. (2000). *Vet Res*. 31: 86–87.
1005. OIE. (2010). Nipah and Hendra virus diseases. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Chapter 2.9.6. OIE, Paris.
1006. OIE. (World Organisation for Animal Health). (2013). Venezuelan Equine Encephalitis. OIE Technical Disease Cards. OIE, Paris, France.
1007. OIE. (2008). OIE manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, OIE, ed. Paris.
1008. OIE. (2013). Equine infectious anaemia, chapter 2.5.6. OIE Terrestrial Manual 2013, pp 1–6.
1009. OIE. (2009). Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Chapter 2.7.1 Border Disease p: 963–967.
1010. Okamoto, M., Hagiwara, K., Kamitani, W., Sako, T., Hirayama, K., Kirisawa, R., & et al. (2003). Experimental vertical transmission of Borna disease virus in the mouse. *Archives of Virology*. 148(8): 1557–1568.
1011. Okano, H., Nakano, T., Sugimoto, K., Takahashi, K., Nagashima, S., Takahashi, M., & et al. (2014). High genomic similarity between European type hepatitis E virus subgenotype 3e strains isolated from an acute hepatitis patient and a wild boar in Mie, Japan. *Hepato Res*. 44(6): 694–699.
1012. Okano, H., Takahashi, M., Isono, Y., Tanaka, H., Nakano, T., Oya, Y., & et al. (2014). Characterization of sporadic acute hepatitis E and comparison of hepatitis E virus genomes in acute hepatitis patients and pig liver sold as food in Mie, Japan. *Hepato Res*. 44(10):E63–E76.
1013. O'khovskiy, S.Yu., O'khovskaya, T.V., & Buyanova, A.A. (2000). Rezul'taty analiza pazhezhnora norok pri aleutskoy boleznii v gosudarstvennom predpriyatii «Tauranskiy». *Sbornik nauchnykh trudov: Mater. Vseross. nauchn.-metod. konf. patologoanatomov vet. meditsiny*. Omsk, c. 367–368.
1014. Oliver, R.E. (1989). Aujeszky's disease. *Austral. Vet. J.* 66(12): 432–433.
1015. Onisk, D.V., Borca, M.V., Kutish, G., Kramer, E., Irusta, P., & Rock, D.L. (1994). Passively transferred African swine fever virus antibodies protect swine against lethal infection. *Virology*. 198(1): 350–354.
1016. Onuma, M., Koomto, E., Furuyama, H., Yasutomi, Y., Taniyama, H., Iwai, H., & et al. (1992). Infection and dysfunction of monocytes induced by experimental inoculation of calves with bovine immunodeficiency like virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 5:1009–1015.
1017. Omilabu, S.A., Olaleye, O.D., Aina, Y., & Fagbami, A.H. (1990). West Nile Complement Fixing antibodies in Nigerian domestic animals and humans. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol*. 34: 357–363.
1018. Ooshiro, M., Konnai, S., Katagiri, Y., & et al. (2013). Horizontal transmission of bovine leukemia virus from lymphocytotic cattle, and beneficial effects of insect vector control. *Vet Rec*. 173(21): 527.
1019. Thabti, F., Letellier, C., Hammami, S., Pepin, M., Ribiere, M., Mesplede, A., & et al. (2005). Disease Virus Infection in Ruminants. Detection of a novel border disease virus subgroup in Tunisian sheep. *Archives of Virology*. 150: 215–229.
1020. Oguzoglu, T.C., Floegel-Niesmann, G., Frey, H-R., & Moennig, V. (2001). Zur differentialdiagnostik klassische schweinepest/border disease: seroepidemiologische untersuchung einer pestivirusinfektion auf einem schaf- und schweinehaltenden betrieb. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. 108(5): 210–213.
1021. Oguzoglu, T.C. (2002). Serologische differential diagnostik der klassischen schweinepest (ksp) mit border disease (BD). Inaugural Dissertation. Hannover, Germany.
1022. Oguzoglu, T.C. (2008). Smnr hastaligi (Border Disease). *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 55: 69–74.
1023. Oguzoglu, T.C., Tan, M.T., Toplu, N., Demir, A.B., Bilge-Dagalp, S., Karaoglu, T., & et al. (2009). Border disease virus (BDV) infections of small ruminants in Turkey: a new BDV subgroup. *Veterinary Microbiology*. 135: 374–379.
1024. Orru, G., Ferrando, M.L., Meloni, M., Liciardi, M., Savini, G., & De Santis, P. (2006). Rapid detection and quantitation of bluetongue virus (BTV) using a molecular beacon fluorescent probe assay. *J Virol Methods*. 137(1): 34–42.



1025. Osburn, B.I. (1994). The impact of bluetongue virus on reproduction. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 17(3-4): 189-196.
1026. Ostlund, E.N. (1993). The equine herpesviruses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 9: 283-294.
1027. Ostlund, E.N., Andresen, J.E., & Andresen, M. (2000). West Nile encephalitis. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 16: 427-441.
1028. Ostlund, E.N., Crom, R.L., Pedersen, D.D., Johnson, D.J., & Williams, W.O. (2001). Equine West Nile encephalitis, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 665-669.
1029. O'Sullivan, J.D., Allworth, A.M., Paterson, D.L., & et. al. (1997). Fatal encephalitis due to novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet.* 349(9045): 93-95.
1030. O'Sullivan, J.D., Allworth, A.M., Paterson, D.L., Snow, T.M., Boots, R., Gleeson, L.J. (1997). Fatal encephalitis due to novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet* 34993-34995. [PubMed] [Google Scholar].
1031. Otto, P.H., Clarke, I.N., Lambden, P.R., Salim, O., Retz, J., & Liebler-Tenorio, E.M. (2011). Infection of calves with bovine norovirus GIII.1 strain Jena virus: an experimental model to study the pathogenesis of norovirus infection. *J Virol.* 85(22): 12013-12021.
1032. Oura, C.A., Denyer, M.S., Takamatsu, H., & Parkhouse, R.M. (2005). In vivo depletion of CD8+ T lymphocytes abrogates protective immunity to African swine fever virus. *Journal of General Virology.* 86: 2445-2450.
1033. Padiernos, R.B., Balbin, M.M., Parayao, A.M., & Mingala, C.N. (2015). Molecular characterization of gag gene of caprine arthritis encephalitis virus from goats in the Philippines. *Arch Virol.* 160(4): 969-978.
1034. Padgett, G.A., Gorham, J.R., & Henson, J.B. (1967). Epizootiologic studies of Aleutian disease. I. Transplacental transmission of virus. *J Infect Dis.* 117: 35.
1035. Pagamjav, O., Kobayashi, K., Murakami, H. & et. al. (2011). Serological survey of equine viral diseases in Mongolia. *Microbiol Immunol.* 55: 289-292.
1036. Paillot, R., Daly, J.M., Juillard, V., & et. al. (2005). Equine interferon gamma synthesis in lymphocytes after in vivo infection and in vitro stimulation with EHV-1. *Vaccine.* 23(36): 4541-4551.
1037. Palacios, G., Druce, J., Du, L., Tran, T., Birch, C., Briese, T. & et. al. (2008). A new arenavirus in a cluster of fatal transplant-associated diseases. *N. Eng. J. Med.* 358: 991-998. doi: 10.1056/NEJMoa073785.
1038. Palmarini M., Dewar P, De las Heras M., Inglis N.F, Dalziel R.G., & Sharp J.M. (1995). Epithelial tumour cells in the lungs of sheep with pulmonary adenomatosis are major sites of replication for jaagsiekte retrovirus. *J Gen Virol.* 76 (11): 2731-2737.
1039. Palmarini M., Sharp J.M., De Las Heras M., & Fan H. (1999). Jaagsiekte sheep retrovirus is necessary and sufficient to induce a contagious lung cancer in sheep. *J Virol.* 73(8): 6964-6972.
1040. Palmquist, J.M., Munir, S., Taku, A., & et. al. (2002). *J Vet Diagn Invest.* 14: 476-480.
1041. Pandey, B.D., Karabatsos, N., Cropp, B., & et. al. (1999). Identification of a flavivirus isolated from mosquitos in Chiang Mai Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 30(1): 161-165.
1042. Pandey, K.D., Baron, M.D., & Barrett, T. (1992). Differential diagnosis of rinderpest and PPR using biotinylated cDNA probes. *Vet Rec.* 131: 199-200.
1043. Pan, C.H., Jong, M.H., Huang, T.S., Liu, H.F., Lin, S.Y., & Lai, S.S. (2005). Phylogenetic analysis of classical swine fever virus in Taiwan. *Arch Virol.* 150(6): 1101-1119.
1044. Papaneri, A.B., Johnson, R.F., Wada, J., Bollinger, L., Jahrling, P.B., & Kuhn, J.H. (2015). Middle East respiratory syndrome: obstacles and prospects for vaccine development. *Expert Rev Vaccines.* 14: 949-962.
1045. Patti, A. M., Vulcano, A., Candelori, E., Ludwig, H., & Bode, L. (2008). Borna disease virus infection in the population of Latium (Italy). *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica,* 116(124): 74-76.
1046. Patti, A. M., Vulcano, A., Candelori, E., & Travalì, S. (2008). Serological evidence for Borna disease virus infection in children, cats and horses in Sicily (Italy). *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica,* 116(124): 77-79.
1047. Parchariyanon, S., Inui, K., Damrongwatanapokin, S., Pinyochon, W., Lowings, P., & Paton, D. (2000). Sequence analysis of E2 glycoprotein genes of classical swine fever viruses: identification of a novel genogroup in Thailand. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 107(6): 236-238.
1048. Pare, J., & Simard, C. (2004). Comparison of commercial enzyme-linked immunosorbent assays and agar gel immunodiffusion tests for the serodiagnosis of equine infectious anemia. *Can J Vet Res.* 68: 254-258.
1049. Parida, M.M., Santhosh, S.R., Dash, P.K., Tripathi, N.K., Saxena, P., Ambuj, S., & et. al. (2006). Development and evaluation of reverse transcription loop mediated isothermal amplification for rapid and real-time detection of Japanese encephalitis virus. *J Clin Microbiol.* 44: 4172-4178.
1050. Parida, S., Couacy-Hymann, E., Pope, R.A., Mahapatra, M., El Harrak, M., Brownlie, J. & et. al. (2015). Peste des petits Ruminants Virus. In: Munir M (ed) *Pathology of PPR.* Springer, Heidelberg, pp 51-68.
1051. Parida, S., Muniraju, M., Mahapatra, M., Muthuchelvan, D., Buczkowski, H., & Banyard, A.C. (2015). Peste des petits ruminants. *Vet Microbiol.* 181(1-2): 90-106.
1052. Park, S.I., Jeong, C., Kim, H.H., Park, S.H., Park, S.J., Hyun, B.H., & et. al. (2007). Molecular epidemiology of bovine noroviruses in South Korea. *Vet Microbiol.* 124(1-2): 125-133.
1053. Park, S.I., Park, D.H., Saif, L.J., Jeong, Y.J., Shin, D.J., Chun, Y.H., & et. al. (2009). Development of SYBR Green real-time RT-PCR for rapid detection, quantitation and diagnosis of unclassified bovine enteric calicivirus. *J Virol Methods.* 159(1): 64-68.
1054. Parsonson, I.M. (1990). Pathology and pathogenesis of bluetongue infections. *Curr Top Microbiol Immunol.* 162: 119-141.
1055. Passos-Castilho, A.M., Porta, G., Miura, I.K., Pugliese, R.P., Danesi, V.L., Porta, A., & et. al. (2014). Chronic hepatitis E virus infection in a pediatric female liver transplant recipient. *J Clin Microbiol.* 52(12): 4425-4427.

1056. Patel, M.M., Hall, A.J., Vinje, J., & Parashar, U.D. (2009). Noroviruses: a comprehensive review. *J Clin Virol.* 44(1): 1–8.
1057. Patil, S.S., Pattanaik, B., Mishra, N., Banumathi, N., Dubey, R., & Pradhan, H.K. (2003). Detection of proviral genomic sequence of bovine immunodeficiency virus in Indian cattle. *Curr Sci.* 84: 563–566.
1058. Paton, D.J., McGoldrick, A., Greiser-Wilke, I., Parchariyanon, S., Song, J.Y., Liou, P.P., & et al. (2000). Genetic typing of classical swine fever virus. *Vet Microbiol.* 73(2–3): 137–157.
1059. Paton, N.I., Leo, Y.S., Zaki, S.R., Auchus, A.P., Lee, K.E., Ling, A.E., & et al. (1999). Outbreak of Nipah virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet.* 354: 1253–1256.
1060. Pavlenko, N. & Trotsenko, Z. (2000). Nekotorye aspekty epizootologii beshenstva v Ukraine. *Veterinarnaya meditsina Ukrainy*, c. 18–19.
1061. Paula L. Monteagudo, Anna Lacasta, Elisabeth López, Laia Bosch, Javier Collado, & et al. (2017). BA71 CD2: a New Recombinant Live Attenuated African swine fever Virus with Cross-Protective Capabilities. *J Virol.* Nov. 1(91): 21.
1062. Pearson, J.E. (1972). *Equine Infectious Anemia Diagnosis and Prevention.* Iowa State University Veterinarian. 34(2), Article 4.
1063. Pedersen, K., Miller, R.S., Musante, A.R., & et al. (2018). *J Swine Health Prod.* 26: 41–44.
1064. Pepin, M., Bouloy, M., Bird, B.H., & et al. (2010). Rift valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): An update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors diagnostics and prevention. *Vet Res.* 41 (6): 61–101.
1065. Peralta, B., Biarnés, M., Ordycey, G., Porta, R., Martín, M., Mateu, E., & et al. (2009). Evidence of widespread infection of avian hepatitis E virus (avian HEV) in chickens from Spain. *Vet Microbiol.* 137(1–2): 31–36.
1066. Pereda, A.J., Greiser-Wilke, I., Schmitt, B., Rincon, M.A., Mogollon, J.D., Sabogal, Z.Y., & et al. (2005). Phylogenetic analysis of classical swine fever virus (CSFV) field isolates from outbreaks in South and Central America. *Virus Res.* 10(1–2): 111–118.
1067. Pereira, C.L., Baule, C., Costa, R., & Langa, A. (1989). Occurrence of caprine erthirris encephalitis in Mozambique. *Trop Anim Health Prod.* 21: 237–238.
1068. Perk, K. (1988). Ungulate lentiviruses: pathogenesis and relationship to AIDS. *Adv Vet Sci Comp Med.* 32: 97–127.
1069. Pernet, O., & Lee, B. (2012). Henipavirus receptor usage and tropism. *Curr Top Microbiol Immunol.* 359: 59–78. doi:10.1007/82\_2012\_222.
1070. Peterhans, E., Greenland, T., Badiola, J., Harkiss, J., Bertoni, G., Amorena, B., & et al. (2004). Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Vet Res.* 35(3): 257–274.
1071. Petersen, L.R., & Roehrig, J.T. (2001). West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 611–614.
1072. Peterson, K., Brinkof, J., Houwers, D., Colenbrander, B., & Gadella, B. (2008). Presence of pro-lentiviral DNA in male sexual organs and ejaculates of small ruminants. *Theriogenology.* 69: 433–442.
1073. Petz, L.N., Turell, M.J., Padilla, S., & et al. (2014). Development of conventional and real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays to detect Tembusu virus in Culex tarsalis mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg.* 91(4): 666–671. doi:10.4269/ajtmh.13-0218.
1074. Petursson, G., Andresdottir, V., Andresson, O.S., Georgsson, G., Palsson, P.A., Rafnar, B., & et al. (1992). Lentivirus diseases of sheep and goats: maedi visna and caprine arthritis encephalitis. In: Speedy AW (Ed), *Progress in sheep and goat research.* CAEB International, Oxford, 107–129.
1075. Persson, S., Jensen, T.H., Blomström, A.L., Appelberg, M.T., & Magnusson, U. (2015). Aleutian mink disease virus in free-ranging mink from Sweden. *PLOS ONE.* 10(3): e0122194. Bibcode: doi:10.1371/journal.pone.0122194.
1076. Pezzoni, G., Caminiti, A., Stercoli, L., Grazioli, S., Galletti, G., Santì, A., & et al. (2014). Comparison of three in-house ELISAs for the detection of hepatitis E virus infection in pigs under field conditions. *J Virol Methods.* 207: 95–103.
1077. Pfeffer, M., & Dobler, G. (2010). – Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. *Parasit. Vectors.* 3(1): 35.
1078. Phillpotts, R.J., O'Brien, L., Appleton, R.E., Carr, S. & Bennett, A. (2005). – Intranasal immunization with defective adenovirus serotype 5 expressing the Venezuelan equine encephalitis virus E2 glycoprotein protects against airborne challenge with virulent virus. *Vaccine.* 23 (13): 1615–1623.
1079. Pierard, V., Guiguen, A., Colin, L., & et al. (2010). DNA cytosine methylation in the bovine leukemia virus promoter is associated with latency in a lymphoma-derived B-cell line: potential involvement of direct inhibition of cAMP-responsive element (CRE)-binding protein/CRE modulator/activation transcription factor binding. *J Biol Chem.* 285(25): 19434–19449.
1080. Pinto, E., Wang, Q., Chen, N., Dubovi, E.J., Daniels, J.B., Millward, L.M., & et al. (2012). Discovery and genomic characterization of noroviruses from a gastroenteritis outbreak in domestic cats in the US. *PLoS One.* 7(2): e32739.
1081. Pisano, M.B., Oriá, G., Beskow, G., Aguilar, J., Königheim, B., Cacace, M.L., & et al. (2013). Venezuelan Equine Encephalitis Viruses (VEEV) in Argentina: Serological Evidence of Human Infection. *Plos Neglected Tropical Diseases.* 7.
1082. Pisano, M.B., Torres, C., Re, V.E., Fariás, A.A., Seco, M.P., Tenorio, A., & et al. (2014). Genetic and evolutionary characterization of Venezuelan equine encephalitis virus isolates from Argentina. *Infection Genetics and Evolution.* 26: 72–79.
1083. Pisoni, G., Bertoni, G., Manarolla, G., Vogt, H-R., Scaccabarozzi, L., Locatelli, C., & et al. (2010). Genetic analysis of small ruminant lentiviruses following lactogenic transmission. *Virology.* 407: 91–99.
1084. Planz, O., Rentsch, C., Batra, A., Batra, A., Winkler, T., Büttner, M., & et al. (1999). Pathogenesis of Borna disease virus: Granulocyte fractions of psychiatric patients harbor infectious virus in the absence of antiviral antibodies. *Journal of Virology.* 73(8): 6251–6256.
1085. Platonov, A.E., Shipulin, G.A., Shipulina, O.Y., Tyutyunnik, E.N., Frolochkina, T.I., Lanciotti, R.S., & et al. (2001). Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 128–132.

1086. Playford, E.G., McCall, B., Smith, G., Slinko, V., Allen, G., Smith, I., & et. al. (2010). Human Hendra virus encephalitis associated with equine outbreak Australia, 2008. *Emerging Infectious Diseases*. 16:219–16223. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
1087. Plyusnin, A., Vapalahti, O., & Ulfves, K. (1994). Sequences of wild Puumala virus genes show a correlation of genetic variation with geographic origin of the strains. *J. Gen. Virol.* 75: 405–409.
1088. Plyusnin, A., & Morzunov, S.P. (2001). Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol.* 256: 47–75.
1089. Plowright, W., Ferris, R.D., & Scott, G.R. (1960) Blue wildebeest and the aetiological agent of bovine malignant catarrhal fever. *Nature.* 188: 1167–1169.
1090. Plowright, W., Herriman, K.A., Jessett, D.M., & et. al. (1975). Immunisation of cattle against the herpesvirus of malignant catarrhal fever: failure of inactivated culture vaccines with adjuvant. *Res Vet Sci.* 19: 159–166.
1091. Plowright, W. (1990). Malignant catarrhal fever virus. In: Dinter Z, Morein B (eds) *Virus infections of ruminants*. Elsevier Science, New York, pp 123–150.
1092. Pogodina, V.V., Frolova, M.P., Malenko, G.V., Fokina, G.I., Koreshkova, G.V., Kiseleva, L.L., & et. al. (1983). Study on West Nile virus persistence in monkeys, *Arch.Virol.* 75: 71–86.
1093. Polack, B., Schwartz, I., Berthelemy, M., Belloc, C., Manet, G., Wuillaume, A., & et. al. (1996). Serologic evidence for bovine immunodeficiency virus infection in France. *Vet Microbiol.* 48(1–2): 165–173.
1094. Pol, E, Rossi, S., Mespède, A., Kuntz-Simon, G., & Le Potier, M.E. (2008). Two outbreaks of classical swine fever in wild boar in France. *Vet Rec.* 162 (25): 811–816.
1095. Pomirko, T.I. (1997). 'Poshest' skazu lysyc' ta i'i' ekologichni naslidky. Suchasni problemy biologii', veterinarynoi' medycyny, zooinzhenerii' ta tehnologij produktiv tvarynyctva. Lviv's'ka akademija veterinarynoi' medycyny im. S.Z. Gzhyc'kogo, 221–222.
1096. Pomirko, T.I., Gumennyj, B.M., Perig, Zh.M., Ostrovs'ka, L.L., Ivasyk, B.D., Korzh, B.A., & et. al. (2003). Protivopozootycheskye meropyratyja pry lejkoze krupnogo rogatogo skota v fermerskyh y lychnyh podsobnyh hozjajstvah. *Veterynarnaja gazeta.* 3: 4.
1097. Pomier, C., Alcaraz, M.T., Debacq, C., & et. al. (2008). Early and transient reverse transcription during primary deltaretroviral infection of sheep. *Retrovirology.* 5: 16.
1098. Portetelle, D., Limbach, K., Burny, A., Mammerickx, M., Desmetre, P, Riviere, M., & et. al. (1991). Recombinant vaccinia virus expression of the bovine leukaemia virus envelope gene and protection of immunized sheep against infection. *Vaccine.* 9: 194–200.
1099. Portetelle, D., Mammerick, M., & Burny, A. (1989). Use of two monoclonal antibodies in an ELISA test for the detection of antibodies to bovine leukaemia virus envelope protein gp51. *Journal of Virological Methods.* 23: 211–222.
1100. Porter, M.B., Long, M.T., Getman, L.M., Giguere, S., MacKay, R.J., Lester, G.D., & et. al. (2003). West Nile virus encephalomyelitis in horses: 46 cases (2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222: 1241–1247.
1101. Porter, D.D., Larsen, A.E., & Porter, H.G. (1969). The pathogenesis of Aleutian disease of mink. I. In vivo viral replication and the host antibody response to viral antigen. *J. Exp. Med.* 130(3): 575–593.
1102. Porter, D.D., Larsen, A.E., & Porter, H.G. (1973). The pathogenesis of Aleutian disease of mink. III. Immune complex arteritis. *Am. J. Pathol.* 71(2): 331–344.
1103. Postel, A., Hansmann, F., Baechlein, C., Fischer, N., Alawi, M., Grundhoff, A., & et. al. (2016). Presence of atypical porcine pestivirus (APPV) genomes in newborn piglets correlates with congenital tremor. *Sci Rep.* 13(6): 27735.
1104. Postel, A., Schmeiser, S., Zimmermann, B., & Becher, P. (2016). The European Classical Swine Fever Virus Database: Blueprint for a Pathogen-Specific Sequence Database with Integrated Sequence Analysis Tools. *Viruses.* 7–8(11).
1105. Prabhu, S.B., Gupta, P., Durgapal, H., Rath, S., Gupta, S.D., Acharya, S.K., & et. al. (2011). Study of cellular immune response against Hepatitis E virus (HEV). *J Viral Hepat.* 18(8): 587–594.
1106. Premkrishnan, G.N., Sood, R., Hemadri, D., & et. al. (2015). Cross-sectional study indicates nearly a quarter of sheep population in Karnataka state of India is infected with ovine herpesvirus 2. *Virusdisease.* 26(3): 180–188.
1107. Prodelalova, J. (2012). The survey of porcine teschoviruses, sapeloviruses and enteroviruses B infecting domestic pigs and wild boars in the Czech Republic between 2005 and 2011. *Infect Genet Evol.* 12: 1447–1451.
1108. Purcell, R.H., Nguyen, H., Shapiro, M., Engle, R.E., Govindarajan, S., Blackwelder, W.C., & et. al. (2003). Pre-clinical immunogenicity and efficacy trial of a recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine.* 21(19–20): 2607–2615.
1109. Pugh, D.G. (2002). *Sheep and goat medicine.* W. B. Saunders and Company, Philadelphia, pp 126, 239–240, 296, 388.
1110. Pusterla, N., Mapes, S., & Wilson, W.D. (2008). Diagnostic sensitivity of nasopharyngeal and nasal swabs for the molecular detection of EHV-1. *Vet Rec.* 162: 520–521.
1111. Pusterla, N., Mapes, S., & Wilson, W.D. (2008). Use of viral loads in blood and nasopharyngeal secretions for the diagnosis of EHV-1 infection in field cases. *Vet Rec.* 162: 728–729.
1112. Pusterla, N., Wilson, W.D., Mapes, S., & et. al. (2007). Diagnostic evaluation of real-time PCR in the detection of *Rhodococcus equi* in faeces and nasopharyngeal swabs from foals with pneumonia. *Vet Rec.* 161: 272–275.
1113. Quinn, P.J., Markey, B.K., Leonard, F.C., Hartigan, P., Fanning, S., & Fitzpatrick, E.S. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease, 2nd Edition.* Wiley-Blackwell, West Sussex, UK, pp 729–733.
1114. Quiroz, E., Aguilar, P.V., Cisneros, J., Tesh, R.B., & Weaver, S.C. (2009). Venezuelan equine encephalitis in Panama: fatal endemic disease and genetic diversity of etiologic viral strains. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 3:e472 doi: 10.1371/journal.pntd.0000472.
1115. Qu, J., Liu, H., & et. al. (2005). Current situation of research on caprine arthritis encephalitis. *Chin J Prev Med.* 27(5): 431–434.
1116. Rabies complete genome, NCBI Nucleotide Database. Retrieved 29 May 2013.

1117. Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K.W., & et. al. (2010). *Veterinary medicine: a textbook of diseases of cattle, sheep goat pigs and horses*, 10th edn. Saunders, Philadelphia, p 1245.
1118. Radostits, O., Gay, C., Hinchcliff, K., & Constable, P. (2007). Disease associated with viruses and chlamydia I. In: Elsevier, editor. *Veterinary Medicine*. 10th ed. Elsevier; 1209–1221.
1119. Rappocciolo, G., Birch, J., & Ellis, S.A. (2003). Down-regulation of MHC class I expression by equine herpesvirus-1. *J Gen Virol*. 84(2): 293–300.
1120. Rappole, J.H., & Hubalek, Z. (2003). Migratory birds and West Nile virus. *J Appl. Microbiol*. 94: 47–58.
1121. Rajendra Bhimma, Vellore K. Sairam. Luther Travis Hemorrhagic Fever With Renal Failure Syndrome Updated: Oct 04, 2018 Medscape. Drugs & Diseases. Pediatrics: General Medicine. (Chief Editor: Craig B Langman).
1122. Rasmussen, T.B., Reimann, I., Utenthal, A., Leifer, I., Depner, K., Schirmmeier, H., & et. al. (2010). Generation of recombinant pestiviruses using a full-genome amplification strategy. *Veterinary Microbiology*. 142: 13–17.
1123. Ratniner, M., Caporale, M., Golder, M., Franzoni, G., Allan, K., Nunes, S.F. & et. al. (2011). Identification and characterization of a novel non-structural protein of bluetongue virus. *PLoS Pathog* 7(12):e1002477.
1124. Ravazzolo, A., Nenci, C., Vogt, H., Waldvogel, A., et. al. (2006). Viral load, organ distribution, histopathological lesions, and cytokine mRNA expression in goats infected with a molecular clone of the caprine arthritis encephalitis virus. *Virology*. 350: 116–127.
1125. Rajendra Singh, Karam Pal Singh, Susan Cherian, Mani Saminathan, Sanjay Kapoor, G.B. Manjunatha Reddy & et. al. (2017). Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*. 37(1): 212–251, DOI: 10.1080/01652176.2017.1343516.
1126. Raj, V.S., Mou, H., Smits, S.L., & et. al. (2013). Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 495: 251–254.
1127. Reed, S.M., Saville, W.J., & Schneider, R.K. (2003). *Neurologic disease: current topics in-depth*. Paper presented at the 49<sup>th</sup> Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, New Orleans.
1128. Reddy, P.G., Sapp, W.J., & Heneine, W. (1993). Detection of caprine arthritis encephalitis virus by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 31: 3042–3043.
1129. Reddy, G.H. (2016). Epidemiology of bluetongue in India. *Transbound Emerg Dis*. 63(2): 151–164. doi:10.1111/tbed.12258.
1130. Reddy, Y.K., Manohar, B.M., Pandey, A.B., Reddy, Y.N., Prasad, G., & Chauhan, R.S. (2010). Development and evaluation of inactivated pentavalent adjuvanted vaccine for bluetongue. *Indian Vet J*. 87(5): 434–436.
1131. Reina, R., Mora, I., Glaria, I., Garcia, C., Solano, L., Lujan, J.J., & et. al. (2006). Molecular characterisation and phylogenetic study of maedi visna and caprine rthritis encephalitis viral sequences in sheep and goats from Spain. *Virus Res*. 121: 189–198.
1132. Reina, R., Grego, E., Bertolotti, L., de Meneghi, D., & Rosati, S. (2009). Genome analysis of small-ruminant lentivirus genotype E: a Caprine Lentivirus with Natural Deletion of the dUTase Subunit, vpr-Like Accessory Gene, and 70-Base-Pair Repeat of the U3 Region. *J Virol*. 83(2): 1152–1155.
1133. Reina, R., de Andre's, D., & Amorena, B. (2013). Immunization against small ruminant lentivirus. *Viruses*. 5: 1948–1963.
1134. Reyes, G.R., Purdy M.A., Kim, J.P., Luk, K.C., Young, L.M., Fry, K.E., & et. al. (1990). Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*. 247(4948): 1335–1339.
1135. Reynek, J., Kontka, J., & Prokenova, L. (1972). Stanovni hladiny seroveho Ig G jako diagnosticky test pro aleutskou chorobu norcu. *Vet. Med*. 17(6): 736–742.
1136. Reynes, J.M., Counor, D., Ong, S., Faure, C., Seng, V., Molia, S., & et. al. (2005). Nipah virus in Lyle is flying foxes, Cambodia. *Emerg Infect Dis*. 11: 1042–1047.
1137. Renson, P., Le Dimna, M., Gabriel, C., Levai, R., Blome, S., Kulcsar, G., & et. al. (2014). Cytokine and immunoglobulin isotype profiles during CP7\_E2alf vaccination against a challenge with the highly virulent Koslov strain of classical swine fever virus. *Res Vet Sci*. 96(2): 89–395.
1138. Reusken, C.B., Ababneh, M., Raj, V.S., & et. al. (2013). Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013. *Euro Surveill*. 18: 20662.
1139. Reusken, C.B., Schilp, C., Raj, V.S., & et. al. (2016). MERS-CoV infection of alpaca in a region where MERS-CoV is endemic. *Emerg Infect Dis*. 22: 1129–1131.
1140. Richt, J. A., Pfeuffer, I., Christ, M., Frese, K., Bechter, K., & Herzog, S. (1997). Borna disease virus infection in animals and humans. *Emerging Infectious Diseases*. 3(3): 343–352.
1141. Richt, J. A., & Rott, R. (2001). Borna disease virus: A mystery as an emerging zoonotic pathogen. *The Veterinary Journal*. 161(1): 24–40.
1142. Richt, J. A., Pfeuffer, I., Christ, M., Frese, K., Bechter, K., & Herzog, S. (1997). Borna disease virus infection in animals and humans. *Emerging Infectious Diseases*. 3(3): 343–352.
1143. Richt, J. A., & Rott, R. (2001). Borna disease virus: A mystery as an emerging zoonotic pathogen. *The Veterinary Journal*. 161(1): 24–40.
1144. Rift valley fever virus. URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?)
1145. Rift valley fever. Saudi Arabia: Yemen. *Wkly Epidemiol Rec*. 2000; 76(40): 321.
1146. Rift valley fever. URL: [www.cdc.gov/od/biosfty/bmb14/bmb14s74.htm](http://www.cdc.gov/od/biosfty/bmb14/bmb14s74.htm) (date of the application: 10.07.2015).
1147. Rift valley fever. URL: [www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/14/pages/rvf.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/14/pages/rvf.htm) (date of the application: 10.07.2015).
1148. Riley, S., Fraser, C., Donnelly, C.A., Ghani, A.C. & et. al. (2003). Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 300: 1961–1966.
1149. Rivas, F., Diaz, L.A., Cardenas, V.M., Daza, E., Bruzon, L., Alcalá, A., & et. al. (1997). Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. *Journal of Infectious Disease*. 175: 828–32.

1150. Rivers, T. M., & Scott, T. F. M. (1935). Meningitis in man caused by a filterable virus. *Science*. 109: 439–440. doi: 10.1126/science.81.2105.439-a.
1151. Robb, L.L., Hartman, D.A., Ric, e L., deMaria, J., Bergren, N.A., Borland, E.M., & et al. (2019 Feb 25). Continued Evidence of Decline in the Enzootic Activity of Western Equine Encephalitis Virus in Colorado. *J. Med. Entomol.* 56(2): 584–588. [PubMed].
1152. Rockx, B., Bossart, K.N., Feldmann, F., Geisbert, J.B., Hickey, A.C., Brining, D., & et al. (2010). A novel model of lethal *Hendra* virus infection in African green monkeys and the effectiveness of ribavirin treatment. *Journal of Virology* 84(9):831–849. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
1153. Rodríguez, S.M., Gutiérrez, G., Gillet, N., Trono, K., & Willems, L. (2014). A recombinant attenuated candidate vaccine that efficiently and persistently protects against bovine leukemia virus in herds. *Retrovirology*, 11, 010.
1154. Rogers, R.J., Douglas, I.C., Baldock, F.C., Glanville, R.J., Seppanen, K.T., Glesson, L.J., & et al. (1996). Investigation of a second focus of equine morbillivirus infection in coastal Queensland. *Australian Veterinary Journal*. 74:743–744. [PubMed] [Google Scholar].
1155. Rollinson, E.A., & White, G. (1983). Relative activities of acyclovir and BW759 against Aujeszky's disease and equine rhinopneumonitis viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 24(2): 221–226.
1156. Romero, C.H., Cruz, G.B., & Rowe, C.A. (1983). Transmission of bovine leukaemia virus in milk. *Trop Anim Health Prod.* 15(4): 215–218.
1157. Ronca, S.E., Dineley, K.T., & Paessler, S. (2016). Neurological Sequelae Resulting from Encephalitic Alphavirus Infection. *Front Microbiol.* 7: 959. [PMC free article] [PubMed].
1158. Rott, R., Herzog, S., Bechter, K., & Frese, K. (1991). Borna disease, a possible hazard for man? *Archives of Virology*. 118(3–4): 143–149.
1159. Rott, R., Herzog, S., Fleischer, B., Winokur, A., Amsterdam, J., Dyson, W., & Koprowski, H. (1985). Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders. *Science*. 228(4700): 755–756.
1160. Rossi, S., Pioz, M., Beard, E., Durand, B., Gibert, P., Gauthier, D., & et al. (2014). Bluetongue dynamics in French wildlife: exploring the driving forces. *Transbound Emerg Dis.* 61(6): 12–24.
1161. Rossi, S., Pol, F., Forot, B., Masse-Provin, N., Rigaux, S., Bronner, A., & et al. (2010). Preventive vaccination contributes to control classical swine fever in wild boar (*Sus scrofa* sp.). *Vet Microbiol.* 142(1–2): 99–107.
1162. Rossi, S., Staubach, C., Blome, S., Guberti, V., Thulke, H.H., Vos A., & et al. (2015). Controlling of CSFV in European wild boar using oral vaccination: a review. *Front Microbiol.* 6: 1141.
1163. Rossiter, P.B., Jessett, D.M., & Taylor, W.P. (1985). Microneutralisation systems for use with different strains of peste des petits ruminants virus and rinderpest virus. *Trop Anim Health Prod.* 17: 75–81.
1164. Rosewick, N., Momont, M., Durkin, K., & et al. (2013). Deep sequencing reveals abundant noncanonical retroviral microRNAs in B-cell leukemia/lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(6): 2306–2311.
1165. Rossiter, P.B. (1981). Antibodies to malignant catarrhal fever virus in sheep sera. *J Comp Pathol.* 91: 303–311.
1166. Rott, R., & H. Becht. (1995). Natural and experimental Borna disease in animals. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 190: 17–30.
1167. Round, M.C. (1968). The course of naturally acquired helminth infections of horses given regular anthelmintic treatment. *Res Vet Sci.* 9: 583.
1168. Rovid, A.H., Carpenter, S., Miller, L.D., Flaming, K.P., Long, M.J., Van der Maaten, M.J., & et al. (1996 Jul). An atypical T-cell lymphosarcoma in a calf with bovine immunodeficiency-like virus infection. *Vet Pathol.* 33(4): 457–459.
1169. Rowe, J.D., & East, N.E. (1997). Risk factors for transmission and methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 13: 33–53.
1170. Roychoudhury, P., Sarma, D.K., Rajkhowa, S., Muni, M., & Kuchipudi, S.V. (2014). Predominance of genotype 1.1 and emergence of genotype 2.2 classical swine fever viruses in northeastern region of India. *Transbound Emerg Dis.* 61(1): 69–77.
1171. Rubinek, T., Loya, S., Shaharabany, M., & et al. (1994). The catalytic properties of the reverse transcriptase of the lentivirus equine infectious anemia virus. *Eur J Biochem.* 219: 977–983.
1172. Ruggli, N., Tratschin, J.D., Schweizer, M., McCullough, K.C., Hofmann, M.A. & Summerfield A. (2003). Classical swine fever virus interferes with cellular antiviral defense: evidence for a novel function of N(pro). *J Virol.* 77(13): 7645–7654.
1173. Ruiz-Fons, F., Sanchez-Matamoros, A., Gortazar, C., & Sanchez-Vizcaino, J.M. (2014). The role of wild life in bluetongue virus maintenance in Europe: lessons learned after the natural infection in Spain. *Virus Res.* 182: 50–58.
1174. Rumenaf, E.T., Strauss, E.G., & Strauss, J.H. (1995). Aura virus is a New World representative of Sindbis-like viruses. *Virology*. 208 (2): 621–633.
1175. Rupprecht, C.E., Glickman, L.T., Spencer, P.A. & Wiktor, T.J. (1987). Epidemiology of rabies virus variants. Differentiation using monoclonal antibodies and discriminant analysis. *American Journal of Epidemiology.* 126: 298–309.
1176. Russel, J.D. (1962). Research and control of Aleutian disease. *Nat. Fur. News.* Vol. 34(8): 23 – 33.
1177. Rutjes, S.A., Lodder-Verschoor, E., Lodder, W.J., van der Giessen, J., & Reesink, H. (2010). Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *J Virol Methods.* 168(1–2): 197–206.
1178. Sabir, J.S., Lam, T.T., Ahmed, M.M. & et al. (2016). Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science.* 351: 81–84.
1179. Sabo, A. (1969). Persistence of orally administered virulent pseudorabies virus in the organism of non-immune and immunized pigs. *Acta Virol.* 13: 269–277.
1180. Sabo, A., Rajcani, J., & Blaskovic, D. (1969). Studies on the pathogenesis of Aujeszky's disease. III. The distribution of virulent virus in piglets after intranasal infection. *Acta Virol.* 13: 407–414.
1181. Sacramento, D., Bourhy, H., & Tordo, N. (1991). PCR technique as an alternative method for diagnosis and molecular epidemiology of rabies virus. *Molecular and Cellular Probes.* 5: 229–240.

1182. Saliki, J.T., House James A., Charles, A., Mebus, D., & Edward, J. (1994). Comparison of monoclonal antibodies-based sandwich ELISA and virus isolation for detection of PPR virus in goat's tissue and secretion. *J Clin Microbiol.* 32: 1349–1353.
1183. Salmon, H., Berri, M., Gerds, V., & Meurens, F. (2009). Humoral and cellular factors of maternal immunity in swine. *Dev Comp Immunol.* 33(3): 384–393.
1184. Samagh, B.S., & Kellar, J.A. (1982). Seroepidemiological survey of bovine leukaemia virus infection in Canadian cattle. Paper presented at: Fourth International Symposium on Bovine Leukosis; Luxembourg.
1185. Sanchez, A., Conteras, A., & et al. (2001). Relationship between infection with caprine arthritis encephalitis virus, intramammary bacterial infection and somatic cell counts in dairy goats. *Vet Rec.* 148: 711–714.
1186. Sanchez-Cordon, P.J., Pedrera, M., Risalde, M.A., Molina, V., Rodriguez-Sanchez, B., Nunez, A., & et al. (2013). Potential role of proinflammatory cytokines in the pathogenetic mechanisms of vascular lesions in goats naturally infected with bluetongue virus serotype 1. *Transbound Emerg Dis.* 60(3): 252–262.
1187. Sandvik, T., Crooke, H., Drew, T.W., Blome, S., Greiser-Wilke, I., Moennig, V., & et al. (2005). Classical swine fever in South Africa after 87 years' absence. *Vet Rec.* 157(9): 267.
1188. Sanna, M.P., Sanna, E., De Las Heras, M., Leoni, A., Nieddu, A.M., Pirino, S., & et al. (2001). Association of jaagsiekte sheep retrovirus with pulmonary carcinoma in Sardinian moufflon (*Ovis musimon*). *J Comp Pathol.* 125(2–3): 145–152.
1189. Santry, L.A., De Jong, J., Gold, A.C., Walsh, S.R., Menzies, P.I., & Wootton, S.K. (2013). Genetic characterization of small ruminant lentiviruses circulating in naturally infected sheep and goats in Ontario, Canada. *Virus Res.* 175(1): 30–44.
1190. Saravanan, P., Balamurugan, V., Sen, A., Sreenivasa, B.P., Singh, R.P., Bandyopadhyay SK, & et al. (2010). Long-term immune response of goats to a Vero cell adapted live attenuated homologous PPR vaccine. *Indian Vet J.* 87: 1–3.
1191. Saravanan, P., Sen, A., Balamurugan, V., Rajak, K.K., Bhanuprakash, V., Palaniswami, K.S., & et al. (2010). Comparative efficacy of peste des petits ruminants (PPR) vaccines. *Biologicals.* 38: 479–485.
1192. Savage, H.M., Ceianu, C., Nicolescu, G., Karabatsos, N., Lanciotti, R., Vladimirescu, A., & et al. (1999). Entomologic and avian investigations of an epidemic of West Nile fever in Romania in 1996, with serologic and molecular characterization of a virus isolate from mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61: 600–611.
1193. Savic, B., Milicevic, V., Bojkovic, J., Kureljusic, B., Ivetic, V., & Pavlovic, I. (2010). Detection rates of the swine torque teno viruses (TTVs), porcine circovirus type 2 (PCV2) and hepatitis E virus (HEV) in the livers of pigs with hepatitis. *Vet Res Commun.* 34(7): 641–648.
1194. Savini, G., MacLachlan, N.J., Sanchez-Vizcaino, J.M., & Zientara, S. (2008). Vaccines against bluetongue in Europe. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 31(2–3): 101–120.
1195. Sazzad, H.M., Hossain, M.J., Gurley, E.S., Ameen, K.M., Parveen, S., Islam, M.S., & et al. (2013). Nipah virus infection outbreak with nosocomial and corpse-to-human transmission, Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 19(2): 210–217. doi:10.3201/eid1902.120971.
1196. Schaller, P., Vogt, H.R., Strasser, M., Nettleton, P.E., Peterhans, E., & Zanoni, R. (2000). Seroprevalence of maedi-visna and border disease in Switzerland. *Schweizer Archives Tierheilkunde.* 142: 145–153.
1197. Schaefer, K.A., Oka, T., Hoet, A.E., Gebreyes, W.A., Molla, B.Z., Saif, L.J., & et al. (2013). Prevalence of porcine noroviruses, molecular characterization of emerging porcine sapoviruses from finisher swine in the United States, and unified classification scheme for sapoviruses. *J Clin Microbiol.* 51(7): 2344–2353.
1198. Schirmmeier, H., Depner, K., Strebelow, G., & Buettner, M. (1999). Border disease antibodies in German pig herds. In: Report of the Annual Meeting of National Swine Fever Laboratories, Ploufragan.
1199. Shin, J.H., Kang, Y.B., Kim, Y.J., & et al. (1993). *RDA J Agri Sci.* 35: 572–576.
1200. Schlafer, D.H., Mebus, C.A., & McVicar, J.W. (1984). African swine fever in neonatal pigs: passively acquired protection from colostrum or serum of recovered pigs. *American Journal of Veterinary Research.* 45: 1367–1372.
1201. Schmaljohn, C., & Dalrymple, J. (1983). Analysis of Hantaan virus RNA: evidence for a new genus of Bunyaviridae. *Virology.* 131: 482–491.
1202. Schmaljohn, C., Hasty, S., Harrison, S., & Dalrymple, J. (1983). Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of HFRS. *J. Infect. Dis.* 148: 1005–1012.
1203. Schmaljohn, C., & Hjelle, B. (1997). Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis.* 3(2): 95–104.
1204. Schmaljohn C., Jennings, G., Hay, J., & Dalrymple, J. (1986). Coding strategy of the S-genome segment of Hantaan virus. *Virology.* 155: 633–643.
1205. Schmaljohn, C., Schmaljohn, A., & Dalrymple, J. (1987). Hantaan virus M RNA: Coding strategy, nucleotide sequence, and gene order. *Virology.* 157: 31–39.
1206. Schmaljohn, C. (1990). Nucleotide sequence of the L genome segment of Hantaan virus. *Nucleic Acids Res.* 18: 6728.
1207. Schmidt, J. R., & Elmansoury, H.K. (1963). Natural and Experimental infection of Egyptian equines with West Nile virus. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 57: 415–427.
1208. Schmidt, P., Meyer, H., Hubert, P., & et al. (1994). In-situ hybridization for demonstration of equine herpesvirus type 1 DNA in paraffin wax-embedded tissues and its use in horses with disseminated necrotizing myeloencephalitis. *J Comp Pathol.* 110(3): 215–225.
1209. Schneider, P.T., Zhang, J., Ramirez, A., & et al. (2015). *J Swine Health Prod.* 23: 306–316.
1210. Schultheiss, P.C., Collins, J.K., Spraker, T.R., & et al. (2000). Epizootic malignant catarrhal fever in three bison herds: differences from cattle and association with ovine herpesvirus-2. *J Vet Diagn Invest.* 12: 497–502.
1211. Schultheiss, P.C., Collins, J.K., & Hotaling, S.F. (1997). Immunohistochemical demonstration of equine herpesvirus-1 antigen in neurons and astrocytes of horses with acute paralysis. *Vet Pathol.* 34(1): 52–54.
1212. Schwartz-Cornil, L., Mertens, P.P., Conteras, V., Hemati, B., Pascale, E., Breard, E., & et al. (2008). Bluetongue virus: virology, pathogenesis and immunity. *Vet Res* 39(5):46.
1213. Schwartz, I., & Levy, D. (1994). Pathobiology of bovine leukemia virus. *Vet Res.* 25(6): 521–536.



1214. Schweizer, M., Matzener, P., Pfaffen, G., Stalder, H., & Peterhans, E. (2006). «Self» and «Nonself» manipulation of interferon defense during persistent infection: bovine viral diarrhoea virus resists alpha/beta interferon without blocking antiviral activity against unrelated viruses replicating in its host cells. *Journal of Virology*, 80: 6926–6935.
1215. Scipioni, A., Bourgot, I., Mauroy, A., Ziant, D., Saegerman, C., Daube, G., & et al. (2008). Detection and quantification of human and bovine noroviruses by a TaqMan RT-PCR assay with a control for inhibition. *Mol Cell Probes*, 22(4):215–222.
1216. Scipioni, A., Mauroy, A., Vinje, J., & Thiry, E. (2008). Animal noroviruses. *Vet J*, 178(1): 32–45.
1217. Sellers, A.F., Lowe, J.E., Drost, C.J., & et al. (1982). Retropulsionpropulsion in equine large colon. *Am J Vet Res*, 43: 390.
1218. Sellon, D.C., Fuller, F.J., & McGuire, T.C. (1994). The immunopathogenesis of equine infectious anemia virus. *Virus Res*, 32: 111–138.
1219. Sellon, D.C., Russell, K.E., Monroe, V.L. & et al. (1999). Increased interleukin-6 activity in the serum of ponies acutely infected with equine infectious anaemia virus. *Res Vet Sci*, 66: 77–80.
1220. Sendow, I., Ratnawati, A., Taylor, T., Adjid, R.M., Saepulloh, M., & et al. (2013). Nipah virus in the fruit bat *Pteropus vampyrus* in Sumatera, Indonesia. *PLoS One*, 8(7):e69544. doi: 10.1371/journal.pone.0069544.
1221. Seto, W.H., Tsang, D., Yung, R.W., Ching, T.Y., & et al. (2003). Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*, 361: 1519–1520.
1222. Shah, C., Huder, J.B., Boni, J., Schonmann, M., Muhler, J., Lutz, H., & et al. (2004). Direct evidence for natural transmission of small ruminant lentiviruses of subtype A4 from goats to sheep and vice versa. *J Virol* 78(14): 7518–7522.
1223. Shao, Z.J., Zheng, Y.J., Zhang, J.X., Xiong, C.L., Lu, Y.H., Ma, W.T., & et al. (2008). An investigation on hepatitis E virus infection status among livestock in Xi'an area. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 29(2): 158–160.
1224. Shaila, M.S., Purushothaman, V., Bhavasar, D., Venugopal, K., & Venkatesan, R.A. (1989). Peste des petits ruminants in India. *Vet Rec*, 125: 602.
1225. Shaila, M.S., Shamaki, D., Forsyth, M.A., Drallo, A., Groatley, L., Kitching, R.P. & et al. (1996). Geographic distribution and epidemiology of peste des petits ruminants viruses. *Virus Res*, 43: 149–153.
1226. Sharp, J.M., Angus, K.W., Gray, E.W., & Scott, F.M. (1983). Rapid transmission of sheep pulmonary adenomatosis (jaagsiekte) in young lambs. *Brief report. Arch Virol*, 8(1–2): 89–95.
1227. Sharp, J.M., & DeMartini, J.C. (2003). Natural history of JSRV in sheep. *Curr Top Microbiol Immunol*, 275: 55–79.
1228. Sharp, J.M., & Herring, A.J. (1983). Sheep pulmonary adenomatosis: demonstration of protein which cross-reacts with the major core proteins of Mason-Pfizer monkey virus and mouse mammary tumour virus. *J Gen Virol*, 64(10): 2323–2327.
1229. Shaw, A.E., Monaghan, P., Alpar, H.O., Anthony, S., Darpel, K.E., Batten, C.A., & et al. (2007). Development and initial evaluation of a real-time RT-PCR assay to detect bluetongue virus genome segment 1. *J Virol Methods*, 145(2): 115–126.
1230. Shehata, M.M., Chu D.K., Goma, M.R., et al. (2016). Surveillance for coronaviruses in bats, Lebanon and Egypt, 2013–2015. *Emerg Infect Dis*, 22: 148–150.
1231. Scholbach, T., & Bode, L. (2008). Borna disease virus infection in young children. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 116(124): 83–88.
1232. Shen, D.T., Gorham, J.R., & McGuire, T.C. (1984). Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of equine infectious anemia antibody to purified P26 viral protein. *Am J Vet Res*, 45: 1542–1543.
1233. Shen, Q., Zhang, W., Yang, S., Yang, Z., Chen, Y., Cui, L., & et al. (2012). Recombinant porcine norovirus identified from piglet with diarrhea. *BMC Vet Res*, 8: 155.
1234. Shettigara, P.T., Samagh, B.S., & Lobinowich, E.M. (1989). Control of bovine leukemia virus infection in dairy herds by agar gel immunodiffusion test and segregation of reactors. *Can J Vet Res*, 53(1): 108–110.
1235. Shimshony, A. (2004). Bluetongue in Israel—a brief historical overview. *Vet Ital* 40(3): 116–118.
1236. Stewart ME, Roy P (2015) Structure-based identification of functional residues in the nucleoside-2'-O-methylase domain of Bluetongue virus VP4 capping enzyme. *FEBS Open Bio* 5: 138–146.
1237. Shi, P.Y. (2003). Genetic systems of West Nile virus and their potential applications. *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 4: 959–965.
1238. Sikkema, R.S., Farag, E.A.B., Himatt, S., & et al. (2017). Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in camel workers in Qatar during 2013–2014: A case-control study. *J Infect Dis*, 215: 1702–1705.
1239. Singha, H., Goyal, S.K., Malik, P., & et al. (2013). Development, evaluation, and laboratory validation of immunoassays for the diagnosis of equine infectious anemia (EIA) using recombinant protein produced from a synthetic p26 gene of EIA virus. *Indian J Virol*, 24: 349–356.
1240. Silva, P.F., Alfieri, A.F., Barry, A.F., de Arruda, L.R., Gardinali, N.R., van der Poel WH, & et al. (2015). High frequency of porcine norovirus infection in finisher units of Brazilian pig-production systems. *Trop Anim Health Prod*, 47(1): 237–241.
1241. Singh, K.V., & Bohl, E.H. (1972). *Can J Comp Med*, 36: 243–248.
1242. Singh, R.P., Saravanan, P., Sreenivasa, B.P., Singh, R.K., & Bandyopadhyay, S.K. (2004). Prevalence and distribution of peste des petits ruminants' virus infection in small ruminants in India. *Rev Sci Tech*, 23: 807–819.
1243. Singh, R.P., Sreenivasa, B.P., Dhar, P., & Bandyopadhyay, S.K. (2004). Development A sandwich-ELISA for the diagnosis of peste des petits ruminants (PPR) infection in small ruminants using anti-nucleocapsid protein monoclonal antibody. *Arch Virol*, 149: 2155–2170.
1244. Slonova, R.A., Tkachenko, E.A., Kushnarev, E.L., Dzagurova, T.K., & Astakova, T.I. (1992). Hantavirus isolation from birds. *Acta virol*, 36: 493.
1245. Slugyn, V.S. (1999). Aktual'nye problemy patologyy pushnykh zverey. Sostoyaniye, problemy y perspektivy razvitiya veterinarnoy nauky Rossyy: Sb. Mater. nauchnoy sessyy RASHN.–M., c.288–290.



1246. Slugyn, V.S. (1975). Aleutskaja bolezn' norok. M.: VNYITŲYSH, c. 64.
1247. Slugyn, V.S. (1998). Aleutskaja bolezn' norok: rasprostraneniye y perspektivy bor'by s nej. Krolykovodstvo y zverovodstvo. 4: 24–25.
1248. Slugyn, V.S. (1972). K voprosu o dyagnosticheskoj cennosti jedno-agglyutynacyonnogo testa pry aleutskoj boleznj norok. Mater. nauchn.-proyvn. konf. po profylaktyke zabolovanyj pushnyh zverez. Omsk, c. 20–24.
1249. Slugyn, V.S. (1986). Systema mer bor'by s aleutskoj boleznju. Krolykovodstvo y zverovodstvo. 3: 22–23.
1250. Slugyn, V.S. (1973). O pryzhyznennoj dyagnostyke aleutskoj boleznj norok. Krolykovodstvo y zverovodstvo. 2: 38–39.
1251. Smith, J.S. (1988). Monoclonal antibody studies of rabies in insectivorous bats of the United States. *Reviews of Infectious Diseases*. 10 (4): 637–643.
1252. Smith, J.S. (1995). Rabies virus. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 6th edn (R.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover and R.H. Tenen, eds). pp. 997–1003. Washington DC: ASM Press.
1253. Smith, J.S., Orciari, L.A., & Yager, P.A. (1995). Molecular epidemiology of rabies in the United States. *Seminars in Virology*. 6: 387–400.
1254. Smith, J.S., Fishbein, D.B., Rupprecht, C.E., & Clark, K. (1991). Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *New England Journal of Medicine*. 324: 205–211.
1255. Smith, D.B., Simmonds, P., Jameel, S., Emerson, S.U., Harrison, T.J., Meng, X.J., & et al. International Committee on Taxonomy of Viruses Heperviridae Study Group (2014) Consensus proposals for classification of the family Heperviridae. *J Gen Virol*. 95(10): 2223–2232.
1256. Smith, D.J., Iqbal, J., Puralaw, A., & et al. (1998). In vitro reactivation of latent equid herpesvirus-1 from CD5+/CD8+ leukocytes indirectly by IL-2 or chorionic gonadotropin. *J Gen Virol*. 79(12): 2997–3004.
1257. Smith, H.J. (1976). Strongyle infection in ponies. II. Reinfection of treated animals. *Can J Comp Med*. 40: 334.
1258. Smith, I.L., Halpin, K., Warrilow, D., & Smith, G.A. (2001). Development of a fluorogenic RT-PCR assay (TaqMan) for the detection of Hendra virus. *Journal of Virological Methods*. 9833–9840. [PubMed] [Google Scholar].
1259. Smith, K.C., Mumford, J.A., & Lakhani, K. (1996). A comparison of equid herpesvirus-1 (EHV-1) vascular lesions in the early versus late pregnant equine uterus. *J Comp Pathol*. 114(3): 231–247.
1260. Smith, K.C., Tearle, J.P., Boyle, M.S., & et al. (1993). Replication of equid herpesvirus-1 in the vaginal tunics of colts following local inoculation. *Res Vet Sci*. 54(2): 249–251.
1261. Smith, K.C., Whitwell, K.E., Blunden, A.S., & et al. (2004). Equine herpesvirus-1 abortion: atypical cases with lesions largely or wholly restricted to the placenta. *Equine Vet J*. 36(1): 79–82.
1262. Smith, M.C., & Cutlip, R. (1998). Effects of infection with caprine arthritis-encephalitis virus on milk production in goats. *J Am Vet Med Assoc*. 193: 63–67.
1263. Smith, M.C., & Sherman, D.M. (1994). *Goat Medicine*. 1st Edn. Lea and Febiger, Philadelphia. pp. 73–79, 135–138.
1264. Smith, M.C., & Sherman, D.M. (2009). *Goat medicine*, 2nd edn. Wiley and Blackwell, Ames, pp 96–106.
1265. Smithburn, K.C., Hughes, T.P., Burke, A.W., & Paul, J.H. (1940). A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am. J. Trop. Med.* 20: 471–492.
1266. Snider, T.G., Hoyt, P.G., Jenny, B.F., Coats, K.S., Luther, D.G., Storts, R.W., & et al. (1997). Natural and experimental bovine immunodeficiency virus infection in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 13: 151–176.
1267. Soma, T., Nakagomi, O., Nakagomi, T., & Mochizuki, M. (2015). Detection of Norovirus and Sapovirus from diarrhetic dogs and cats in Japan. *Microbiol Immunol*. 59(3): 123–128.
1268. Song, K., Kim, S., Choi, Y., & et al. (1995). Molecular phylogeny of Hantaan virus, the prototype virus of HFRS. 3rd Intern. Conf. on HFRS and Hantaviruses, Helsinki: 48.
1269. Sonoda, H., Abe, M., Sugimoto, T., Sato, Y., Bando, M., Fukui, E., & et al. (2004). Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *J Clin Microbiol*. 42(11): 5371–5374.
1270. Sood, R., Hemadri, D., & Bhatia, S. (2013). Sheep associated malignant catarrhal fever: an emerging disease of bovids in India. *Indian J Virol*. 24(3): 321–331.
1271. Sood, R., Khandia, R., Bhatia, S., & et al. (2014). Detection and molecular characterization of naturally transmitted sheep associated malignant catarrhal fever in cattle in India. *Trop Anim Health Prod*. 46(6): 1037–1043.
1272. Sood, R., Kumar, M., Bhatia, S., & et al. (2012). Transboundary diseases: ovine herpesvirus type 2 infection in captive bison in India. *Vet Rec*. 170: 654.
1273. Sood, R., & et al. (1998). Serosurvey for antibodies to malignant catarrhal fever-associated viruses in free-living and captive cervids in Germany. *J Wildl Dis*. 34(4): 777–782.
1274. Souza, M., Azevedo, M.S., Jung, K., Cheetham, S., & Saif, L.J. (2008). Pathogenesis and immune responses in gnotobiotic calves after infection with the genogroup IL-4-HS66 strain of human norovirus. *J Virol*. 82(4): 1777–1786.
1275. Sozzi, E., Barbieri, I., Lavazza, A., Lelli, D., Moreno, A., & et al. (2010). Molecular characterization and phylogenetic analysis of VP1 of porcine enteric picornaviruses isolates in Italy. *Transbound Emerg Dis*. 57: 434–442.
1276. Sprecher, D.J., Pelzer, K.D., & Lessard, P. (1991). Possible effect of altered management practices on seroprevalence of bovine leukemia virus in heifers of a dairy herd with history of high prevalence of infection. *J Am Vet Med Assoc*. 199(5): 584–588.
1277. Staeheli, P., Rinder, M., & Kaspers, B. (2010). Avian bornavirus associated with fatal disease in psittacine birds. *Journal of Virology*. 84(13): 6269–6275.
1278. Staeheli, P., Sauder, C., Hausmann, J., Ehrensperger, E., & Schwemmler, M. (2000). Epidemiology of Borna disease virus. *Journal of General Virology*. 81: 2123–2135.
1279. Staeheli, P., Rinder, M., & Kaspers, B. (2010). Avian bornavirus associated with fatal disease in psittacine birds. *Journal of Virology*. 84(13): 6269–6275.
1280. Staeheli, P., Sauder, C., Hausmann, J., Ehrensperger, E., & Schwemmler, M. (2000). Epidemiology of Borna disease virus. *Journal of General Virology*. 81: 2123–2135.

1281. Stadejek, T., Oleksiewicz, M.B., Potapchuk, D., & et. al. (2006). *J Gen Virol*. 87: 1835–1841.
1282. Starick, E., & Enke, K.H. (1995). Comparative studies of maedi-visna diagnosis: immunodiffusion test, enzyme immunoassay, immunoblot. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 108: 138–142.
1283. St Cyr Coats K. (1995 Mar 18). Dual infection with bovine immunodeficiency virus and bovine leukaemia virus in Mississippi dairy cattle. *Vet Rec*. 136(11):269–270.
1284. Steck, F., Wandeler, A., Bichsel, P., Capt, S. & Schneider, L. (1982). Oral immunization of foxes against rabies. A field study. *Zentralblatt für Veterinärmedizin – Reihe*. 29: 377–396.
1285. Steele, K.E., & Twenhafel, N.A. (2010). – Review paper: pathology of animal models of alphavirus encephalitis. *Vet. Pathol*. 47 (5): 790–805. doi:10.1177/0300985810372508.
1286. Steele, K.E., Reed, D.S., Glass, P.J., Hart, M.K., Ludwig, G.V., Pratt, W.D., & et. al. (2008). Alphavirus encephalitis. In *Medical aspects of biological warfare* (W. Reed, ed.). Department of the Army, Arlington, Virginia. 241–270.
1287. Steele, K.E., Linn, M.J., Schoepp, R.J., Komar, N., Geisbert, T.W., Manduca, R.M., & et. al. (2000). Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City, New York. *Vet. Pathol*. 37: 208–224.
1288. Steele, K.E., Reed, D.S., Glass, P.J., Hart, M.K., Ludwig, G.V., Pratt, W.D., & et. al. (2008). Alphavirus encephalitis. In *Medical aspects of biological warfare*. Department of the Army, Arlington, Virginia. 241–270.
1289. St-Louis, M.C., Abed, Y., & Archambault, D. (2005). The bovine immunodeficiency virus: cloning of a tat/rev cDNA encoding a novel Tat protein with enhanced transactivation activity. *Arch Virol*. 150: 1529–1547.
1290. Steinman, A., Banet, C., Sutton, G.A., Yadin, H., Hadar, S., & Brill, A. (2002). Clinical signs of West Nile virus encephalomyelitis in horses during the outbreak in Israel in 2000. *Vet. Rec*. 151: 47–49.
1291. Stein, C.D., Osteen, O.S., & Mott, L.O. (1944). Experimental transmission of equine infectious anemia by contact and body secretions and excretions. *Vet Med*. 39:46–52.
1292. Stewart, M., Hardy, A., Barry, G., Pinto, R.M., Caporale, M., Melzi, E., & et. al. (2015). Characterization of a second open reading frame in genome segment 10 of bluetongue virus. *Gen Virol*. 96(11): 3280–3293.
1293. Stitz, L., Krey, H., & Ludwig, H. (1980). Borna disease in rhesus monkeys as a model for uveo-cerebral symptoms. *Journal of Medical Virology*. 6(4): 333–340.
1294. Stone, S.S., & Hess, W.R. (1967). Antibody response to inactivated preparations of African swine fever virus in pigs. *Am. J. Vet. Res*. 28: 475–481.
1295. Strauss, J.H., & Strauss, E.G. (1994). The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. *Microbiol. Rev*. 58 (3): 491–562.
1296. Suarez, D.L., & Whetstone, C.A. (1998). PCR diagnosis of the bovine immunodeficiency-like virus. *Methods Mol Biol*. 92: 67–79.
1297. Suarez, D.L., Van Der Maaten, M.J., & Wood, C. (1993). Isolation and characterization of new wild type isolates of bovine lentivirus. *J Virol*. 67: 5051–5055.
1298. Suarez, D.L., Van der Maaten, M.J., & Whetstone, C.A. (1995). Improved early and long-term detection of bovine lentivirus by a nested polymerase chain reaction test in experimentally infected calves. *Am J Vet Res*. 56(5): 579–586.
1299. Sudarshan, M.K., Mahendra, B.J., Madhusudana, S.N., Ashwath Narayana, D.H., Rahman, A., Rao, N.S., & et. al. (2006). An epidemiological study of animal bites in India: results of a WHO sponsored national multi-centric rabies survey. *J Commun Dis*. 38(1): 32–39.
1300. Sudarshan, M.K., Mahendra, B.J., Madhusudana, S.N., Rahman, S.A., & Ashwathnarayana, D.H. (2006). An assessment of rabies free status of the Island of Andaman, Nicobar and Lakshadweep: results of the WHO sponsored national multicentric rabies survey. *Indian J Public Health*. 50(1):11–14.
1301. Sudeep, A.B. *Culex gelidus*: an emerging mosquito vector with potential to transmit multiple virus infections. *J Vector Borne Dis*. 51(4): 251–258.
1302. Sudia, W.D., Newhouse, V.F., Beadle, L.D., Miller, D.L., Johnston, JG Jr, Young R., & et. al. (1975). Epidemic Venezuelan equine encephalitis in North America in 1971: Vector studies. *American Journal of Epidemiology*. 101: 17–35.
1303. Sugieda, M., Nagaoka, H., Kakishima, Y., Ohshita, T., Nakamura, S., & Nakajima, S. (1998). Detection of Norwalk-like virus genes in the caecum contents of pigs. *Arch Virol*. 143(6):1215–1221.
1304. Suh, G.H., Lee, J.C., Lee, C.Y., & et. al. (2005). Establishment of a bovine leukemia virus-free dairy herd in Korea. *J Vet Sci*. 6 (3): 227–230.
1305. Sukthana, Y. (2006). Toxoplasmosis: beyond animals to humans. *Trends Parasitol*. 22: 137–142. doi: 10.1016/j.pt.2006.01.007.
1306. Sun, L., Li, Y., Zhang, Y., & et. al. (2014). Adaptation and attenuation of duck Tembusu virus strain Du/CH/LS/110128 following serial passage in chicken embryos. *Clin Vaccine Immuno*. 21(8): 1046–1053. doi:10.1128/CVI.00154–14.
1307. Sun, S., Chen, F., Cao, S., & et. al. (2014). Isolation and characterization of a subtype C avian metapneumovirus circulating in Muscovy ducks in China. *Vet Res*. 45: 74. doi:10.1186/s13567-014-0074-y.
1308. Sun, Z.F., Larsen, C.T., Huang, F.F., Billam, P., Pierson, F.W., Toth, T.E., & et. al. (2004). Generation and infectivity titration of an infectious stock of avian hepatitis E virus (HEV) in chickens and cross-species infection of turkeys with avian HEV. *J Clin Microbiol*. 42(6): 2658–2662.
1309. Susa, M., König, M., Saalmlüller, A., Reddehase, M.J., & Thiel, H.J. (1992). Pathogenesis of classical swine fever: B-lymphocyte deficiency caused by hog cholera virus. *J Virol*. 66(2): 1171–1175.
1310. Swayne, D.E., Suarez, D.L., & Sims, L.D. (2013). Influenza. In Swayne DE (ed) *Disease of poultry*. 13<sup>th</sup> edn. Wiley, New Jersey, pp 181–218.
1311. Takamatsu, H., Mellor, P.S., Mertens P.P., Kirkham, P.A., Burroughs, J.N., & Parkhouse, R.M. (2003). A possible overwintering mechanism for bluetongue virus in the absence of the insect vector. *J Gen Virol*. 84(1): 227–235.

1312. Takimoto, K., Taharaguchi, M., Morikawa, S., Ike, F., & Yamada, Y. K. (2008). Detection of the antibody to Lymphocytic Choriomeningitis virus in sera of laboratory rodents infected with viruses of laboratory and newly isolated strains by ELISA using purified recombinant nucleoprotein. *Exp. Anim.* 57: 357–365. doi: 10.1538/expanim.57.357.
1313. Tajima, S., Zhuang, W.Z., Kato, M.V., Okada, K., Ikawa, Y., & Aida, Y. (1998). Function and Conformation of Wild-Type p53 Protein Are Influenced by Mutations in Bovine Leukemia Virus-Induced B-Cell Lymphosarcoma. *Virology* 243: 235–246.
1314. Takamatsu, H.H., Denyer, M.S., Lacasta, A., Stirling, C.M., Argilague, J.M., Netherton, C.L., & et al. (2013). Cellular immunity in ASFV responses. *Virus Research*. 173: 110–121.
1315. Takano, T., Kusuhara, H., Kuroishi, A., Takashina, M., Doki, T., Nishinaka, T., & et al. (2015). Molecular characterization and pathogenicity of a genogroup GVI feline norovirus. *Vet Microbiol.* 178(3–4):201–207.
1316. Tam, A.W., Smith, M.M., Guerra, M.E., Huang, C.C., Bradley, D.W., Fry, K.E., & et al. (1991). Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 185(1):120–131.
1317. Tamin, A., Harcourt, B.H., Lo, M.K., Roth, J.A., Wolf, M.C., Lee, B., & et al. (2009). Development of a neutralization assay for Nipah virus using pseudotype particles. *J Virol Methods*. 160(1–2):1–6.
1318. Tamin, A., Harcourt, B.H., Lo, M.K., Roth, J.A., Wolf, M.C., Lee, B., & et al. (2009). Development of a neutralization assay for Nipah virus using pseudotype particles. *Journal of Virological Methods*. 1601–1606. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
1319. Tan, B.H., Nason, E., Staeuber, N., Jiang, W., Monastyrskaya, K., & Roy, P. (2001). RGD tripeptide of bluetongue virus VP7 protein is responsible for core attachment to Culicoides cells. *J Virol.* 75(8):3937–3947.
1320. Tan, C.H., Yap, E.H., Singh, M., Deubel, V., & Chan, Y.C. (1990). Passive protection studies in mice with monoclonal antibodies directed against the non-structural protein NS3 of dengue I virus. *J. Gen. Virol.* 71: 745–749.
1321. Tan, C.T., Goh, K.J., Wong, K.T., Sarji, S.A., Chua, K.B., Chew, N.K. & et al. (2002). Relapsed and late-onset Nipah encephalitis. *Annals of Neurology* 51703–51708. [PubMed] [Google Scholar].
1322. Tamimura, N., Imada, T., Kashiwazaki, Y., & Sharifah, S.H. (2006). Distribution of viral antigens and development of lesions in chicken embryos inoculated with Nipah virus. *J Comp Pathol.* 135:74–82.
1323. Tang, Y., Diao, Y., Yu, C., & et al. (2012). Rapid detection of Tembusu virus by reverse-transcription, loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Transbound Emerg Dis.* 59(3):208–213. doi:10.1111/j.1865-1682.2011.01257.
1324. Tang, Y., Diao, Y., Yu, C., & et al. (2013). Characterization of a Tembusu virus isolated from naturally infected house sparrows (*Passer domesticus*) in Northern China. *Transbound Emerg Dis.* 60(2):152–158. doi:10.1111/j.1865-1682.2012.01328.
1325. Tapscott, & Brian. (2015). Aleutian Disease in Mink. *Agdex*: 475/662. Ontario Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs. Retrieved 26 October 2018.
1326. Taylor, K.G., & Paessler, S. (2013). Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. *Veterinary Microbiology*. 167: 145–150.
1327. Taylor, R.M., Work, T.H., Hurlbut, H.S., & Rizk, F. (1956). A study of the ecology of West Nile virus in Egypt, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 5: 579–620.
1328. Taylor, W.P., Abusaidy, S., & Barret, T. (1990). The epidemiology of PPR in the sultanate of Oman. *Vet Micro.* 22:341–352.
1329. Tber-Adelhaq, A. (1996). West Nile fever in horses in Morocco. *Bull. OIE* 11, 867–869.
1330. Taylor, K.G., & Paessler, S. (2013). Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. *Vet. Microbiol.* 167 (1–2): 145150. doi:10.1016/j.vetmic.2013.07.012.
1331. Tearle, J.P., Smith, K.C., Boyle, M.S. & et al. (1996). Replication of equid herpesvirus-1 (EHV-1) in the testes and epididymides of ponies and venereal shedding of infectious virus. *J Comp Pathol.* 115(4):385–397.
1332. Taylor, K.G., & Paessler, S. (2013). Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. *Vet. Microbiol.* 167 (1–2): 145–150. doi:10.1016/j.vetmic.2013.07.012.
1333. Technical guide for the diagnosis, prevention and control of Rift valley fever in man and animals. WHO – EMRO Technical Publication N 8. Geneva, 1983.
1334. Technical guide for the diagnosis, prevention and control of Rift valley fever in man and animals. WHO – EMRO Technical Publication N 8. Geneva, 1983.
1335. Temmam, S., Davoust, B., Berenger, J.-M., Raoult, D., & Desnues, C. (2014). Viral metagenomics on animals as a tool for the detection of zoonoses prior to human infection? *International Journal of Molecular Sciences*, 15(6): 10377–10397.
1336. TenBroeck, C., & Merrill, M.H. (1933). A serological difference between Eastern and Western equine encephalomyelitis virus. *Proc. Soc. Experim. Biol. Med.* 31: 217–220.
1337. Terajima, M., Van Epps, H.L., Li, D., Leporati, A.M., Juhlin, S.E., Mustonen, J., & et al. (2002). Generation of recombinant vaccinia viruses expressing Puumala virus proteins and use in isolating cytotoxic T cells specific for Puumala virus. *Virus Res.* 84 (1–2): 67–77.
1338. Tesh, R.B., Arroyo, J., Travassos Da Rosa, A.P., Guzman, H., Xiao, S.Y., & Monath, T.P. (2002). Efficacy of killed virus vaccine, live attenuated chimeric virus vaccine, and passive immunization for prevention of West Nile virus encephalitis in hamster model. *Emerg. Infect. Dis.* 8: 1392–1397.
1339. Tesh, R.B., Travassos da Rosa, A.P., Guzman, H., Araujo, T.P., & Xiao, S.Y. (2002). Immunization with heterologous flaviviruses protective against fatal West Nile encephalitis. *Emerg. Infect. Dis.* 8: 245–251.
1340. Tizard, I., Ball, J., Stoica, G., & Payne, S. (2016). The pathogenesis of bornaviral diseases in mammals. *Animal Health Research Reviews.* 17(2): 92–109.
1341. Thawley, D.G., Wright, J.S., & Solorzano, R.F. (1980). Epidemiologic Monitoring Following an Episode of Pseudorabies Involving Swine, Sheep and Cattle. *Javma.* 176: 1001–1003.
1342. Thein, P. (1980). Herpesvirusinfection bei Mensch und Tier, ihre Problematik und Bekämpfung. *BMTW.* 93: 201–205.

1343. Thiry, D., Mauroy, A., Pavio, N., Purdy, M.A., Rose, N., Thiry, E., & et. al. (2015). Hepatitis E virus and related viruses in animals. *Transbound Emerg Dis*. doi:10.1111/tbed.12351.
1344. Thiry, E., Saegerman, C., Guyot, H., Kirten, P., Losson, B., Rollin, F., & et. al. (2006). Bluetongue in northern Europe. *Vet Rec*. 159(10):327.
1345. Tomohiro, I., Atsushi, Y., & Eiji, K. (2014). A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. *Vaccine*. 32: 1326–1337.
1346. Timoney, P.J., & McCollum, W.H. (1987). Equine viral Arteritis. *Can. Vet. J.* 28(11): 693–695.
1347. Toneva, V. (1971). Recherches comparatives entre le virus d'Aujeszky et le virus de l'herpes simplex par la methode de l'immuno-electroforese. *Bull. Off. Int. Epizoot.* 75: 350–362.
1348. Toplu, N., Oğuzoğlu, T.C., Epikmen, E.T., & Aydoğan, A. (2010). Neuropathologic study of border disease virus in naturally infected fetal and neonatal small ruminants and its association with apoptosis. *Veterinary Pathology*. 48: 576–583.
1349. Toplu, N., Oğuzoğlu, T.C., & Albayrak, H. (2012). Dual infection of fetal and neonatal small ruminants with border disease virus and peste des petits ruminant's virus (pprv): neuronal tropism of pprv as a novel finding. *Journal of Comparative Pathology*. 146: 289–297.
1350. Torres-Velez, F.J., Shieh, W.J., Rollin, P.E., & et. al. (2008). Histopathologic and immunohistochemical characterization of Nipah virus infection in the guinea pig. *Vet Pathol*. 45:576–585.
1351. Trainin, Z., Brenner, J., Meirum, R., & Ungar-Waron, H. (1996). Detrimental effect of bovine leukemia virus (BLV) on the immunological state of cattle. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 54: 293–302.
1352. Traub, E. (1936). An epidemic in a mouse colony due to the virus of acute lymphocytic choriomeningitis. *J. Exp. Med.* 63: 533–547. doi: 10.1084/jem.63.4.533
1353. Traub, E. (1936). The epidemiology of Lymphocytic Choriomeningitis in white mice. *J. Exp. Med.* 64: 183–200. doi: 10.1084/jem.64.2.183
1354. Traub, E. (1936). Persistence of Lymphocytic Choriomeningitis virus in immune animals and its relation to immunity. *J. Exp. Med.* 63: 847–861. doi: 10.1084/jem.63.6.847
1355. Trautwein, G. (1974). Experimentalle Untersuchungen uber die Aleutenkrankheit der (Aleutian disease) Nerze. *Arch. Exp. Vet. Med.* 18: 287–395.
1356. Thant, N., Saroch, N., Kanisak, O., Prachin, O., & Mongkol, T. (2011). Seroprevalence and risk factors associated with caprine arthritis encephalitis virus infection in goats in the western part of Thailand. *Thai J Vet Med*. 41: 353–360.
1357. Torres-Acosta, J.F., Gutierrez-Ruiz, E.J., Butler, V., Schmidt, A., Evans, J., & et. al. (2003). Serological survey of caprine arthritis-encephalitis virus in 83 goatherds in Yucatan, Mexico. *Small Rumin Res*. 49: 207–211.
1358. Trautwein, G., Drommer, W., & Seidler, D. (1972). Untersuchungen uber die Pathogenese der Aleutenkrankheit der Nerze. VI. Infectiositat von Zellfraktionen. *Zbl. Veterinarmed*. 19(2): 144–157.
1359. Trautwein, G., & Helmboldt, C.F. (1962). Aleutian disease of mink. 1. Experimental transmission of the disease. *Am. J. Vet. Res.* 23: 1280–1286.
1360. Traversa, D., Iorio, R., Klei, T.R. & et. al. (2007). New method for simultaneous species-specific identification of equine strongyles (nematoda, strongylida) by reverse line blot hybridization. *J Clin Microbiol*. 45: 2937.
1361. Triki, H., Murri, S., Le Guenno, B., Bahri, O., Hili, K., Sidhom, M., & et. al. (2001). West Nile viral meningo-encephalitis in Tunisia. *Med.Trop. (Madr)*. 61: 487–490.
1362. Trock, S.C., Meade, B.J., Glaser, A.L., Ostlund, E.N., Lanciotti, R.S., Cropp, B.C. & et. al. (2001). West Nile virus outbreak among horses in New York State, 1999 and 2000. *Emerg. Infect. Dis*. 7: 745–747.
1363. Trono, K.G., Perez-Filgueira, D.M., Duffy, S., Borca, M.V., & Carrillo, C. (2001). Seroprevalence of bovine leukemia virus in dairy cattle in Argentina: comparison of sensitivity and specificity of different detection methods. *Vet Microbiol*. 83(3): 235–248.
1364. Trono, K.G., Pérez-Filgueira, D.M., Duffy, S., Borca, M.V., & Carrillo, C. (2001). Seroprevalence of bovine leukemia virus in dairy cattle in Argentina: comparison of sensitivity and specificity of different detection methods. *Veterinary Microbiology*. 83: 235–248.
1365. Tsai, T.F., Popovici, F., Cernescu, C., Campbell, G.L., & Nedelcu, N.I. (1998). West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*. 352: 767–771.
1366. Tse, H., Lau, S.K., Chan, W.M., Choi, G.K., Woo, P.C., & Yuen, K.Y. (2012). Complete genome sequences of novel canine noroviruses in Hong Kong. *J Virol*. 86(17): 9531–9532.
1367. Turmelle, A.S., & Olival, K.J. (2009). Correlates of viral richness in bats (order Chiroptera). *Ecohealth*. 6522–6539. [PubMed] [Google Scholar].
1368. Turrell, M.J., O'Guinn, M., Dohm, D.J. & Jones, J.W. (2001). Vector competence of North American mosquitoes (Diptera: Culicidae) for West Nilevirus. *J. Med. Entomol*. 38: 130–134.
1369. Tweddle, N., & Mellor, P. (2002). Technical review – bluetongue: the virus, hosts and vectors.
1370. USDA. (1889). Hog Cholera: Its history, nature and treatment as determined by the inquiries and investigations of the Bureau of Animal Industry. Washington, Government Printing Office.
1371. USDA. (2008). Bovine Leukosis Virus (BLV) on U.S. Dairy Operations, 2007.
1372. Vaheri, A., Strandin, T., Hepojoki, J., Sironen, T., Henttonen, H., Makela, S., & et. al. (2013). Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Microbiology*. 11: 539–550.
1373. Vaidya, N.K., Wang, F.B., Zou, X., & et. al. (2012). Transmission dynamics of the recently identified BYD virus causing duck egg-drop syndrome. *PLoS One*. 7(4):e35161. doi:10.1371/journal.pone.0035161.
1374. Valle, H., & Carre, H. (1904). Sur la natur infectieuse de l'aneemie du cheval. *C R Acad Sci*. 139: 331–333.
1375. Van Aarle, P.A.M., Truijen, W.T., & Tielens, M.J.M. (1980). Aujeszky's Disease. Studies on the Possibility of Differentiating Between Contaminated Pig-Breeding Farms on which the Pigs have been Inoculated with Bartha Vaccine. *Tijdschr. Diergeneesk.* 103: 213–219.

1376. Vandeputte, J., Too, H.L., Ng, E.K., Chen, C., Chai, K.K. & Liao, G.A. (2001). Adsorption of colostral antibodies against classical swine fever, persistence of maternal antibodies, and effect on response to vaccination in baby pigs. *Am J Vet Res.* 62(11): 1805–1811.
1377. Vandeputte, J., & Pensaert, M. (1979). Virus excretion in cats with Aujeszky's Disease (Pseudorabies) and their role in virus spread to piglets. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift.* 48: 140–150.
1378. Vandeputte, J., & Pensaert, M. (1980). Use of the Skin Test for the Diagnosis of Aujeszky's Disease (AD) in the Swine. I.P.V.S. Congress, Proc. 6 th. – Copenhagen.
1379. Vandeputte, J., & Pensaert, M. (1980). Skin test as herd diagnosis for Aujeszky's disease (pseudorabies) in swine. *Vet. Q.* 2: 75–82.
1380. Van Der Maaten, M.J., Miller, J.M., & Schmerr, M.J. (1981). Effect of colostral antibody on bovine leukemia virus infection of neonatal calves. *Am J Vet Res.* 42(9): 1498–1500.
1381. Van der Maaten, M.J., Boothe, A.D., & Seger, C.L. (1972). Isolation of a virus from cattle with persistent lymphocytosis. *J Natl Cancer Inst.* 49: 1649–1657.
1382. Van der Molen, E.J., & Van Oirschot, J.T. (1981). Congenital persistent swine fever (hog cholera). II. Further pathomorphological observations with special emphasis on epithelial, vascular and nervous tissues. *Zentralbl Veterinarmed.* 28(3): 190–204.
1383. Van der Molen, E.J., & Van Oirschot, J.T. (1981). Congenital persistent swine fever (hog cholera). I. Pathomorphological lesions in lymphoid tissues, kidney and adrenal. *Zentralbl Veterinarmed.* 28(2): 89–101.
1384. Van den Pol, A. N. (2006). Viral infections in the developing and mature brain. *Trends Neurosci.* 29: 398–406. doi: 10.1016/j.tins.2006.06.002
1385. Van der Poel, W.H. (2014). Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Curr Opin Virol.* 4: 91–96
1386. Van der Poel, W.H., Pavo, N., Van der Goot, J., Van Es, M., Martin, M., & Engel, B. (2014). Development and validation of a genotype 3 recombinant protein-based immunoassay for hepatitis E virus serology in swine. *Braz J Med Biol Res.* 47(4): 334–339
1387. Van der Poel, W.H., Vinje, J., Van der Heide, R., Herrera, M.I., Vivo, A., & Koopmans, M.P. (2000). Norwalk-like calicivirus genes in farm animals. *Emerg Infect Dis.* 6(1): 36–41
1388. Van der Poel, W.H., Van der Heide, R., Verschoor, F., Gelderblom, H., Vinje J., & Koopmans, M.P. (2003). Epidemiology of Norwalk-like virus infections in cattle in The Netherlands. *Vet Microbiol.* 92(4): 297–309
1389. Van Devanter, D.R., Warren, P., Bennett, L., & et. al. (1996). Detection and analysis of diverse herpesviral species by consensus primer PCR. *J Clin Microbiol.* 34(7): 1666–1671.
1390. Van den Hurk, A.V., Ritchie, S.A. & Mackenzie, J.S. (2009). Ecology and geographical expansion of Japanese encephalitis virus. *Ann. Rev. Entomol.* pp. 17–35.
1391. Van Epps, H.L., Terajima, M., Mustonen, J., Arstila, T.P., Corey, E.A., Vaheri, A. & et. al. (2002). Long-lived memory T lymphocyte responses after hantavirus infection. *J Exp Med.* 196 (5): 579–588
1392. Van Maanen, C., Willink, D.L., Smeenk, L.A., & et. al. (2000). An equine herpesvirus 1 (EHV1) abortion storm at a riding school. *Vet Q.* 22(2): 83–87.
1393. Vannier, P. (1987). Le virus de la maladie d'Aujeszky's et les affections respiratoires du porc. *Res. Med. Vet.* 163(4): 407–417.
1394. Vannier, P., Plateau, E., & Tillon, J.P. (1981). Congenital tremor in pigs farrowed from sows given hog cholera virus during pregnancy. *Am J Vet Res.* 42(1): 135–137.
1395. Van Oirschot, J.T., & Terpstra, C. (1977). A congenital persistent swine fever infection 1. Clinical and virological observations. *Vet. Microbiol.* 2: 121–132.
1396. Van Oirschot, J.T. (1978). In vitro stimulation of pig lymphocytes after infection and vaccination with Aujeszky's disease virus. *Vet. Microbiol.* 3: 255–268.
1397. Van Oirschot, J.T., De Leeuw, P.W., & Tiessink, J.W.A. (1985). Vaccination confers protection against Aujeszky's disease in cattle. *Zentralblattfur Veterinarmedizin.* 32: 173–180.
1398. Van Oirschot, J.T., & Gielkens, A.L.J. (1984). In vivo and in vitro reactivation of latent pseudorabies virus in pigs born to vaccinated sows. *Am. J. Vet. Res.* 45: 567–571.
1399. Van Oirschot, J.T., & Gielkens, A.L.J. (1984). Some characteristics of four attenuated vaccine virus strains and a virulent strain of Aujeszky's disease virus. *Vet. Q.* 6: 225–229.
1400. Van Oirschot, J.T. & Gielkens, A.L.J. (1987). Vaccines against Aujeszky's disease: comparison of efficacy, DNA fingerprints and antibody response to glycoprotein I. *Vet. Q.* 9(1): 37–49.
1401. Van Oirschot, J.T. (1988). Induction of antibodies to glycoprotein I in pigs exposed to different doses of a mildly virulent strain of Aujeszky's disease virus. *Vet. Rec.* 122(25): 599–603.
1402. Van Oirschot, J.T., & Oei, H.L. (1989). Comparison of two ELISAs for detecting antibodies to glycoprotein 1 of Aujeszky's disease virus. *Vet. Rec.* 125(3): 63–64.
1403. Van Oirschot, J.T., Houwers, D.J., & Rziha H.J. (1987). A new perspective for the eradication of Aujeszky's disease. Abstract. World veterinary congr. Montreal. P.293.
1404. Vansickle, J. (1983). Early Pilot Project Reports Show: More PRV in Illinois than Expected, Iowa Has Less. *National Hog Farmer.* 28(9): 39–42.
1405. Vansickle, J. (1983). PRV Pioneer Disputes Disease «Facts». *National Hog Farmer.* 28(4): 76–84.
1406. Varga, J., Fodor, L., Rusvai, M., & et. al. (1997). Prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia of foals using two different inactivated vaccines. *Vet Microbiol.* 56 (3–4): 205–212.
1407. Vargas Terán, M., Calcagno Ferrat, N., & Lubroth, J. (2004). Situation of classical swine fever and the epidemiologic and ecologic aspects affecting its distribution in the American continent. *Ann NY Acad Sci.* 1026: 54–64.
1408. Vernau, W., Valli, VEO, Dukes, T.W., Jacobs, R.M., Shoukri, M., & Heeney, J.L. (1992). Classification of 1,198 Cases of Bovine Lymphoma Using the National Cancer Institute Working Formulation for Human Non-Hodgkin's Lymphomas. *Veterinary Pathology Online.* 29: 183–195.

1409. Veronesi, E., Darpel, K.E., Hamblin, C., Carpenter, S., Takamatsu, H.H., Anthony, S.J., & et al. (2010). Viraemia and clinical disease in Dorset Poll sheep following vaccination with live attenuated bluetongue virus vaccines serotypes 16 and 4. *Vaccine*. 28(5): 1397–1403.
1410. Vilcek, S., & Paton, D.J. (2000). A RT-PCR assay for the rapid recognition of Border disease virus. *Veterinary Research*. 31: 437–445.
1411. Vikoren, T., Li, H., Lillehaug, A., & et al. (2006). Malignant catarrhal fever in free-ranging cervids associated with OvHV-2 and CpHV-2 DNA. *J Wildl Dis*. 42: 797–807.
1412. Vilcarromero, S., Aguilar, P.V., Halsey, E.S., Laguna-Torres, V.A., Razuri, H., Perez, J., & et al. (2010). Venezuelan Equine Encephalitis and 2 Human Deaths, Peru. *Emerging Infectious Diseases*, 16, 553–556. *Vinje J* (2015). Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *J Clin Microbiol*. 53(2): 373–381
1413. Viral Diseases of Mink: Mink: Merck Veterinary Manual. [www.merckvetmanual.com](http://www.merckvetmanual.com). Archived from the original on 2016-12-02. Retrieved 2016-12-01.
1414. Virus taxonomy: The classify cation and nomenclature of viruses / eds M.H. V. van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al. San Diego, 2000.
1415. Vicente-Rubiano M, Martinez-Lopez B, Sanchez-Vizcaino F & et al. (2014). A new approach for rapidly assessing the risk of Aujeszky's Disease reintroduction into a disease-free Spanish territory by analysing the movement of live pigs and potential contacts with wild boar. *Transbound Emerg Dis*. 61: 350–361. doi:10.1111/tbed.12041.
1416. Viswanathan, R. (1957). A review of the literature on the epidemiology of infectious hepatitis. *Indian J Med Res*. 45: 145–155.
1417. Vitral, C.L., Pinto, M.A., Lewis-Ximenez, L.L., Khudyakov, Y.E., dos Santos, D.R., & Gaspar, A.M. (2005). Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 100(2): 117–122
1418. Vittor, A.Y., Armien, B., Gonzalez, P., Carrera, J.P., Dominguez, C., Valderrama, A., & et al. (2016). Epidemiology of Emergent Madariaga Encephalitis in a Region with Endemic Venezuelan Equine Encephalitis: Initial Host Studies and Human Cross-Sectional Study in Darien, Panama. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 10.
1419. Vlaycheva, I.A., & Chambers, T.J. (2002). Neuroblas-toma cell-adapted yellow fever 17D virus: characterization of a viral variant associated with persistent infection and decreased virus spread, *J Virol*. 76: 6172–6184.
1420. Vlasova, A., Grebennikova, T., Zaberezhny A., Greiser-Wilke, I., Floegel-Niesmann, G., Kurinnov, V., & et al. (2003). Molecular epidemiology of classical swine fever in the Russian Federation. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 50(8): 363–367.
1421. Voges, H. (2011). Reports from Industry Surveillance and Disease Control Programmes: New Zealand Dairy Enzootic Bovine Leukosis (EBL) Control Scheme SURVEILLANCE 38 37. Available from [http://www.sciquest.org.nz/elibrary/download/72863/New\\_Zealand\\_Dairy\\_Enzootic\\_Bovine\\_Leukosis\\_%28EBL%29\\_C.pdf](http://www.sciquest.org.nz/elibrary/download/72863/New_Zealand_Dairy_Enzootic_Bovine_Leukosis_%28EBL%29_C.pdf).
1422. Voigt, K., Krämer, U., Brüggemann, M., Dewar, P., Sharp, J.M., & Ganter, M. (2007). Eradication of ovine pulmonary adenocarcinoma by motherless rearing of lambs. *Vet Rec*. 161(4): 129–132.
1423. Voigt, K., Brüggemann, M., Huber, K., Dewar, P., Cousens, C., Hall, M., & et al. (2007). PCR examination of bronchoalveolar lavage samplings a useful tool in pre-clinical diagnosis of ovine pulmonary adenocarcinoma (Jaagsiekte). *Res Vet Sci*. 83(3): 419–427.
1424. Vodovozov, A. (2012). Pobezhdaya beshernstvo. *Populyarnaya mekhanika*. *Popular Mechanics*. 12(122): 56–58, 60.
1425. Wagstrom, E.A., Yoon, K.J., & Zimmerman, J.J. (2000). Immune components in porcine mammary secretions. *Viral Immunol*. 13(3): 383–397.
1426. Wagstrom, E.A., Chang, C.C., Yoon, K.J., & et al. (2001). *Am J Vet Res*. 62: 1876–1880.
1427. Wade-Evans, A.M., Mertens, P.P., & Bostock, C.J. (1990). Development of the polymerase chain reaction for the detection of bluetongue virus in tissue samples. *J Virol Methods*. 30(1): 15–24.
1428. Wacharapluesadee, S., Boongird, K., Wanghongsa, S., Ratanasetyuth, N., Supavonwong, P., Saengens, D., & et al. (2010). A longitudinal study of the prevalence of Nipah virus in *Pteropus lylei* bats in Thailand: evidence for seasonal preference in disease transmission. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 10(2): 183–190
1429. Wacharapluesadee, S., Lumleertdacha, B., Boongird, K., Wanghongsa, S., Chanhome, L., Rollin, P., & et al. (2005). Bat Nipah virus, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 11:1949–1951
1430. Walachowski, S., Dorenlor, V., Lefevre, J., Lunazzi, A., Eono, F., Merbah, T., & et al. (2014). Risk factors associated with the presence of hepatitis E virus in livers and seroprevalence in slaughter-age pigs: a retrospective study of 90 swine farms in France. *Epidemiol Infect*. 142(9): 1934–1944
1431. Waldvogel, A., Anderson, G., Phillips, D., & Osburn, B. (1992). Association of virulent and avirulent strains of bluetongue virus serotype 11 with premature births of late-term bovine fetuses. *J Comp Pathol*. 106(4): 333–340
1432. Wallace, M.J., Smith, D.W., Broom, A.K., Mackenzie, J.S., Hall, R.A., Shellam, G.R. & et al. (2003). Antibody-dependent enhancement of Murray Valley encephalitis virus virulence in mice. *J Gen Virol*. 84: 1723–1728.
1433. Walter, J., Balzer, H.J., Seeh, C., & et al. (2012). Venereal shedding of equid herpesvirus-1 (EHV-1) in naturally infected stallions. *J Vet Intern Med*. 26: 1500–1504.
1434. Walton, T.E., Jochim, M.M., Barber, T.L., & Thompson, L.H. (1989). – Cross-protective immunity between equine encephalomyelitis viruses in equids. *Am. J. Vet. Res*. 50(9): 1442–1446.
1435. Walton, T.E., & Grayson, M.A. (1988). Venezuelan equine encephalomyelitis In: Monath TP, editor. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. IV. Boca Raton, Florida: CRC Press; p. 203–231.
1436. Waltrip, R.W., Buchanan, R.W., Summerfelt, A., Breier, A., Carpenter, W.T. Jr., Bryant, N. L., & et al. (1995). Borna disease virus and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 56(1), 33–44.
1437. Wang, N., Shi, X., Jiang, L., & et al. (2013). Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Res*. 23: 986–993.
1438. Wander, J.G. (1970). Progresisve interstitial pneumonia in Kenya. *Vet Rec*. 86: 434–438.
1439. Wan, C., Huang, Y., Fu, G., & et al. (2012). Complete genome sequence of avian tembusu-related virus strain WR isolated from White Kaiya ducks in Fujian, China. *J Virol* 86(19): 109–112. doi:10.1128/JVI.01582-12.



1440. Wang, L.E, Michalski, W.P, Yu, M., Pritchard, L.L., Cramer, G.S., Shiell, B., & et. al. (1998). A novel P/V/C gene in a new member of the *Paramyxoviridae* family, which causes lethal infection in humans, horses and other animals. *Journal of Virology*. 72:1482–721490. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
1441. Wang, L.E, Yu, M., Hansson, E., Pritchard, L.L., Shiell, B., Michalski, W.P., & et. al. (2000). The exceptionally large genome of Hendra virus: support for creation of a new genus within the family Paramyxoviridae. *Journal of Virology*. 74:9972–749979. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
1442. Wang, Y., Yuan, X., Li, Y., & et. al. (2011). Rapid detection of newly isolated Tembusu-related Flavivirus by reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Virology* 438: 553. doi:10.1186/1743-422X-8-553.
1443. Wani, S.A., Samanta, I., Pandit, F., & et. al. (2006). Molecular epidemiology of ovine herpesvirus type 2 infection in Kashmir India. *Vet Rec*. 159: 587–590
1444. Wang, Y.C., Zhang, H.Y., Xia, N.S., Peng, G., Lan, H.Y., Zhuang, H., & et. al. (2002). Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol*. 67(4): 516–521.
1445. Wang, E., Petrakova, O., Adams, A.P., Aguilar, P.V., Kang, W., Paessler, S. & et. al. (2007). Sindbis/Eastern equine encephalitis vaccine candidates are highly attenuated and immunogenic in mice. *Vaccine*. 25(43): 7573–7581.
1446. Wang, Q.H., Han, M.G., Cheetham, S., Souza, M., Funk, J.A., & Saif, L.J. (2005). Porcine noroviruses related to human noroviruses. *Emerg Infect Dis*. 11(12): 1874–1881.
1447. Wang, Q.H., Souza, M., Funk, J.A., Zhang, W., & Saif, L.J. (2006). Prevalence of noroviruses and sapoviruses in swine of various ages determined by reverse transcription-PCR and microwell hybridization assays. *J Clin Microbiol*. 44(6): 2057–2062.
1448. Wang, Q.H., Costantini, V., & Saif, L.J. (2007). Porcine enteric caliciviruses: genetic and antigenic relatedness to human caliciviruses, diagnosis and epidemiology. *Vaccine*. 25(30): 5453–5466.
1449. Wardley, R.C., Norley, S.G., Wilkinson, P.J., & Williams, S. (1985). The role of antibody in protection against African swine fever virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 9(3): 201–212.
1450. Waseem, A., Pawaiya, R.S., Singh, R., Gupta, V.K., Rajukumar, K., Mir, M.S., & et. al. (2015). Seroprevalence of caprine arthritis encephalitis virus infection (CAEV) in Indian goats. *Indian J Vet Pathol*. 39(1): 15–11.
1451. Watson, W.A. (1986). Epidemiology and control of Aujeszky's disease in Great Britain. *Rev. Scient. Off. Intern. Epizoot.* 5(2): 363–378.
1452. Weaver, S.C., Salas, R., Rico-Hesse, R., Ludwig, G.V., Oberste, M.S., Boshell, J., & et. al. (1996). Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalomyelitis in South America. VEE Study Group. *Lancet*. 48(9025): 436–440. Epub 1996/08/17. S0140673696022751
1453. Weaver, S.C., Ferro, C., Barrera, R., Boshell, J., & Navarro, J.C. (2004). Venezuelan equine encephalitis. *Ann Rev Entomology*. 49: 141–174.
1454. Weaver, S.C., Pfeffer, M., Marriott, K., Kang, W., & Kinney, R.M. (1999). Genetic evidence for the origins of Venezuelan equine encephalitis virus subtype IAB outbreaks. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 60: 441–448.
1455. Weaver, S.C. (2001). Venezuelan equine encephalitis virus. In: Service MW (ed.). *Encyclopedia of arthropod-transmitted infections of man and domesticated animals*. CABI Publishing, Wallingford, UK. 539–548 pp.
1456. Weaver, S.C., Ferro, C., Barrera, R., Boshell, J., & Navarro, J.C. (2004). Venezuelan equine encephalitis. *Annual Review of Entomology*. 49: 141–174.
1457. Weaver, S.C., Kang, W., Shirako, Y., Rumenapf, T., Strauss, E.G., & Strauss, J.H. (1997). Recombinational history and molecular evolution of Western equine encephalomyelitis complex alphaviruses. *J. Virol*. 71(1): 613–623.
1458. Weissenböck, H., Nowotny, N., Caplazi, P., Kolodziejek, J., & Ehrensperger, F. (1998). Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *Clin. Microbiol*. 36: 2127–2130.
1459. Wijsmuller, J.M. (1980). De ziekte van Aujeszky: Ent-problematiek en entadvies. *Tijdschr. Diergeneeskunde*. 105(3): 108–110.
1460. Whitwell, K.E., Gower, S.M., & Smith, K.C. (1992). An immunoperoxidase method applied to the diagnosis of equine herpesvirus abortion, using conventional and rapid microwave techniques. *Equine Vet J*. 24(1): 10–12.
1461. WHO (World Health Organization). (1967). *Arboviruses and Human Disease*. World Health Organization Technical Report Series. WHO, Geneva, Switzerland.
1462. WHO. (2013). Expert consultation on rabies. Second report. WHO Tech. Rep. Ser., 982, p. 1–139.
1463. Weese, J.S., Baird, J.D., DeLay, J., Kenney, D.G., Staempfli, H.R., Viel, L., & et. al. (2003). West Nile virus encephalomyelitis in horses in Ontario: 28 cases. *Can. Vet. J*. 44: 469–473.
1464. Weinberger, M., Pitlik, S.D., Gandacu, D., Lang, R., Nassar, F., Ben David, D., & et. al. (2001). West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiologic aspects. *Emerg. Infect. Dis*. 7: 686–691.
1465. Weingartl, H.M., Berhane, Y., Caswell, J.L., Loomore, S., Audonnet, J.C., Roth, J.A., & et. al. (2006). Recombinant nipah virus vaccines protect pigs against challenge. *J Virol*. 80:7929–7938.
1466. Weiss, D., Carr, D., Kellachan, J., Tan, C., Phillips, M., Bresnitz, E., & et. al. (2001). Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg. Infect. Dis*. 7: 654–658.
1467. Wenzel, J.J., Preiss, J., Schemmerer, M., Huber, B., Plentz, A., & Jilg, W. (2011). Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern Germany and high sequence homology to human HEV isolates. *J Clin Virol*. 52(1): 50–54.
1468. *Weekly Epidemiological Record*. (2015). 18: 185–200.



1469. Weesendorp, E., Backer, J., Stegeman, A., & Loeffen, W. (2011). Transmission of classical swine fever virus depends on the clinical course of infection, which is associated with high and low levels of virus excretion. *Vet Microbiol.* 147(3–4): 262–273.
1470. Weesendorp, E., Stegeman, A., & Loeffen, W.L. (2008). Survival of classical swine fever virus at various temperatures in faeces and urine derived from experimentally infected pigs. *Vet Microbiol.* 132(3–4): 249–259.
1471. Weiland, F., Matheka, H.D., Coggins, L., & et. al. (1977). Electron microscopic studies on equine infectious anemia virus (EIAV). *Brief report. Arch Virol.* 55: 335–340.
1472. Wensman, J. J., Leuchovius, K. J., Yan, J., Berg, A. L., Bode, L., Ludwig, H., & et. al. (2016). Visualization of Borna disease virus protein interactions with host proteins using in situ proximity ligation assay. *British Journal of Virology.* 3(1): 11–23.
1473. Westaway, E.G., Mackenzie, J.M., Kenney, M.T., Jones, M.K., & Khromykh, A.A. (1997). Ultrastructure of Kunjin virus-infected cells: colocalization of NS1 and NS3 with double-stranded RNA, and of NS2B with NS3, in virus-induced membrane structures. *J. Virol.* 71: 6650–6661.
1474. Widagdo, W., Raj, V.S., Schipper, D., & et. al. (2016). Differential expression of the Middle East respiratory syndrome coronavirus receptor in the upper respiratory tracts of humans and dromedary camels. *J Virol.* 90: 4838–4842.
1475. Widdowson, M.A., Rockx, B., Schepp, R., Van der Poel, W.H., Vinje, J., van Duynhoven, Y.T. & et. al. (2005). Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands. *J Med Virol.* 76(1): 119–128
1476. Williams, A.J., O'Brien, L.M., Phillpotts, R.J. & Perkins, S.D. (2009). Improved efficacy of a gene-optimized adenovirus based vaccine for Venezuelan equine encephalitis virus. *Virol. J.* 6: 118.
1477. Williams, B. *Alutian Disease Virus.* Retrieved 7 April 2008.
1478. Willems, L., Kerkhofs, P., Dequiedt, F., & et. al. (1994). Attenuation of bovine leukemia virus by deletion of R3 and G4 open reading frames. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91(24): 11532–11536.
1479. Williams, T.P., Kasorndorkbua, C., Halbur, P.G., Haqshenas, G., Guenette, D.K., Toth, T.E., & et. al. (2011). Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol.* 39(9): 3040–3046.
1480. Williamson, M.M., & Torres-Velez, E.J. (2010). Henipavirus: a review of laboratory animal pathology. *Veterinary Pathology.* 47871–47880.
1481. Williamson, M.M., Hooper, P.T., Selleck, P.W., Gleeson, L.J., Daniels, P.W., & Westbury, H.P.K Murray. (1998). Transmission studies of Hendra virus (equine morbillivirus) in fruit bats, horses and cats. *Australian Veterinary Journal.* 76813–76818.
1482. Wilson, A.J., & Mellor, P.S. (2009). Bluetongue in Europe: past, present and future. / – *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 364(1530): 2669–2681.
1483. Wilsterman, S., Soboll-Hussey, G., Lunn, D.P., & et. al. (2011). Equineherpesvirus-1 infected peripheral blood mononuclear cell subpopulations during viremia. *Vet Microbiol.* 149: 40–47.
1484. Wilson, W.C., Hindson, B.J., O'Hearn, E.S., Hall, S., Tellgren-Roth, C., Torres, C., & et. al. A multiplex real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay for detection and differentiation of bluetongue virus and epizootic hemorrhagic disease virus serogroups. *J Vet Diagn Invest.* 21(6): 760–770.
1485. Wise, J. (2012). Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital. *BMJ.* 345:e6455.
1486. Wittmann, G. (1984). Problematik der Schutzimpfung gegen Aujeszkysche Krankheit *Tierarztl. Umsch.* 39: 169–174.
1487. Wittmann, G. (1984). Stand und Bekämpfung der Aujeszkyschen Krankheit in der Bundesrepublik Deutschland *Tierarztl. Praxis.* 12(2): 141–147.
1488. Wittmann, G. (1984). Epizootologie und Prophylaxe der Aujeszkyschere Krankheit (AK) in Ferkelerzeugerbetrieben *Tierarztl. Umschau.* 39(6): 469–474.
1489. Wittmann, G. (1984). Problematik der Schutzimpfung gegen Aujeszkysche Krankheit *Tierarztl. Umschau.* 39(3): 169–174.
1490. Wobus, C.E., Karst, S.M., Thackray, L.B., Chang, K.O., Sosnovtsev, S.V., Belliot, G., & et. al. Replication of Norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS Biol.* 2(12):e432.
1491. Wobus, C.E., Thackray, L.B., & Virgin, H.W. Murine norovirus: a model system to study norovirus biology and pathogenesis. *J Virol.* 80(11): 5104–5112.
1492. Wohlsein, P., Trautwein, G., Depner, K.R., Hübschle, O.J., & Liess, B. Pathomorphological and immunohistological findings in progeny of goats experimentally infected with pestiviruses. *Zentralblatt für Veterinärmedizin.* 39: 1–9.
1493. Wolfe, N.D., Kilbourn, A.M., Karesh, W.B., et. al. (2001). Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *Am J Trop Med Hyg.* 64(5–6): 310–316.
1494. Woma, T.Y., Kalla, D.J., Ekong, P.S., Ularanu, H.G., Chollom, S.C., Lamurde, I.I., & et. al. (2015). Serological evidence of camel exposure to peste des petits ruminant's virus (PPRV) in Nigeria. *Trop Anim Health Prod.* 47: 603–606.
1495. Wong, K.T., & Ong, K.C. (2011). Pathology of acute Henipavirus infection in humans and animals. *Pathol Res Int* 2011:ID567248. doi:10.4061/567248.
1496. Wong, K.T., Shieh, W.J., Kumar, S., Norain, K., Abdullah, W., Guarner, J., & et. al. (2002). Nipah virus infection: an emerging paramyxoviral zoonosis. *Am J Pathol.* 161: 215–228.
1497. Wong, K.T., Grosjean, I., Brisson, C., Blanquier, B., Fevre-Montagne, M., Bernard, A., & et. al. (2003). A golden hamster model for human acute Nipah virus infection. *Am J Pathol.* 163(5): 2127–2137.

1498. Wong, S.J., Boyle, R.H., Demarest, V.L., Woodmansee, A.N., Kramer, L.D., Li, H., & et. al. (2003). Immunoassay targeting non-structural protein 5 to differentiate West Nile virus infection from dengue and St. Louis encephalitis virus infections and from flavivirus vaccination. *J. Clin. Microbiol.* 41: 4217–4223.
1499. Woode, G.N., & Bridger, J.C. Isolation of small viruses resembling astroviruses and caliciviruses from acute enteritis of calves. *J Med Microbiol.* 11(4): 441–452.
1500. Wooley, J.G., Stimpert, E.D., Kessel, J.E., & Armstrong, C. Study of human sera antibodies capable of neutralizing the virus of Lymphocytic Choriomeningitis. *Public Health Rep.* 54: 938–944. doi: 10.2307/4582902.
1501. Woo, P.C., Huang, Y., Lau, S.K., & Yuen, K.Y. (2010). Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2: 1804–1820.
1502. Woo, P.C., Lau, S.K., Lam, C.S., et. al. (2012). Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 86: 3995–4008.
1503. Woo, P.C., Lau, S.K., Teng, J.L., Tsang, A.K., Joseph, M., Wong, E.Y., & et. al. New hepatitis E virus genotype in camels, the Middle East. *Emerg Infect Dis.* 20(6): 1044–1048.
1504. Work, T.H., Hurlbut, H.S., & Taylor, R.M. (1995). Indigenous wild birds of the Nile Delta as potential West Nile virus circulating reservoirs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 4: 872–888.
1505. World Health Organization Expert Consultation on Rabies. WHO Expert Consultation on Rabies First Report (2004). WHO Technical Report Series. 931: 1–121. Geneva: World Health Organization.
1506. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2018. [Accessed on: 29 December 2018]. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
1507. World Organization for Animal Health (OIE). Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals [online]. Paris: OIE; 2008. Ovine pulmonary adenomatosis. Available at: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2/07/10\\_OPA.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2/07/10_OPA.pdf). Accessed 5 Aug 2009.
1508. World Health Organization Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-Lebanon. 2017. [Accessed on: 05 July 2017]. Available at: <https://www.who.int/csr/don/04-july-2017-mers-lebanon/en/>
1509. Wosu, L.O. HA test for diagnosis of PPR disease in goats with samples from live animals. *J Small Anim Res.* 5: 169–172.
1510. Wright, A.I. Verminous arteritis as a cause of colic in the horse (1972). *Equine Vet J.* 4: 169.
1511. Wright, P.J., Cramer, G.S., & Eaton, B.T. (2004). RNA synthesis during infection by Hendra virus: an examination by quantitative real-time PCR of RNA accumulation, the effect of ribavirin and the attenuation of transcription. *Archives of Virology.* 150521–150532.
1512. Wright, I., Maartens, L., Gers, S., Gerdes, G., & Van Dijk, A. (30–31 Oct 2012). Serological and genetic characterization of new serotypes of BTV and EHDV isolated from a single Alpaca in South Africa. Paper presented at the annual conference of the South African association of veterinary technicians, Berg-en-dal, Kruger National Park.
1513. Wu, J., Si, F., Jiang, C., Li, T., & Jin, M. (2015). Molecular detection of hepatitis E virus in sheep from southern Xinjiang, China. *Virus Genes.* 50(3): 410–417.
1514. Wu, L., Liu, J., Chen, P., & et. al. (2014). The sequential tissue distribution of duck Tembusu virus in adult ducks. *Biomed Res.* 703930. doi:10.1155/2014/703930
1515. Wu, X., Li, L., Li, J., Liu, C., Wang, Q., Bao, J.Y., & et. al. (2016). Peste des Petits Ruminants Viruses Reemerging in China, 2013–2014.
1516. Wyatt, J. Rabies-Update on a global disease. *Pediatr Infect Dis J.* 26(4): 351–352.
1517. Xiao, S.Y., Guzman, H., Zhang, H., Travassosda Rosa, A.P., & Tesh, R.B. (2001). West Nile virus infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*): a model for West Nile encephalitis. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 714–721.
1518. Yadav, P.D., Raut, C.G., Shete, A.M., Mishra, A.C., Townner, J.S., Nichol, S.T., & et. al. Detection of Nipah virus RNA in fruit bat (*Pteropus giganteus*) from India. *Am J Trop Med Hyg.* 87(3): 576–578.
1519. Yan, L., Yan, P., Zhou, J., & et. al. Establishing a TaqMan-based real-time PCR assay for the rapid detection and quantification of the newly emerged duck Tembusu virus. *Virol J.* 8: 464. doi:10.1186/1743-422X-8-464.
1520. Yan, P., Zhao, Y., Zhang, X., & et. al. An infectious disease of ducks caused by a newly emerged Tembusu virus strain in mainland China. *Virology.* 417(1): 1–8. doi:10.1016/j.virol.2011.06.003.
1521. Yan, L., Peng, S., Yan, P., & et. al. Comparison of real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification and real-time reverse transcription polymerase chain reaction for duck Tembusu virus. *J Virol Methods.* 182(1–2): 50–55.
1522. Yang, Y., Shi, R., She, R., Mao, J., Zhao, Y., Du, E., & et. al. (2015). Fatal disease associated with Swine Hepatitis E virus and porcine circovirus 2 co-infection in four weaned pigs in China. *BMC Vet Res.* 11:77.
1523. Yesilbaş, K., Alpay, G., & Karakuzulu, H. (2011). A serologic survey of viral infections in captive ungulates in Turkish zoos. *J Zoo Wildl Med.* 42(1): 44–48.
1524. Yesilbaş, K. Seroprevalence of malignant catarrhal fever-related gammaherpesviruses in domestic ruminants in Turkey. *Trop Anim Health Prod.* 39(5): 363–368.
1525. Yilmaz, H., Turan, N., Altan, E., Bostan, K., Yilmaz, A., Helps, C.R., & et. al. (2011). First report on the phylogeny of bovine norovirus in Turkey. *Arch Virol.* 156(1): 143–147.
1526. Yin, H.Q., Zhang, H., Shi, L.J., Yang, S., Zhang, G.P., Wang, S.Q., & et. al. (2010). Detection and quantitation of bluetongue virus serotypes by a TaqMan probe-based real-time RT-PCR and differentiation from epizootic hemorrhagic disease virus. *J Virol Methods.* 168(1–2): 237–241.

1527. Yin, X., Lv, R., Chen, X., & et. al. (2013). Detection of specific antibodies against tembusu virus in ducks by use of an E protein-based enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 51(7): 2400–2402. doi:10.1128/JCM.00361–13.
1528. Yob, J.M., Field, H., Rashdi, A.M., Morrissy, C., Van der Heide, B., Rota, P., & et. al. (2001). Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in Peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 7: 439–441.
1529. Yoo, D., & Giulivi, A. Xenotransplantation and the potential risk of xenogeneic transmission of porcine viruses. *Can J Vet Res.* 64(4): 193–203.
1530. Yousaf, M.Z., Qasim, M., Zia, S., Khan, M.U., Ashfaq, U.A., & Khan, S. (2012). Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. *Virol J.* 9:50.
1531. Yu, K., Sheng, Z.Z., Huang, B., & et. al. (2013). Structural, antigenic, and evolutionary characterizations of the envelope protein of newly emerging Duck Tembusu Virus. *PLoS One.* 8(8):e71319. doi:10.1371/journal.pone.0071319.
1532. Yu, M., Hansson, E., Shiell, B., Michalski, W.P., Eaton, B.T., & Wang, L.F. (1998). Sequence analysis of the Hendra virus nucleoprotein gene: comparison with other members of the subfamily *Paramyxovirinae*. *Journal of General Virology.* 79:1775–791780.
1533. Yun, T., Ni, Z., Hua, J., & et. al. Development of a one-step real-time RT-PCR assay using a minor-groove-binding probe for the detection of duck Tembusu virus. *J Virol Methods.* 181(2): 148–154. doi:10.1016/j.jviromet.2012.01.019.
1534. Yun, T., Ye, W., Ni, Z., & et. al. Identification and molecular characterization of a novel flavivirus isolated from Pekin ducklings in China. *Vet Microbiol.* 157(3–4): 311–319. doi:10.1016/j.vetmic.2012.01.013.
1535. Zacks, M.A. (2010). Encephalitic alphaviruses. *Veterinary Microbiology.* 140: 281–286. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.08.023.
1536. Zahur, A.B., Irshad, H., Ullah, A., Afzal, M., Latif, A., Ullah, R.W., & et. al. Peste des petits ruminants vaccine (Nigerian strain 75/1) confers protection for at least 3 years in sheep and goats. *JBM.* 2: 27–23
1537. Zaliunaitė, V., Steibliene, V., Bode, L., Podlipskyte, A., Bunevicius, R., & Ludwig, H. Primary psychosis and Borna disease virus infection in Lithuania: A case control study. *BMC Psychiatry.* 16(1): 369–377.
1538. Zarnke, R.L., Li, H., & Crawford, T.B. (2002). Serum antibody prevalence of malignant catarrhal fever viruses in seven wildlife species from Alaska. *J Wildl Dis.* 38(3): 500–504.
1539. Zanin M.P., Webster, J.L., & Martin, S.L. (2003). Wesseningh Japanese encephalitis vaccines: moving away from mouse brain. *Expert. Rev. Vaccines.* 2 pp. 407–416.
1540. Zeng, T., Xie, Z., Xie, L., & et. al. (2015). Identification and whole-genome sequence analysis of Tembusu Virus GX2013G, isolated from a Cherry Valley Duckling in Southern China. *Genome Announc* 3(1) pii: e00007–e00015. doi:10.1128/genomeA.00007-15
1541. Zou, Z., Liu, Z., & Jin, M. (2014). Efficient strategy to generate a vectored duck enteritis virus-delivering envelope of duck Tembusu virus. *Viruses.* 6(6): 2428–2443. doi:10.3390/v6062428
1542. Zimmerman, J.J. Encephalomyocarditis. In GW Beran, JH Steele, eds. *Handbook of Zoonoses*, 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., pp. 423–436
1543. Zhang, L., Xu, M.-M., Zeng, L., Liu, S., Liu, X., & et. al. (2014). Evidence for Borna disease virus infection in neuropsychiatric patients in three western China provinces. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 33(4): 621–627.
1544. Zhang, R., Hryc, C.F., Cong, Y., Liu, X., Jakana, J., Gorchakov, R., & et. al. (2011). E cryo-EM structure of an enveloped alphavirus Venezuelan equine encephalitis virus. *EMBO J.* 30 (18): 3854–3863. doi:10.1038/emboj.2011.261.
1545. Zhang, S., Wood, C., Xue, W., Krunkenberg, S.M., & Minocha, H.C. (1997). Immune suppression in calves with bovine immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 4: 232–235
1546. Zhang, S., Troyer, D.L., Kapil, S., Zheng, L., Kennedy, G., Weiss, M., & et. al. (1997). Detection of proviral DNA of bovine immunodeficiency virus in bovine tissues by polymerase chain reaction (PCR) and PCR *in situ* hybridization. *Virology.* 236: 249–257
1547. Zhang, Y., Li, X., Chen, H., & et. al. Evidence of possible vertical transmission of Tembusu virus in ducks. *Vet Microbiol.* 179(3–4): 149–154. doi:10.1016/j.vetmic.2015.06.004
1548. Zhang, Z., & Shen, L. (2016). Evolutionary dynamics of MERS-CoV: potential recombination, positive selection and transmission. *Sci Rep.* 6: 25049.
1549. Zhao, C., Ma, Z., Harrison, T.J., Feng, R., Zhang, C., Qiao, Z., & et. al. (2009). A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J Med Virol.* 81(8): 1371–1379
1550. Zhao, Q., Sun, Y., Zhao, J., Hu, S., Zhao, F., Chen, F., & et. al. (2013). Development and application of an indirect ELISA for detection of antibodies against avian hepatitis E virus. *J Virol Methods.* 187(1): 32–36.
1551. Zharov, A.V. (1968). Aleutskaya bolezn' (virusnyy plazmotsitoz) norok. Itogi nauki. Veterinariya, – M. VINITI, c. 37.
1552. Zheng, D.P., Ando, T., Fankhauser, R.L., Beard, R.S., Glass, R.I., & Monroe, S.K. (2006). Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology.* 346(2): 312–323
1553. Zheng, L., Swanson, M., Liao, J., Wood, C., Kapil, S., & et. al. (2000). Cloning of the bovine immunodeficiency virus *gag* gene and development at a recombinant protein based Enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 7: 557–562.
1554. Zhou, X., Ramachandran, S., Mann, M., & Popkin, D. (2012). Role of Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) in understanding viral immunology: past, present and future. *Viruses.* 4: 2650. doi: 10.3390/v4112650.

1555. Zhu, K., Huang, J., Jia, R., & et. al. (2015). Identification and molecular characterization of a novel duck Tembusu virus isolate from Southwest China. *Arch Virol.* 160(11): 2781–2790. doi:10.1007/s00705-015-2513-0
1556. Zhu, W., Chen, J., Wei, C., & et. al. (2012). Complete genome sequence of duck Tembusu virus, isolated from Muscovy ducks in southern China. *J Virol.* 86(23): 13119. doi:10.1128/JVI.02361-12
1557. Zhu, F.C., Zhang, J., Zhang, X.F., Zhou, C., Wang, Z.Z., Huang, S.J., & et. al. (2010). Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 376(9744): 895–902.
1558. Zhuang, W. Point mutation of p53 tumor suppressor gene in bovine leukemia virus-induced lymphosarcoma. *Leukemia*, 11 Suppl. 3: 344–346.
1559. Zientara, S., Breard, E., & Sailleau, C. (2006). Bluetongue: characterization of virus types by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Dev Biol (Basel).* 126: 187–196; discussion 326–327.
1560. Zientara, S., Sailleau, C., Viarouge, C., Hoper, D., Beer, M., Jenckel, M., & et. al. (2014). Novel bluetongue virus in goats, Corsica, France, 2014. *Emerg Infect Dis.* 20(12): 2123–2125.
1561. Zimmerman, J., Yoon, K.J., Wills, R.W., & et. al. (1997). *Vet Microbiol.* 55: 187–196.
1562. Zwahlen, M., Aeschbacher, M., Balcer, T.H., & et. al. (1983). Lentivirusinfektionen bei Ziegen mit Carpititis und intertieller Mastitis. *Schweiz Arch Tierheil.* 125: 281–299.
1563. Zwick, W. Bomasche Krankheit und Enzephalomyelitis der Tiere. In *Handbuch der Vimskrankheiten*, Vol. 2 (E. Gildenmeister, E. Haagen & O. Waldmann, eds). Fischer-Verlag, Jena. 254–354.
1564. Zwick, W., & Witte, J. (1932). Zur Frage der Schutzimpfung und der Inkubationsfrist bei der Bomaschen Krankheit. *Arch. Tierhdkd.* 64: 116–124.
1565. Zuev, V.A. (1988). Medlennye virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. M.: Meditsina. c. 256.
1566. Zuev, V.A. (1979). Laboratornaya diagnostika latentnykh, khronicheskikh i medlennykh virusnykh infektsiy. M.: Meditsina, c. 184.
1567. Zumla, A., Rustomjee, R., Ntoumi, E., & et. al. (2015). Middle East respiratory syndrome – need for increased vigilance and watchful surveillance for MERS-CoV in Sub-Saharan Africa. *Int J Infect Dis.* 37: 77–79.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	3
ЕВОЛЮЦІЙНІ МЕХАНІЗМИ «САМОЗБЕРЕЖЕННЯ» У ВІРУСІВ .....	10
АДЕНОМАТОЗ ОВЕЦЬ .....	20
АЛЕУТСЬКА ХВОРОБА НОРОК .....	26
АРТРИТ-ЕНЦЕФАЛІТ КІЗ .....	43
АФРИКАНСЬКА ЧУМА СВИНЕЙ .....	50
БЛИЗЬКОСХІДНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ .....	76
ВЕНЕСУЕЛЬСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ КОНЕЙ .....	84
ВІРУСНИЙ АРТЕРІІТ КОНЕЙ .....	93
ВІСНА-МАЕДІ .....	100
ГАРЯЧКА ДОЛИНИ РІФТ .....	105
ГАРЯЧКА ЗАХІДНОГО НІЛУ .....	115
ГЕПАТИТ Е .....	127
ЗАХІДНИЙ АМЕРИКАНСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ КОНЕЙ .....	133
ЗЛОЯКІСНА КАТАРАЛЬНА ГАРЯЧКА .....	139
ІМУНОДЕФІЦИТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ .....	152
ІНФЕКЦІЙНА АНЕМІЯ КОНЕЙ .....	156
КАТАРАЛЬНА ГАРЯЧКА ОВЕЦЬ .....	176
КЛАСИЧНА ЧУМА СВИНЕЙ .....	206
ЛЕЙКОЗ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ .....	226
ЛІМФОЦИТАРНИЙ ХОРИОМЕНІНГІТ .....	245
НОРОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ .....	256
ПРИКОРДОННА ХВОРОБА ОВЕЦЬ .....	263
РИНОПНЕВМОНІЯ КОНЕЙ .....	268
РЕПРОДУКТИВНО-РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ СВИНЕЙ .....	286
СКАЗ .....	299
СХІДНИЙ АМЕРИКАНСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ КОНЕЙ .....	327
ТЕМБУСУ-ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ КАЧОК .....	334
ТЯЖКИЙ ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ .....	339
ХАНТАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ .....	343
ХВОРОБА АУЄСКІ .....	353
ХВОРОБА БОРНА .....	387
ХВОРОБА НІПА .....	398
ХВОРОБА ТЕШЕНА (ІНФЕКЦІЙНИЙ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ СВИНЕЙ) .....	406
ХВОРОБА ХЕНДРА .....	421
ЧУМА ДРІБНИХ ЖУЙНИХ .....	428
ЯПОНСЬКИЙ ЕНЦЕФАЛІТ КОНЕЙ .....	443
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....	457

*Наукове видання*

## **ПОВІЛЬНІ ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ТВАРИН**

**Корнієнко** Леонід Євгенович  
**Меженська** Наталія Анатоліївна  
**Мороз** Олександр Анатолійович  
**Галатюк** Олександр Євстафійович  
**Царенко** Тарас Михайлович  
**Коваленко** Вячеслав Леонідович  
**Кухтин** Микола Дмитрович  
**Карпуленко** Максим Сергійович  
**Меженський** Андрій Олександрович  
**Гаркавенко** Тетяна Олександрівна

Редактор: В. І. Мельник  
Технічний редактор – Ю. А. Чабаненко  
Комп'ютерна верстка – А. М. Зоря

Підписано до друку 16.03.2020  
Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Ум. друк. арк. 15,87  
Зам. 160320/1. Тираж 1000

Видавець: Чабаненко Ю. А.  
Свідоцтво про внесення  
до Державного реєстру видавців  
серія ДК № 1898 від 11. 08. 2004 р.  
Україна, м. Черкаси, вул. О. Дашковича, 39  
Тел: 0472/56-46-66, 093/788-99-99  
E-mail: office@2upost.com

Друк ФОП Чабаненко Ю. А.  
Україна, м. Черкаси, вул. О. Дашковича, 39  
Тел: 0472/56-46-66, 093/788-99-99  
E-mail: office@2upost.com