

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

ВІРУСНІ ХВОРОБИ ТВАРИН З ВЕЗИКУЛЯРНИМ СИНДРОМОМ



**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, О.А. Мороз, О.М. Чечет, А.В. Пискун,
Т.М. Царенко, В.Л. Коваленко, М.Д. Кухтин,
Н.А. Меженська, В.В. Уховський, Т.О. Гаркавенко,
А.О. Меженський, М.С. Карпуленко**

**ВІРУСНІ ХВОРОБИ ТВАРИН
З ВЕЗИКУЛЯРНИМ СИНДРОМОМ**

За редакцією Л. Є. Корнієнка

Київ – 2021

Автори:

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

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 ДНКІ-БШМ Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів;

Ушкалов В. А., д-р вет. наук, директор Української лабораторії якості і безпеки продукції АПК, НУБіП України.

Вірусні хвороби тварин з везикулярним синдромом: наукова монографія / Л. Є. Корнієнко та ін. За ред. Л. Є. Корнієнка. Київ: ТОВ "Юрка Любченка", 2021. – 336 с.

ISBN 978-617-7221-68-4

У науковій монографії викладено сучасні погляди на вірусні хвороби тварин з везикулярним синдромом. Автори, ґрунтуючись на наукових працях і сучасних розробках щодо діагностики і профілактики вірусних захворювань з везикулярним синдромом, розкривають значення цих хвороб в епізоотології, наводять загальні закономірності й тенденції їх поширення, розкривають сучасні відомості про збудників, клінічний і патолого-анатомічний прояви. Наведено характеристику патогенезу, описано епізоотологічні особливості, викладено сучасні методи діагностики, специфічної профілактики й заходи захисту від цих хвороб.

Розраховано 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 загал практичних фахівців ветеринарної медицини.

ISBN 978-617-7221-68-4

© Корнієнко Л.Є., Мороз О.А., Чечет О.М., Пискун А.В., Царенко Т.М., Коваленко В.Л., Кухтин М.Д., Меженська Н.А., Уховський В.В., Гаркавенко Т.О., Меженський А.О., Карпуленко М.С., 2021

ВСТУП

Перед фахівцями ветеринарної медицини України стоїть низка завдань, зокрема проведення безперервного епізоотологічного нагляду за динамікою прояву і розповсюдження інфекційних хвороб тварин, аналізу ризиків занесення збудників особливо небезпечних хвороб тварин на територію України, прогнозування епізоотичної ситуації, оцінювання вживаних заходів захисту, розробка та впровадження нових високоефективних, екологічно безпечних засобів і методів діагностики, профілактики та заходів захисту від інфекційних хвороб тварин.

Епізоотологам для забезпечення благополуччя території нашої держави необхідно мати глибокі знання щодо особливостей перебігу інфекційних захворювань, клінічного прояву, діагностики та профілактики.

Слід зазначити, що зі списку транскордонних хвороб МЄБ у монографії висвітлено декілька: ящур, везикулярний стоматит, везикулярна хвороба свиней, заразний вузликовий дерматит великої рогатої худоби та віспа овець. Диференціація захворювань з везикулярним синдромом є складною. Нині діагностика та диференціація цих захворювань ґрунтується на застосуванні різних модифікацій ІФА, проводять дослідження на рівні геному (ДНК-зонди, ПЛР тощо). Сучасна біотехнологія для профілактики практично усіх згаданих захворювань пропонує рекомбінантні вакцини, впроваджуються гібридомні технології, під час виготовлення діагностикумів використовуються моноклональні антитіла тощо. Незважаючи на перераховані вище досягнення, не втратили своєї актуальності епізоотологічний, клінічний та патолого-анатомічний методи діагностики (хоча останні є лише додатковими). Змінюються форми перебігу захворювань.

Віспу свиней, птиці, великої рогатої худоби періодично реєструють на території України. Профілактика ящуру не втрачає своєї актуальності донині. Заразний вузликовий дерматит у зв'язку з кліматичними змінами досить поширений у країнах Європи, хворобу реєструють у Російській Федерації. В країнах, які межують з Україною, періодично реєструють ящур, віспу овець та інші вірусні захворювання з везикулярним синдромом. У зв'язку з розвитком торговельних зв'язків, міжнародного співробітництва та глобалізацією служба ветеринарної медицини нашої держави має

чітко виконувати запобіжні заходи з недопущення виникнення зазначених захворювань на контрольованій території. Крім того, враховуючи широкі економічні зв'язки між країнами усіх континентів, практично перестали існувати традиційні кордони на шляху багатьох інфекційних захворювань, внаслідок чого зросла небезпека їх поширення.

У науковій монографії розкрито актуальні питання епізоотології, діагностики та заходів захисту від найпоширеніших інфекційних хвороб з великулярним синдромом – ящуру, везикулярної екзантеми свиней, везикулярної хвороби долини Сенека, везикулярної хвороби свиней, везикулярного стоматиту, віспи, заразного вузликового дерматиту, контагіозної екtimi овець і кіз, герпесвірусного маміліту ВРХ, вірусної діареї ВРХ, папульозного стоматиту ВРХ, інфекційного ринотрахеїту ВРХ. Інфекційні хвороби з везикулярним синдромом завдають значних збитків тваринництву багатьох країн світу, зокрема й України.

ГЕРПЕСВІРУСНИЙ МАМІЛІТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Герпесвірусний маміліт – вірусне захворювання великої рогатої худоби, яке характеризується везикулярними, ерозивними й некротичними ураженнями шкіри сосків і вимені. У телят ураження рееструють на шкірі морди, однак можуть виникати й на інших ділянках тіла. Дослідники нині виділяють дві форми перебігу цього захворювання *PSLD (Pseudo-Lumpy Skin Disease)* і *BHM (Bovine Herpetic Mammillitis)*.

Історична довідка. Цей вірус було вперше виділено від великої рогатої худоби в Африці у 1957 році (Alexander R.A. et al., 1957). Згодом збудник виявлено на інших континентах.

Інфікування молочної худоби може значно впливати на показники молочної продуктивності (зниження близько на 20 %), що призводить до хронічних маститів, які зумовлюють бракування значної кількості продуктивних тварин (Gibbs E.P.J., Rweyemamu M.M., 1977).

Характеристика збудника. Герпесвірус великої рогатої худоби типу 2 (*Bovine herpesvirus type; BoHV-2*) належить до родини *Herpesviridae*, підродини *Alphaherpesvirinae* і роду *Simplexvirus* разом із вірусами простого герпесу типу 1 і 2 (*HSV-1* та *HSV-2*) й ін-

ших симплексвірусів приматів на основі подібності в 4 генах в межах 15 kb UL 23±29 кластера. Останнє можна пояснити або глобальною подібністю, або наслідками рекомбінації, яка принесла герпесвірусні послідовності із вірусів приматів в бичачий вірус.

Послідовності ДНК-полімерази підтверджують тісний зв'язок між *BoHV-2* і симплексвірусами приматів, що вказує на щільні еволюційні відносини. Дослідники навіть зазначали, що *BoHV-2* може становити більшу небезпеку для людей, ніж це вважалось раніше (Ehlers B. et al., 1999).

Вірус розмножується у первиннотрипсинізованих культурах клітин тканин великої рогатої худоби, в клітинних лініях перещеплюваних ліній. Збудник спричинює цитопатичну дію (округлення клітин, скупчення синцитіальних тяжів із наступним відшаровуванням від скла).

В організмі інфікованих вірусом тварин утворюються вірусонейтралізуючі, преципітувальні, комплементозв'язувальні антитіла.

За температури 4–5 °С збудник зберігається впродовж 60 діб, за 37 °С – 4–10 діб. За рН 6–9 збудник витримує до 9 міс., однак швидко інактивується в кислому середовищі. Кип'ятіння вбиває вірус миттєво, температура 56 °С знищує вірус за 1 годину, сонячні промені руйнують вірус впродовж 48 годин. Вірус чутливий до ефіру, хлороформу, ацетону, бензолу, етилового спирту. Розчини формальдегіду (1–2 %), натрію гідроксиду (0,5 %), кальцію гіпохлориду (1–2 %) інактивують вірус впродовж 5 хв.

Епізоотологічні відомості. Серологічні дослідження доводять, що вірус широко розповсюджений у домашньої худоби в усьому світі. Близько 20 % худоби було інфіковано в США на початку 70-х років минулого століття (Dardiri, A.H., Stone, S.S., 1972; Castrucci G. et al., 1972; Turner A.J. et al., 1974; Brenner J. et al., 2009). Приблизно така сама ситуація була у Великобританії (Rweyemamu M.M. et al., 1969). Синдром *PSLD* (*Pseudo-Lumpy Skin Disease*) широко розповсюджений в Південній Африці, на вологих низинних територіях, особливо вздовж річок, найбільше проявляється влітку й на початку осені. Були повідомлення про спорадичні спалахи в Австралії, Великобританії, США та Ізраїлі. Спорадичний прояв *BHM* (*Bovine Herpetic Mammillitis*) був описаний в США, Канаді, Великобританії, Бразилії, Японії, Європі, Африці й Австралії (Turner A.J. et al., 1974; Alice F.J., 1977; Imai K. et al., 2005; Maudlin E.A., Peters-Kennedy J., 2016). Про реєстрацію *BHM* в Україні повідомляли В.І. Стеценко зі співавт. (2012). Дослідники спостерігали це захворювання переваж-

но в індивідуальних господарствах Вінницької, Дніпропетровської, Житомирської, Запорізької, Київської, Миколаївської, Полтавської та Харківської областей.

Отже, вірус відповідальний за дві різні клінічні форми шкірних захворювань, зокрема *BHM* (локалізований) і *PLSD* (системний). Хоча як і під час природної, так і експериментальної інфекції чіткої відмінності між цими двома формами не існує, адже збудник цього захворювання один (Scott F.M., Holliman A., 1984).

Значна кількість африканських диких жуйних тварин мають антитіла до збудника *BoHV-2*, що доводить носійство вірусу ними. Буфало, жирафи та інші африканські дикі тварини можуть бути природно заражені вірусом *BoHV-2* (Plowright W., Jessett D.M., 1971). Повідомлялось про експериментальне зараження овець і кіз (Westbury N.A., 1981). В Угорщині із використанням ПЛР було протестовано значну кількість диких і свійських жуйних тварин. Тварин досліджували на носійство вірусу інфекційного ринотрахеїту великої рогатої худоби (*BoHV-1*), вірусу інфекційного маміліту великої рогатої худоби (*BoHV-2*), вірусу герпесу типу *Movar* (*BoHV-4*), вірусу герпесу великої рогатої худоби типу 5 (*BoHV-5*) і герпесвірусу 1 альцелафіна (*AlHV-1*). Тестовані види включали 56 косуль (*Capreolus capreolus*), 66 оленів (*Cervus elaphus*), 20 ланей (*Dama dama*), 16 муфлонів (*Ovis musimon*), 34 голови домашніх овець і 44 домашніх козлів, матеріали від яких були відібрано в Угорщині в 2003 році. Матеріалами для дослідження слугували трахеальні й підколінні лімфатичні вузли. Дослідниками було виявлено три бичачих герпесвіруси (*BoHV-1*, -2 і -4), в той час як жодних ознак *AlHV-1* або *BoHV-5* не спостерігалось. Розповсюдженість *BoHV-1* варіювала від 12 до 47 %, а ПЛР була позитивною в усіх протестованих видів. *BoHV-2* виявлено у косулі, лані, оленів, муфлонів і домашніх овець, розповсюдженість носійства вірусу серед видів коливалась у межах 3–50 %. *BoHV-4* було виявлено в усіх видів із розповсюдженістю 12–69 % (Kalman D., Egyed L., 2005). Про виявлення антитіл до *BoHV-2* і вірусу в домашніх і диких жуйних повідомляли дослідники з Африки та Азії (Maudlin E.A., Peters-Kennedy J., 2016). Про можливість формування латентних форм інфекції з персистуванням вірусу у великої рогатої худоби повідомляли ще в 70-х роках минулого століття (Martin W.B., Scott F. M. M., 1979).

Природне інфікування *BoHV-2* реєструють переважно у телиць і корів першої лактації (Turner A.J. et al., 1976). Хворобу можна розг-

лядати як спорадичну. Однак іноді реєструють одночасні спалахи на декількох фермах в регіоні (Scott F. M., Holliman A., 1986).

Інфікування тварин стада може відбуватись після купівлі корів-носіїв вірусу (Martin W.B., 1990). У спеціальній літературі описано випадки, коли в стадо вводили нових тварин для відтворення, і вже через рік спостерігали спалахи захворювання (Lanave G. et al., 2020). Під час цього захворювання виникають латентні інфекції з персистуванням вірусу. Вірус реактивується за будь-яких стресових ситуацій. Дослідники демонстрували реактивацію експериментальної інфекції у великої рогатої худоби і овець (Martin W.B., Scott F.M., 1979; Torres F.D. et al., 2009). ДНК *BoHV-2* була ідентифікована в трійчастому ганглії великої рогатої худоби (Campos F.S. et al., 2014). Розселення може слугувати чинником реактивації вірусу, що пояснює значне ураження тварин після розселення (Syring C. et al., 2010). Інтерпретація серологічних досліджень тварин щодо захиттєвого персистування цього вірусу не є однозначною. Однак за інших герпесвірусних інфекцій вона підтверджена (Knipe D.M. et al., 2015). У дуже низьких титрах антитіла до цього вірусу можуть зберігатись впродовж життя (Tempesta M. et al., 1998). Дослідники також вказують, що можуть проявлятись позитивні перехресні реакції з генетично пов'язаними герпесвірусами (Engels M. et al., 1992).

Природний механізм передачі вірусу *BoHV-2* остаточно не з'ясовано. Здебільшого вказують про механічну передачу через доїльні апарати, руки доярів, укуси мух *Stomoxys calcitrans* (Maudlin E.A., Peters-Kennedy J., 2016; Watanabe T.T.N. et al., 2017). Неушкоджена шкіра соска стійка до проникнення вірусу, це доводить що будь-які травми сосків передують інфекції. В.І. Стеценко та ін. (2003, 2012) вказували, що виразковий маміліт корів в Україні мав сезонний прояв, виникав переважно влітку й на початку осені, вірус передавався трансмісивно через кровосисних комах.

Патогенез. Розподіл уражень під час маміліту передбачає обмежене, локальне розповсюдження, тоді як за *PSLD* реєструють віремію й широке розповсюдження уражень. Водночас, віремію тяжко виявити у великої рогатої худоби, зараженої вірусом *BoHV-2*.

Імуносупресія може мати важливе значення в розвитку хвороби.

Клінічні ознаки і перебіг. *BoHV-2* може спричинювати два чітко виражених стани: генералізовану доброякісну шкірну інфекцію, яка певною мірою імітує заразний вузликовий дерматит (*Lumpy skin*

disease; LSD), яку називають псевдо-горбистим шкірним захворюванням (*PSLD*). Інша форма захворювання має назву локалізований виразковий маміліт або бичачий герпесвірусний маміліт (*BHM*) (d'Offay J.M. et al., 2003). Отже, *PLSD* клінічно не відрізняється від *LSD*, яка спричинюється поксвірусом і є транскордонною. Інкубаційний період за цієї форми перебігу становить 5–9 діб. Гарячка відносно м'яка, клінічні ознаки супроводжуються раптовою появою вузликів на шкірі (морда, шия, спина, промежина). Вузликові ураження різного діаметру, алопеції в місцях уражень, розсіяні в різних ділянках тіла, тварини малоактивні й пригнічені. Вузлики мають пласку поверхню, із дещо вдвленим центром (утягнуті у процес здебільшого поверхневі шари епідермісу, які піддаються некрозу). Впродовж 7–8 діб місцевий набряк зникає, вузликові ураження з часом проходять й відбувається загоювання без шрамів, не утворюються глибокі некротичні секвестри властиві *LSD* (St George T.D. et al., 1980; d'Offay J.M. et al., 2003; Bastawecy M.I., 2012; Maudlin E.A., Peters-Kennedy J., 2016; Lanave G. et al., 2020).

BHM – це локалізована форма інфекції *BoHV-2*, яка характеризується еритемою, набряками, гарячкою, ерозивно-виразковими самообмеженими ураженнями на вим'ї (пухирці й виразки; виразки в діаметрі можуть становити 1–3 см), сосках, вентральній поверхні черевної порожнини, близько молочних вен, інших ділянках тіла. Ураження є доволі болючими для тварин (особливо на сосках). Можуть значно знижуватись показники молочної продуктивності (10 % і більше). Біль часто заважає доїнню тварин і фермери можуть приймати рішення про раннє вибракування таких тварин. Відновлення й одужання відбувається не одночасно, відпадіння кірок і зникнення болючості може наставати лише через 2 місяці від початку захворювання. Глибина виразок може становити до 2 і більше см. Іноді шкіра на вимені може відшаруватись клаптями (довжина клаптів може становити 20–30 см). Ураженість в стаді може становити до 30–40 %. Однак здебільшого *BHM* – це хвороба телиць, тільних і молочних корів, м'ясних тварин, яка має спорадичний прояв в декількох країнах (Scott F.M., Holliman A., 1986; Martin J.R. et al., 1987; Janett F. et al., 2000; Wellenberg G.J. et al., 2002; Maudlin E.A., Peters-Kennedy J., 2016; Lanave G. et al., 2020). Деякі автори за цієї форми захворювання описують генералізовані ураження шкіри, системні ураження, кругові ураження й виразки на морді в телиць, і навіть ураження слизової рота в телят, секундарні інфекції й мастит

(Kemp R. et al., 2008). Ураження телят за цієї форми захворювання описано раніше (Martin W.B., Scott F.M.M., 1979).

Діагностика. Вірусовиділення проводять із застосуванням культури клітин бичачої нирки (*Madin Darby Bovine Kidney; MDBK*). Цитопатичний ефект (*CPE*) настає приблизно через 96 год після зараження. Він характеризується округленням клітин, збільшенням зернистості й руйнуванням моношару.

Уражені клітини, пофарбовані гематоксиліном і еозином, містять великі ядерні тільця-включення (тілця Каудрі; *Cowdry A*).

Індикацію вірусу в матеріалі можна проводити імунофлуоресцентним методом (*IF*).

Проводять реакцію нейтралізації (*VN*) вірусу (Tempesta M. et al., 2001).

Із успіхом застосовуються молекулярні методи діагностики (ПЛР) (Van Devanter D.R. et al., 1996). За допомогою ПЛР це захворювання диференціюють від інших альфагерпесвірусів (*BoHV-1; BoHV-4*) (Martella V. et al., 2018).

Диференційна діагностика. Доволі тяжко виключити подібні за клінічними ознаками вірусні хвороби (*вірусну діарею, заразний вузликосий дерматит, злоякісну катаральну гарячку, блютанг, парапোকсвіруси, інфекційний ринотрахеїт ВРХ*). Для диференціації застосовують ПЛР, *ELISA*, імуногістохімічні методи досліджень (Watanabe T.T.N. et al., 2017).

Лікування. У доступній спеціальній літературі описано лікування *BoHV-2* в корів. Автори застосовували *Intacef* для ін'єкцій (*Intas pharma; 3 gm IM*), *Anistamin* для ін'єкцій (*10 ml IM*), *Melonex* (*10 ml IM*). Лікування продовжували впродовж п'яти діб. Виразки на вим'ї обробляли повідон-йодною маззю, двічі на добу впродовж 5 діб. На 5 добу лікування тварини одужували (Syed A.M. et al., 2009).

Профілактика і заходи захисту. Вакцин для специфічної профілактики цього захворювання не розроблено. Дослідники зазначають (Стеценко В.І. та ін., 2012), що щеплення вакцинами від інфекційного ринотрахеїту великої рогатої худоби може захистити тварин від зараження вірусом бичачого маміліту.

Хворих тварин відділяють (за можливості) від загального стада й лікують симптоматично. Клінічно уражених тварин доять насамкінець. Постійно потрібно на належному рівні проводити дезінфекцію вимені й сосків, щоб зменшувати розповсюдження вірусу. Обов'язково дезінфікують доїльні апарати й руки після кожної ко-

рови й після доїння. Потрібно слідкувати за шкірою вимені для попередження маститів.

ВЕЗИКУЛЯРНА ЕКЗАНТЕМА СВИНЕЙ

Везикулярна екзантема (лат. *Exanthema vesicularis suum*; англ. *Vesicular exanthema of swine virus*; абр. *VES*) – гостра висококонтагіозна хвороба свиней і морських ссавців, яка характеризується гарячкою, везикулярним ураженням слизової оболонки ротової порожнини, п'ятачка, язика, губ і шкіри в ділянці вінчика, міжкопитної щілини та м'якушів, у лактуючих маток ураження локалізуються на шкірі вимені.

Історична довідка. Вірус везикулярної екзантеми (*VESV*) було вперше діагностовано у свиней в Південній Каліфорнії в 1932 році. Спалах був пов'язаний із годівлею свиней сирим непровареним сміттям і рибними відходами. Через його подібність за клінічними ознаками із ящуrom усіх свиней було знищено. Час від часу вірус знову з'являвся в Каліфорнії, і кожного разу свиней піддавали тотальному забою. У 1952 році детально описано “каліфорнійську хворобу” у свиней, яка значно розповсюдилась на території цієї держави (43 штати). У 1953 р. Медін і Траум довели нозологічну самостійність захворювання та вірусну етіологію. У 1950–1952 рр. хвороба набула значного поширення в США, де перебігала у вигляді епізоотій. Дослідники зазначали, що можливими джерелами *VESV* могли бути відходи з морепродуктів, які згодовували свиням.

Єдиними зареєстрованими за межами Сполучених Штатів були спалахи, пов'язані із випадками забою свиней на судах із США, які прямували на Гавайї в 1947 році; а також серед свиней, яких годували сирими свинячими відходами з американської воєнної бази в Ісландії в 1955 році. Офіційно ерадикацію захворювання в США провели до 1959 року.

Джерело вірусу залишалось невідомим до 1972 року. Саме в цей час було виділено аналогічний *VESV* вірус морських левів Сан-Мігель (*SMSV*). Збудник виділено від морських левів острова Сан-Мігель. Під час експериментального зараження свиней цим вірусом виникали типові ознаки *VESV* (Smith A.W et al., 1998).

Економічні збитки незначні і зумовлюються втратою хворими тваринами маси тіла, низькими приростами у свиней на відгодівлі, абортми у свиноматок, зниженням секреції молока у підсисних маток і летальністю серед поросят-сисунів (Neill J.D., 2014).

Характеристика збудника. Збудник хвороби – РНК-вмісний вірус везикулярної екзантеми свиней належить до родини *Caliciviridae* роду *Vesivirus*. Збудник вкритий капсидом, має форму ікосаедра, розміром 35–40 нм, і 32 чашкоподібних заглиблення на поверхні, які дали назву родині і роду (лат. *calix* – чаша).

Було продемонстровано значну кількість імунологічно різних серотипів (13 типів *VESV* виділено від свиней: *VESV-B34*, *VESV-101-43*, *VESV-A48*, *VESV-B51*, *VESV-C52*, *VESV-D53*, *VESV-E54*, *VESV-F55*, *VESV-G55*, *VESV-H54*, *VESV-I55*, *VESV-J56*, *VESV-K54*; і принаймні 17 типів *SMSV* із морських джерел: *SMSV-1*, *SMSV-2*, *SMSV-4* до *SMSV-7*, *SMSV-9* до *SMSV-11*, *SMSV-13* до *SMSV-17*, *SMSV-FADDL-7005*, *SMSV-693M*, *SMSV-3709*). Загалом морфологічно подібних вірусів цієї родини близько 40 серотипів. Крім того, ряд серотипів було виділено від інших видів господарів, які отримали відповідні назви: каліцивіруси великої рогатої худоби, приматів, китоподібних, моржів, скунсів, норок, кролів і рептилій. В окремих випадках серотипи, першопочатково виділені у наземних тварин (наприклад, каліцивірус рептилій), згодом були виявлені у морських ссавців. Усі ці віруси (за виключенням *SMSV-8*, *SMSV-12* і каліцивірусу норок) утворюють єдиний вид вірусу – везикулярну вірусну екзантему свиней (Neill J.D., 2014).

Геном не сегментований і містить одну молекулу лінійної позитивної одноланцюгової РНК. Повний геном має довжину 7900 нуклеотидів. Він також кодує вірусні структурні білки.

Вірусом легко вдається заразити свиней в умовах експерименту. У разі внутрішньошкірного зараження (в ділянці п'ятачка або в слизову оболонку ротової порожнини) реакція організму проявляється через 12–18 год. У цей період на місці введення вірусу з'являються первинні ураження, а через 48–72 год – вторинні. За підшкірного, внутрішньом'язового або інтравенозного зараження везикули на п'ятачку, язиці, губах, слизовій оболонці ротової порожнини та інших чутливих тканинах з'являються впродовж 24–96 год. Крім свиней, в умовах експерименту деякими типами вірусу вдається заразити коней, мавп, собак, хом'яків (Гаффаров Х., Романов Е., 2004).

В організмі перехворілих свиней утворюються вірусонеутралізуючі та комплементозв'язувальні антитіла.

Спектр чутливості до вірусу ліній культур клітин обмежений. Більш чутливі первинні й перещеплювані культури клітин свинячого (нирка свині) і мавпячого походження (нирка мавпи). Усі типи вірусу накопичуються в титрах 10^7 – 10^9 ТЦД₅₀/см³. У разі зараження сви-

ней титр вірусу в тканинах не перевищує 10^4 – 10^6 ІД₅₀/см³. Окремі серотипи цього вірусу формують бляшки. За показниками бляшкоутворення серотипи відрізняються за вірулентністю.

Лабораторні тварини (кролі, морські свинки, білі щурі, білі миші) до цього вірусу не чутливі. Вірус не аглютинує еритроцити.

Вірус відносно стійкий у зовнішньому середовищі та до дії різних фізико-хімічних чинників. Зберігає інфекційну активність за кімнатної температури впродовж 6 тижнів, за 37 °С – 24 год. За температури 65 °С вірус інактивується впродовж 30 хвилин. В інфікованих стінках везикул, законсервованих у 50-відсотковому водному розчині гліцерину, за 4 °С і *pH* 7,4 залишається життєздатним упродовж багатьох років. В кислому середовищі за *pH* 3–5 вірус швидко інактивується. У свинині за температури 7 °С зберігається до 30 діб, за мінусових температур – до 4 міс., у боєнських відходах за 7 °С – 4–5 тижнів. Збудник стійкий до дії ефіру, хлороформу, дезоксихолату натрію та до впливів зміни концентрації водневих іонів (*pH*) у діапазоні 5,0–10,0. Швидко інактивується під дією 2 % розчину гідроксиду натрію, фенолу (5 %), 2–3 % розчину формальдегіду, 5 % розчину хлористого йоду, 1 % розчину йодезу (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Епізоотологічні відомості. Нині хворобу не реєструють у світі. У разі виникнення захворювання хворіють свійські свині, незалежно від породи та віку. Молоді тварини більш чутливі і хворіють тяжче, ніж дорослі.

Спалахи захворювання, які відбулись між 1932 і 1952 роками у США обмежувались Каліфорнією. Однак у 1951 р. один серотип (B51) розповсюдився в 41 штаті і окрузі Колумбія. Ще два серотипи з'явились в Нью-Джерсі в 1954 і 1956 роках. Природну інфекцію виявляли у свиней, ластоногих, китоподібних, великої рогатої худоби, коней, скуснів, приматів, рептилій і риб. SMSV-7 і SMSV-17 були виділені з печінки морського лева (*Zalophatrema sp.*) і мідій (*Mytilus californianus*) (Smith et al., 1998). В умовах експерименту доведено, що як мінімум SMSV спричинюють везикулярну хворобу в свиней, що не відрізняється від такої, спричиненої VESV (Berry et al., 1990; Van Bonn et al., 2000).

Джерелом збудника інфекції є хворі свині, які починають виділяти вірус уже в інкубаційний період, а також вірусоносії, що виділяють збудник впродовж 3–4 міс. після перехворювання. Вірус виділяють з організму інфікованих свиней разом із сечею, фекаліями, його можна виділити зі стінок та вмісту везикул. Резервуаром збудника інфекції можуть бути ластоногі, морські леви, слонові тюлені,

риба тощо. Чинниками передачі збудника є контаміновані збудником приміщення та загони, предмети і реманент, водні джерела, корми, транспортні засоби та інші об'єкти. Особливу небезпеку становлять незнезаражені боєнські та кухонні відходи, використання яких на корм свиням може призвести до спалаху інфекції та масового захворювання тварин. Воротами для вірусу є слизові рота, органів травлення й дихання. Отже, вірус може розповсюджуватись навіть за безпосереднього контакту.

Захворюваність у разі спалаху везикулярної екзантеми у свиней значна (до 90 %), але летальність становить у середньому 5–10 %. Здебільшого гинуть поросята-сисуни, у дорослих тварин спостерігається втрата маси тіла і аборти.

Під час експериментального зараження свиней *SMSV* розвивались клінічні ознаки везикулярної екзантеми, на основі чого зроблені висновки, що практично прояви обох вірусних захворювань (*SMSV* і *VESV*) були однаковими. Нині показано, що 5 видів морських ссавців і 2 види наземних ссавців, включаючи диких свиней, виробляють антитіла до 1 або більше як 4 різних серотипів *SMSV*. За сучасними відомостями, зараження *SMSV* відбувається як серед наземних, так і морських ссавців, які населяють прибережні зони Каліфорнії. Хоча морські ссавці є джерелом *SMSV*, вважають, що основним резервуаром вірусу є 1 або більше морських ссавців, розповсюджених на узбережжі Південної Каліфорнії. Такий первинний резервуар часто є джерелом нових серотипів *SMSV*, які інфікують морських ссавців, і, можливо, був першопочатковим джерелом серотипів *VESV*, які заражали свиней через сире м'ясо від морських ссавців (Салажов Е.Л., Шажко Ж.А., 1987).

Крім свиней морськими везивірусами можуть інфікуватися ластоногі (тюлені), китоподібні, велика рогата худоба, коні, скунси, примати, рептилії і риби. Антитіла до збудника виявляли у декількох видів китів, тюленів, морських левів і моржів, у диких свиней, овець, буйволів, ослів і лисиць в Санта-Барбарі, Нормандських островах і на норківницьких фермах у США, де тварин годували м'ясом від морських ссавців. Вірус було виділено від телят в Орегоні і приматів у Сан-Дієго (Західне узбережжя США).

Вірус не вдалося виділити від свиней в Австралії і західній частині Тихого океану, за винятком ізольованих спалахів в Ісландії, на Гавайських островах і в північно-західних і східних штатах США (Bankowski, 1965). Про спалахи везикулярної екзантеми свиней повідомляли лише у штатах, розміщених географічно на узбережжі

Тихого океану Сполучених Штатів, зокрема в Каліфорнії, де він залишався ендемічним до 1957 р. Везикулярну екзантему було ліквідовано в США у 1959 р., майже через три десятиліття після її першої появи в 1932 р. Однак морські ссавці, близько західного узбережжя Північної Америки, від Аляски до Мексики, є ендемічно інфікованими *SMSV*. У популяціях цих тварин час від часу виникають спалахи везикулярної екзантеми. Обмежені серологічні дослідження не дали жодних доказів наявності *SMSV*-інфекції серед морських ссавців, що мешкають поблизу східного та південного узбережжя Австралії.

За експериментального зараження періодичні ураження можуть з'являтися на місці введення вірусосмісного матеріалу в морських свинок, хом'яків, коней, мавп, собак і телят. У собак може проявлятися незначна гарячка. У спеціальній літературі є повідомлення про природне зараження собак після контакту з хворими свинями. У телят, за експериментального зараження, може розвиватись пневмонія й вони розповсюджують вірус впродовж 6 і більше тижнів. Вказували на можливість лабораторного зараження людей.

VESV інколи виділяли від людей з екзантематозними ураженнями; однак цей збудник не вважається серйозною загрозою для системи охорони здоров'я. *VESV* нині не реєструють серед свиней у жодній країні світу. Інші морські везивіруси постійно наявні вздовж тихоокеанського узбережжя Сполучених Штатів і можуть проявляти зоонозні властивості (Williams E.S., Barker I.K., 2000; Smith A.W. et al., 1998).

Патогенез. У патогенезі везикулярної екзантеми свиней розрізняють дві фази. Перша фаза тривалістю 48–72 год починається з потрапляння вірусу в організм, після чого він проникає в клітини епітелію й починає швидко репродукуватись у мальпігієвому шарі епідермісу, де клітини лускунчастого епітелію піддаються дегенерації. Порушується цілісність базальної мембрани, що призводить до міжклітинних набряків і випадіння окремих клітинних елементів у мальпігієвий шар. Це призводить до відшарування епідермального шару від дерми, що зумовлює утворення пухирців. Руйнування клітин, крім утворення пухирців на п'ятачку і слизовій оболонці ротової порожнини, супроводжується гарячковим станом організму. Відбувається накопичення вірусу в усіх тканинах організму. Отже, у першу фазу захворювання реєструють вірусемію, гарячку й утворення первинних везикул. У другій фазі, яка здебільшого триває від 24 до 72 год, первинні пухирці розкриваються, однак патологічні

процеси знову виникають на інших ділянках тіла – вторинні везикули (підшва, ділянки міжкопитної щілини і вінчика) (Гаффаров Х., Романов Е., 2004).

Клінічні ознаки та перебіг. Інкубаційний період може тривати до 12–14 діб. Перебіг хвороби гострий, хоча у свиней зареєстровані випадки латентного перебігу з нетривалим персистуванням збудника.

За типового перебігу хвороби розвиток уражень відбувається у дві фази (впливає з патогенезу). Перша фаза триває від 48 до 72 год і характеризується гіпертермією (досить висока температура може триматись впродовж 1–3 діб) та появою первинних везикул на слизовій оболонці носа, рота, губ, язика (місця потрапляння вірусу до організму). Саме цим пояснюється анорексія або зниження апетиту в уражених тварин. Крім того, на початку хвороби у свиней спостерігається слинотеча. Первинні везикули з серозним ексудатом швидко розкриваються, а на їх місці утворюються болючі кровоточиві ерозії та виразки. Первинні везикули становлять собою бліді припухання ділянок епітелію від 5 до 30 мм в діаметрі й 10–20 мм заввишки, заповнені серозною рідиною. Епітеліальний покрив легко проривається, залишаючи чутливі еродовані виразки, які згодом вкриваються струпами і загоюються впродовж декількох діб. Згодом їх поверхня вкривається фібринозними плівками, уражені місця швидко загоюються. Первинні ураження з'являються на морді, згодом розповсюджуються на слизові оболонки губ, щік і язика. Останні зумовлені вірусом, що вивільняється з первинних везикул, тому нові ураження можуть виникати там, куди потрапила рідина з розкритих везикул. Тканини морди й язика гіперемійовані, набряклі, нагадують “булаву”, а опухлий язик спричинює сильне слиновиділення. Везикули на п'ятачку можуть бути досить численними і дещо піднятими, та мати вигляд виноградної китиці. Температура тіла знижується, але загальний стан хворих свиней не поліпшується. Здебільшого, на цьому закінчується перша стадія захворювання. У свиноматок бувають аборти, спостерігають ураження шкіри вимені, зниження секреції молока.

У цей час на шкірі кінцівок у ділянці вінчика, м'якушів, на підшві, а також міжкопитній щілині, в ділянці п'ястка та зап'ястка, на шкірі сосків у підсисних свиноматок утворюються вторинні везикули (друга фаза триває 24–72 год після появи первинних везикул). Іноді захворювання тварин у стаді можуть навіть не помічати, аж до появи припухання суглобів і очевидної кульгавості. В разі ураження

кінцівок тварини здебільшого лежать. Залежно від вірулентності штаму, за окремих спалахів, можуть переважати ураження кінцівок, за інших – вони незначні. Отже, пухирці утворюються на морді, слизовій оболонці порожнини рота, підшвах стоп, коронарних перетинках і між пальцями, на сосках.

Через зазначений час вторинні везикули розкриваються, біль стихає. Під час першої та другої стадій захворювання тварини відмовляються від корму, що призводить до виснаження. Наприкінці першого тижня везикулярні ураження шкіри зникають і впродовж наступних 7–10 діб тварини починають одужувати.

У разі активації в організмі хворої тварини секундарної мікрофлори розвиваються різні ускладнення (панарицій), значно збільшується (до 10 %) летальність серед поросят. Локальні лімфатичні судини можуть припухати, і в тяжких випадках ноги і суглоби стають набряклими. Панарицій і спадання рогового башмака виявляють рідко. Темпи приросту тварин часто сповільнюються, і відгодівельне господарство може зазнавати значних збитків, оскільки ураження носа і рота можуть бути достатньо тяжкими, що заважає диханню та споживанню корму. Пневмонія, сепсис, міокардит або енцефаліт проявляються рідко. Відновлення після хвороби триває від 1 до 3 міс. Іноді хвороба в поросят може супроводжуватись ентероколітом і пневмонією.

У захворілих свиноматок можуть спостерігатися аборти, везикулярні ураження вимені, зниження і навіть зникнення секреції молока. *VESV* також асоціюється з репродуктивною недостатністю у свиней і легким енцефалітом.

У окремих перехворілих свиноматок може припинятися й затримуватися або зникати тічка.

За хронічного перебігу хвороба триває 2–3 тижні, везикули виявляють переважно на кінцівках.

Вірус може уражувати морських ссавців із проявом абортів, пневмоній і енцефалітів, уражень на лапах.

Патолого-анатомічні зміни. На шкірі кінцівок та слизовій оболонці ротової порожнини (язика, губ), п'ятачка і молочних залоз виявляють везикулярні ураження, після їх розкриття – ерозії та виразки, зумовлені репродукуванням вірусу в мальпігієвому шарі епідермісу.

Морфологічні зміни за везикулярної екзантеми подібні до змін за ящуру та везикулярного стоматиту. Вірус, здебільшого, розмножується в мальпігієвому шарі епідермісу. В клітинах багатошарово-

го плаского епітелію відбувається помітне набрякання цитоплазми, пікноз ядер і розщеплення хроматину. Внаслідок некрозу і наступного лізису заражених клітин в епітеліальному шарі з'являються "отвори". У клітинах, розміщених по краях уражень, виявляють ранні ознаки дегенерації, міжклітинні містки подовжуються, а міжклітинна речовина набрякає. Підшкірні тканини гіперемійовані, набряклі, іноді з крововиливами. По всій дермі, у ділянках ураженого мальпігієвого шару спостерігаються інфільтрати поліморфно-нуклеарних лейкоцитів (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Діагностика. Під час постановки діагнозу враховують епізоотологічні відомості, відповідні клінічні ознаки та патолого-анатомічні зміни. Остаточний діагноз ставлять на підставі лабораторних досліджень, оскільки відрізнити везикулярну екзантему від інших захворювань свиней із везикулярним синдромом практично неможливо. З цих причин будь-яке захворювання свиней із везикулярним синдромом передусім диференціюють від ящуру.

Для дослідження в лабораторію ветеринарної медицини направляють стінки нерозкритих везикул та їх вміст (не менше 2,0 см³ везикулярної рідини від 2–5 хворих тварин), відібрані в першу добу їх утворення. Попередньо ці ділянки шкіри промивають водою з антибіотиками (по 1000 ОД/см³ бензилпеніциліну натрієвої солі та стрептоміцину сульфату). Стінки нерозкритих везикул відбирають із уражених ділянок шкіри п'ятка, вінчика, м'якушів, копитець, із вим'я. Останні зрізають ножицями, поміщають у стерильні пробірки або флакони й транспортують у термосі з льодом. Для ретроспективної діагностики направляють проби сироватки крові від 5–10 перехворілих тварин.

Лабораторна діагностика ґрунтується на ізоляції вірусу з патологічного матеріалу. З метою виділення вірусу проводять зараження патологічним матеріалом первинних культур клітин нирок поросят або перещеплюваної лінії *PK-15*.

За наявності вірусу везикулярної екзантеми в заражених культурах клітин через 8–10 год проявляється ЦПД у вигляді великих світлих і маленьких темних бляшок вздовж усього моношару, дегенерації цитоплазми та ядра клітини, утворення в цитоплазмі гроноподібних скупчень віріонів. Ідентифікацію виділеного вірусу здійснюють в реакції нейтралізації (РН) зі специфічною сироваткою. Для типізації вірусу проводять дослідження везикулярної рідини та суспензії з везикулярних стінок у реакції зв'язування комплементу (РЗК) з типоспецифічними сироватками.

Індикацію вірусу можна проводити в РІФ, ІФА, ПЛР, ідентифікацію та визначення типу виділеного вірусу – в РЗК або ІФА (Ferris N.P., Oxtoby J.M., 1994; Reid, S.M. et al., 1999, 2007; L’Homme Y. et al., 2009).

У Російській Федерації для виявлення вірусу везикулярної екзантеми випускають такі діагностикуми: “Набор для дифференциальной диагностики везикулярной болезни и везикулярной экзантемы свиней”; “Набор для идентификации вирусов, вызывающих заболевание с везикулярным синдромом экспресс-методом” (Шажко, 1998, 1999; Гаффаров Х., Романов Е., 2004).

Диференційна діагностика. Передбачає виключення ящуру, везикулярного стоматиту й везикулярної хвороби свиней. За *ящуру* в свиней уражуються переважно п’ятачок, кінцівки, соски вимені, іноді – ротова порожнина; позитивною буде біопроба на морських свинках. На *везикулярний стоматит* хворіють усі свійські тварини, не буває одночасного утворення везикул у ротовій порожнині й на кінцівках; позитивною є біопроба на мишенятах. За *везикулярної хвороби* уражуються лише свині, інші види тварин не хворіють. Позитивною є біопроба на 1-добових мишенятах. В усіх випадках остаточний діагноз устанавлюють на підставі результатів дослідження патологічного матеріалу в РН, РЗК або ІФА (Спирин В.К. и соавт., 1998).

Лікування. Специфічних засобів лікування не запропоновано. Місцево застосовують різні дезінфекційні та в’язучі розчини. Уражені ділянки шкіри змащують мазями й антисептиками. Використовують антибіотики.

Імунітет. Перехворілі тварини набувають імунітету до гомологічного типу вірусу не менше ніж на 6 міс. Вірусонейтралізуючі антитіла виявляють через 10–12 діб після зараження. До 21–28-ї доби вони досягають максимальних рівнів (Madin S.H., 1975).

Розробка вакцин від *VESV* ускладнена через наявність декількох серотипів.

Для специфічної профілактики в країнах американського континенту застосовували інактивовані вакцини. Вакциновані за 3 тижні до опоросу свиноматки передають поросяттам колостральний імунітет тривалістю до 21 доби. Однак вважають, що застосування вакцин від везикулярної екзантеми недоцільне, оскільки більшість країн застосовують “стемпінг-аут” (поголовне знищення сприйнятливих тварин у вогнищі інфекції).

Профілактика та заходи захисту. Для попередження зараження *VESV*, усі сирі продукти і рибу, які згодують свиням, необхідно

проварювати (100 °C) впродовж 30 хвилин. Власники свиней мають дотримуватись стандартних вимог щодо біобезпеки.

Незважаючи на те, що *VES* не з'являлась в популяції свиней із часу її ліквідації (кінець 50-х років минулого століття), *VES*-подібні віруси досить розповсюджені в Тихому океані й періодично з'являються у одомашнених морських ссавців на західному узбережжі США. Потенціал патогенності вірусів везикулярної екзантеми у свиней становитиме постійну загрозу.

Оскільки територія України благополучна щодо цього захворювання, слід чітко дотримуватись вимог ветеринарно-санітарного нагляду під час відбору та завезення свиней через кордони. В разі появи захворювання доцільно провести поголовний забій свиней неблагополучної групи з наступним ретельним очищенням місць тимчасового перебування тварин та дезінфекцією. Труп загиблих свиней та боєнські відходи спалюють. Приміщення після заключної дезінфекції залишають вільними від свиней улітку впродовж 2 міс., узимку – впродовж усієї зими.

ВЕЗИКУЛЯРНА ХВОРОБА ДОЛИНИ СЕНЕКА

Хвороба долини Сенека (англ. *disease Seneca Valley*) – емерджентне вірусне захворювання свиней, яке характеризується незначною гарячкою, везикулярними висипаннями на шкірі рила, вимені, вінчика, міжкопитної щілини, м'якушів та слизовій оболонці ротової порожнини, кульгавістю.

Історична довідка. За період з 1988 до 2001 рр. було виділено 11 антигенно пов'язаних *Picornia*-подібних вірусів, які виділені із зразків, відібраних від свиней в різних штатах США. У 2002 р., подібний пікорнавірус (назвали вірусом долини Сенека) було виділено в *Genetic Therapy Inc. (Gaithersburg, MD, США)* під час культивування векторів на основі аденовірусу 5 в клітинах *PER.C6* (Hales et al., 2008). Порівняння нуклеотидних послідовностей цих вірусів показало, що всі вони ізоляти одного вірусу й було прийнято рішення називати їх вірусом долини Сенека (Hales et al., 2008; Knowles et al., 2006). Із 1997 року визнана асоціація цього вірусу (*SVV*) з везикулярними симптомами у свиней (Knowles et al., 2006; Pasma et al., 2008). Спершу, дослідники вважали, що індукувати везикулярні ураження у свиней цей вірус може лише в асоціації з іншими вірусами. Експериментальне зараження свиней лише *SVV* не

призводило до захворювання (Yang et al., 2012). Однак під час спалахів везикулярних хвороб у свиней в Бразилії й США в 2014 і 2015 рр. SVV виявився єдиним збудником, виділеним від хворих свиней (Leme et al., 2016). Згодом ці дослідження були підтверджені експериментальним зараженням свиней в США (Joshi et al., 2016; Montiel et al., 2016).

Хвороба не вважається зоонозом. Один з ізолятів (SVV-001) був з успіхом використаний під час лікування раку в людей, без будь-якого впливу на здорові клітини (Reddy et al., 2007; Burke, 2016).

Характеристика збудника. SVV належить до родини *Picornaviridae* виду *Senecavirus A* (раніше названий вірусом долини Сенека) в роді *Senecavirus* (Knowles et al., 2012). Усі відомі SVV ізоляти належать до одного серотипу SVV-1. Дослідники вказують на недавнє виникнення вірусу і його єдине генетичне походження (Knowles et al., 2016). Нині штами SVV розподіляють на три тимчасові кластери за характеристиками вірулентності, генетичними ознаками і географічним розподілом. Кластер I містить SVV-001. До кластеру II входять штами SVV, які циркулювали в США в період з 1988 до 1997 рр. і вважаються мало- або взагалі непатогенними для свиней. Кластер III включає штами SVV, виділені з 2001 до 2018 рр., які асоціюються з везикулярними захворюваннями свиней (Leme R.A. et al., 2017).

Геном SVV складається із близько 7,310 нуклеотидів і кодує один поліпротеїн із 2181 а.а. (Hales et al., 2008). Цей поліпротеїн є посттрансляційним і розщеплюється на 12 зрілих білків. Чотири із цих білків – 1A (VP4), 1B (VP2), 1C (VP3) і 1D (VP1) – утворюють вірусний капсид (Venkataraman et al., 2008), і один із них, 3B (VPg), пов'язаний безпосередньо з РНК. NSP бере участь в реплікації вірусу і порушенні функцій клітини-господаря.

SVV добре культивується на перещеплених лініях культур клітин PK-15, IB-RS-2, нирки ягняти, Vero, LLC-MK2, і PK-13, LFBKaVβ6, сім'яників свиней (ST), нирки свиней (SK-RST), пухлинній лінії NCI-H1299 (Goolia et al., 2017; Yang et al., 2012).

У лабораторних дослідженнях високу дезінфікуючу ефективність щодо цього вірусу показали окиснювачі (йодофори, препарати кисню й водню), Віркон® тощо (Hole et al., 2017).

Епізоотологічні відомості. SVV було вперше виявлено в 1988 р. у свиней в Сполучених Штатах. З того часу збудник цього захворювання виявлено від свиней, принаймні, в 10 штатах цієї держави (Каліфорнія, Ілінойс, Айова, Канзас, Луїзіана, Мінесота, Нью-

Джерсі, Північна Кароліна, Огайо, Північна Дакота). Останнім часом відбулось збільшення кількості спалахів везикулярної хвороби в Сполучених Штатах поряд з виділенням SVV (Baker et al., 2017; Canning et al., 2016; Gimenez-Lirola et al., 2016; Guo et al., 2016; Hause et al., 2016; Wang et al., 2016). У 2007 році SVV було виділено від імпортованих свиней в Мінесоті. Встановлено, що тварин-носіїві вірусу було завезено з Манітоби (Канада), де носійство вірусу у свиней також було підтверджено (Pasma et al., 2008). У 2011 та 2016 рр. вірус виділяли з мозкової тканини свиней в Канаді. У 2014 р. вірус було виділено в декількох штатах Бразилії (Гоясі, Мінас-Жерайс, Парані, Санта-Катарині) (Singh K. et al., 2012; Laguardia-Nascimento et al., 2016; Leme et al., 2015, 2016; Vannucci et al., 2015); в Гуандуні й провінції Хубей КНР, згодом в провінції Хенань (Qian et al., 2016; Wu et al., 2016, 2017; Wang Z. et al., 2018); в північній провінції Тайланду – Лампхуні (Saeng-chuto et al., 2018); і в центральній частині Західної Колумбії (Sun et al., 2017).

Дослідники вважають, що збудник SVV передається фекально-оральним шляхом (аліментарним), через подряпини, садна тощо. Трансплацентарна передача збудника не доведена (Leme et al., 2016). Вірус виділяли з мигдаликів хворих свиней, сечі, фекалій, з везикул (Joshi et al., 2016; Leme et al., 2016). SVV було виділено від мишей і мух на неблагополучній фермі (Joshi et al., 2016).

Показано, що вплив стресу (особливо під час транспортування) зумовлює швидке поширення вірусу серед поголів'я свиней і виникнення SVV-асоційованої везикулярної хвороби (Baker et al., 2017; Joshi et al., 2016).

У Бразилії в 2014 році смертність новонароджених поросят (вік до 4 діб) у неблагополучних з SVV господарствах становила 20–30 % (в окремих 30–70 %). Описані випадки загибелі новонароджених поросят (Leme et al., 2016; Vannucci et al., 2015). Смертність за цього захворювання серед дорослих свиней практично не реєструють.

Патогенез. Після потрапляння до організму тварини вірус розмножується в епітеліальних клітинах, язиці, яснах, міокарді, легенях, нирках, печінці, сечовому міхурі, мозку, кишечнику (Leme et al., 2016).

Клінічні ознаки і перебіг. Вірус має відносно короткий інкубаційний період – до 3 діб, клінічні ознаки захворювання виникають вже на 4–5 добу (Joshi et al., 2016; Montiel et al., 2016). Клінічні ознаки, які спостерігають безпосередньо у господарствах, характеризу-

ються кульгавістю у 80–90 % свиней, а також у них виявляють везикули й ерозії на вінчику й морді.

У дорослих тварин спостерігаються везикулярні ураження. Однак дослідники зазначають, що навіть поросні свиноматки не абортували (Baker et al., 2017; Pasma et al., 2008; Vannucci et al., 2015). Під час експериментального зараження свиней клінічні ознаки характеризувалися летаргією й кульгавістю, які зберігались впродовж 2–10 діб, везикулярні ураження виникають на рилі, м'якушах, вінчику, міжпальцевих просторах, підошві (Joshi et al., 2016). Коротка віремія спостерігалась впродовж 3–10 діб, вірус виділяли в оральному й носовому секретах, калі різних тварин впродовж 1–28 діб (Joshi et al., 2016). У деяких тварин спостерігалась незначна кульгавість, набряки коронарних ділянок на кінцівках, в окремих тварин виразки та ерозії на місці розкритих везикул, вогнищеві некрози у міжпальцевих просторах (Montiel et al., 2016).

У новонароджених поросят, здебільшого, не реєструють везикулярних уражень. Під час спалаху цього захворювання в Бразилії в 2014–2015 рр., у поросят 3–20-добового віку розвивалась діарея, яка супроводжувалась м'язовою слабкістю, зниженням активності, збільшенням слиновиділення й певними неврологічними ознаками. У деяких тварин цієї групи спостерігалось почервоніння шкіри й раптові смертельні випадки. Поросята, які вижили після перехворювання, відновлюються впродовж 3–10 діб (Leme et al., 2016; Vannucci et al., 2015).

Патолого-анатомічні зміни. Описані незначні крововиливи на костальній і легеневій плеврі, дифтеритний глосит та виразкові ураження коронарних артерій. Гістологічним дослідженням виявляють інтерстиціальну пневмонію, міокардит, дифтеритний глосит, енцефаліт і атрофію кишкових ворсинок із вакуолізацією поверхневих епітеліальних клітин (Leme et al., 2016).

Діагностика. Лабораторне вірусологічне дослідження передбачає зараження культур клітин (лінії свинячого походження). Адже вірус доволі швидко спричинює цитопатичний ефект.

Ідентифікацію вірусу проводять в РН (VN), ІФА (ELISA) або *rRT-PCR*. Звичайний *OT-PCR*, націлений на ділянку VP3/VP1 (Leme et al., 2015), аналіз *rRT-PCR SYBR Green* на основі ділянки VP1 (Bracht et al., 2016) і *Taqman® rRT-PCR* на 3D-ділянку (Dall-Agnol et al., 2017; Fowler et al., 2017).

Антитіла до вірусу виявляють в конкурентному ІФА, РН й імунофлуоресцентним тестом (IFAT) (Goolia et al., 2017; Yang et al.,

2012). Вірусонейтралізуючі антитіла до SVV виявляють на 5 добу після зараження (Joshi et al., 2016).

Диференційна діагностика. Це нове везикулярне захворювання за клінічними ознаками подібне до *ящуру*, *везикулярної екзантеми свиней*, *везикулярної хвороби свиней*, *везикулярного стоматиту*. Диференційну діагностику захворювання проводять вірусологічними методами досліджень (Joshi et al., 2016; Montiel et al., 2016; Neidbalski W., Fitzner A., 2019).

Профілактика і заходи захисту. Профілакувати й контролювати це захворювання доволі тяжко, адже на поголів'ї свиней вірус розповсюджується за відсутності клінічного прояву захворювання.

Комерційні вакцини не розроблено. Експериментальна інактивована культуральна вакцина була успішно використана на свинях (Yang et al., 2018).

ВЕЗИКУЛЯРНА ХВОРОБА СВИНЕЙ

Везикулярна хвороба свиней (лат. *Morbus vesicularis suum*; англ. *Swine vesicular disease*; абр. *SVD*) – гостра контагіозна хвороба, яка характеризується гарячкою, везикулярними висипаннями на шкірі п'ятачка, вимені, вінчика, міжкопитної щілини, м'якушів та слизовій оболонці ротової порожнини.

Хвороба є зооозною. Інфекція траплялася у лабораторних працівників. Вірус може циркулювати серед овець та великої рогатої худоби, свині є єдиним природним господарем.

Історична довідка. Хворобу вперше виявлено в Ломбардії (Італія) (1966). Вірус, виділений від загиблих свиней, був ідентифікований як збудник нової хвороби і віднесений Ньюманом, Роуландсом та Брауном (1968) до ентеровірусів. У 1971 р. везикулярна хвороба свиней була діагностована в Гонконгу. Хворобу було викорінено в Японії в середині 70-х рр. (Mowat G.N. et al., 1972). У Великобританії хворобу реєстрували в 1972–1982 рр. *SVD* діагностовано в Австрії, Італії й Польщі, в 1975 р. в Нідерландах. Саме в Великобританії було розроблено і впроваджено стратегію захисту від цього захворювання. У 80-х роках ХХ ст. захворювання залишалось ендемічним для Італії, виникали спорадичні спалахи хвороби в інших Європейських країнах впродовж 90-х років ХХ ст., в Португалії – у 2003, 2004 та 2007 рр. Крім того, хворобу періодично реєстрували в Авст-

рії, Бельгії, Франції, Греції, Нідерландах, Швейцарії, Німеччині, Китаї та на Мальті.

Найвні різні теорії щодо походження цього захворювання, однак є лабораторні дані про те, що це був новий вірус, подібний із людським ентеровірусом. Африка, Південна і Північна Америка, Австралія, Нова Зеландія донині вільні від везикулярної хвороби свиней. Нині SVA-інфекцію реєструють в США, Канаді, Бразилії, Китаї і Таїланді. Спалахи SVA-інфекції в Азії доводять, що вірус не обмежений певними географічними регіонами і може розповсюджуватися в глобальному масштабі в майбутньому.

Везикулярну хворобу свиней, після її виникнення, включили до Списку хвороб МEB (ОIE), оскільки захворювання клінічно подібне до ящуру. Україна була неблагополучна з везикулярної хвороби свиней у 1972 році. Нині територія нашої держави є благополучною (Dekker A., 2000; Zimmerman J.J. et al., 2019). Із країн Європи в 2007 р. неблагополучною була Португалія, у 2005–2014 рр. Італія (ОIE).

Характеристика збудника. Збудник хвороби (SVDV) – РНК-вмісний, безоболонковий сферичний вірус діаметром 30–32 нм. Належить до роду *Enterovirus* родини *Picornaviridae*. Геном представлений одиначною ниткою РНК. Геном РНК складається близько із 7400 нуклеотидів, і кодує для одного поліпротеїну 2815 амінокислот. Цей поліпротеїн посттрансляційний і розщеплюється на 11 білків. Чотири з цих білків, 1A, 1B, 1C і 1D, утворюють вірусний капсид, і один білок, 3B, пов’язаний з РНК і, відповідно, також є структурним білком. Решта неструктурні білки, які беруть участь в реплікації вірусу і клітини-господаря (Inoue T. et al., 1989). SVDV мають один серотип. Ізоляти, однак, можна розподілити на чотири окремі філогенетичні групи (різні антигенні/геномні варіанти) методом порівняння моделей реакції моноклональних антитіл і нуклеотидного секвенування гена 1D (VP1) (Broschi E. et al., 1997). Усі геномні варіанти еволюціонували послідовно в різні періоди часу, за виключенням третього й четвертого варіантів, які циркулювали разом в Італії в 1992–1993 роках. Усі SVDV, які виділяють з того часу, значно відрізняються й групуються переважно в унікальній четвертій антигенній/геномній лінії; однак і серед них розрізняють дві геномні сублінії (Knowles et al., 2007). Антигенно й генетично SVDV пов’язаний з вірусом Коксакі В1 людини. Було висунуто гіпотезу, що він виник в результаті рекомбінації з іншим ентеровірусом людини – Коксакі А9

(Bruhn et al., 2015). Під час спалаху інфекційного захворювання з везикулярним синдромом у свиней у 1975 р. в Росії, було виділено вірус подібний до людського Коксакі В4, який серологічно відрізнявся від *SVDV/CV-B5* (Lomakina et al., 2016).

Вірус без адаптації репродукується в первинних культурах клітин нирок поросят і перещеплюваних культурах *PK-15*, *SK6*, *IBRS-2*, як у моношарі, так і культиваторах значного об'єму (суспензійне культивування). Він спричинює ЦПД, утворюючи скупчення у вигляді грон. Вірус у культурах клітин накопичується в титрах 8,0–9,0 Іг ТЦД₅₀/см³, що дає змогу отримувати ефективні вакцинні препарати без попереднього концентрування вірусного антигену (Сергеев В.А., 1993; Nardelli L. et al., 1968; Callens M., Clercq K. de, 1999).

В організмі інфікованих і щеплених тварин вірус утворює вірусонейтралізуючі, преципітувальні і комплементозв'язувальні антитіла. Гемаглютинабельні та гемадсорбційні властивості вірусу не встановлено. Вірус у високих концентраціях виявляють в епітелії уражених ділянок шкіри, лімфовузлах та кістковому мозку. Експериментально досить легко вдається заразити 1-добових мишенят, у яких через 24–30 год після введення інфікованого матеріалу спостерігаються чіткі ознаки ураження центральної нервової системи (тремор, порушення координації рухів, паралічі та загибель на 7-му добу). Експериментально вдається заразити овець. Після зараження в їх організмі утворюються антитіла. Вівці у клінічній формі не хворіють.

Вірус везикулярної хвороби свиней досить стійкий у зовнішньому середовищі – упродовж 3 міс. зберігається у фекаліях та сечі, 2 міс. – у гної, не менше як 20 міс. – на контамінованих поверхнях за мінусових температур. В інфікованих тушах за мінус 20 °С залишається життєздатним 11 міс., у замороженій свинині – більше року, у м'ясних відходах від вимушено забитих хворих свиней за температури не вище 0 °С зберігається впродовж 100 діб. За 60 °С інактивація відбувається впродовж 30 хв. Добре інактивується 0,5 % розчином гіпохлориту натрію і 0,2 % розчином йодозолу. Вірус *SVDV* (SVDV) надзвичайно стабільний в діапазоні рН 2,5–12,0 (Lin F., Kitching R.P., 2000; Dekker A., 2000). Наприклад, 2 % розчин формальдегіду інактивує вірус за 18 хв (Terpstra C., 1992).

Епізоотологічні відомості. За природних умов хворіють лише свійські та дикі свині усіх вікових груп.

Хвороба має зоонозний прояв. Лабораторні працівники, що контактували із свиньми, зараженими британським польовим штамом, мали специфічні вірусонейтралізуючі антитіла. Згодом було доведено, що під час роботи з цим вірусом та догляду за хворими тваринами можливе зараження людей. Як зазначали вище, вчені припускають можливість походження цього вірусу від ентеровірусів, що циркулюють серед людей. Підтвердженням гіпотези є те, що цей збудник у людей спричинює хворобу, подібну до Коксакі-інфекції (Brown F. et al., 1976).

Джерелом збудника інфекції є хворі та перехворілі свині-вірусососії, з організму яких вірус у значній кількості виділяється в зовнішнє середовище зі слиною, носовим слизом, спермою, фекаліями та сечею. У підтриманні епізоотичного процесу беруть участь безсимптомно перехворілі свині. Персистування вірусу в таких тварин триває впродовж 4–6 міс. (Lin F. et al., 1998). Уражені вірусом свині можуть виділяти вірус з носа і рота, а також з фекаліями за 48 годин до появи клінічних ознак. Значна кількість вірусу виділяється в перші 7 діб після зараження, виділення його з носа й рота здебільшого припиняється впродовж 2 тижнів. Збудник може навіть виділятися з фекаліями впродовж 3 місяців, хоча переважно це триває близько 1 місяця (Mann J.A., 1981).

Основний шлях передачі вірусу аліментарний, можливий контактний і аерогенний, хоча останній не має провідного значення.

Чинниками передачі вірусу можуть слугувати корми, вода, інфіковані продукти забою від хворих свиней, незнезаражені відходи тваринного походження, а також приміщення, предмети догляду, транспортні засоби. Зараження відбувається за безпосереднього контакту з хворими чи перехворілими тваринами, а також перорально у разі згодування незнезаражених боєнських та кухонних відходів. Іноді вірус проникає в організм через мікротравми шкіри та різні ушкодження в ділянці кінцівок.

Епізоотологічне дослідження у Великобританії доказало, що провідним у розповсюдженні збудника від джерела інфекції до організму сприйнятливих тварин було переміщення свиней (48 %), перевезення заражених свиней (16 %), використання забруднених транспортних засобів (21 %), зв'язок з базарами, де продавались свині (11 %). Суттєве значення у розповсюдженні вірусу мали незнезаражені харчові відходи (15 %) (Hedger R.S., Mann J.A., 1989).

Доведена роль мухи *Calliphora erythrocephale* у розповсюдженні везикулярної хвороби свиней. Цей вірус зберігався в комах на всіх стадіях розвитку.

Хвороба перебігає доброякісно, у вигляді незначних ензоотичних спалахів або обмежених епізоотій. Захворюваність у середньому становить 60 %, однак у спеціальній літературі описано спалахи з ураженням 80–100 % сприйнятливої поголів'я свиней та летальністю 10 %. Після спалаху захворювання серопозитивність у тварин (без прояву клінічних ознак) може становити до 90 % від усього поголів'я тварин, яких утримують у приміщенні.

Є повідомлення про те, що під час ензоотичних спалахів цього захворювання, у процесі пасажування на тваринах, може підвищуватись вірулентність збудника (Dekker A., 2000; Lin F., Kitching R.P., 2000; Neidbalski W., Fitzner A., 2019). Доволі високі титри SVDV були виявлені в глотці овець, які перебували у тісному контакті з SVD-інфікованими свиньми. Так само в овець, які контактували із хворими свиньми, згодом були виявлені вірусонейтралізуючі антитіла до збудника, що підтвердило можливість розмноження останнього в їх організмі (Burrows R. et al., 1974).

Патогенез вивчений недостатньо. Вважають, що перебіг хвороби має дві стадії. Спочатку в місцях проникнення збудника уражується епітелій, а через 36 год утворюються первинні везикули. Перша стадія триває 2–6 днів, проявляється гарячкою та утворенням на п'ятачку й слизовій оболонці ротової порожнини везикул. Потім вірус проникає в кров і лімфу, розноситься по всьому організму, спричинюючи вірусемію та генералізацію процесу. У другій стадії, що триває 1–4 доби, спостерігається утворення вторинних везикул на кінцівках та вимені. Після розкривання везикул температура тіла знижується, уражений епітелій загоюється. Повне видужування тварин настає лише через 2–3 тижні.

Слід зазначити, що титри SVDV в міокарді й мозку значно перевищують кількість вірусу у плазмі крові. Значні концентрації вірусу виявлено після експериментальної інфекції також в лімфатичних вузлах (Chu R.M. et al., 1979; Dekker A. et al., 1995; Lai S.S. et al., 1979). Титр вірусу в шкірі інфікованих тварин становить 10^6 TCID/cm³, у міжреберних м'язах – 10^4 TCID/cm³.

Клінічні ознаки та перебіг. Везикулярна хвороба свиней може проявлятися в субклінічній, маловираженій або тяжкій формі, залежно від штаму збудника, шляхів проникнення, інфікуючої дози, віку

і умов утримання тварин. Інкубаційний період за везикулярної хвороби свиней становить 2–7 діб.

За гострого перебігу захворюваність може охоплювати 100 % свинопоголів'я, особливо якщо тварини інтактні й збудник у господарство занесено вперше. У більшості тварин спостерігається гарячка (40,5–42 °С), пригнічення, зниження апетиту, особливо в період утворення первинних і вторинних везикул. Водночас на шкірі в ділянці вінчика, міжкопитної щілини та на м'якушах ратиць з'являються везикули, які згодом розкриваються, оголоючи болючі ерозії та виразки. Виявляють сильну кульгавість (тварини кульгають на одну або обидві кінцівки), утруднене пересування, в окремих тварин – спадання рогового башмака. Близько в 10 % хворих тварин везикули виявляють також на слизовій оболонці ротової порожнини, губах, язичку. За легкої форми хвороби свині через 1–3 тижні повністю видужують, за тяжкої – спостерігаються ознаки ураження центральної нервової системи (збудження, порушення координації рухів, паралічі), часто з летальними наслідками. У свиноматок спостерігають аборти, реєструють везикулярні ураження шкіри вим'я (Hedger R.S., Mann J.A., 1989). Під час експериментального зараження свиней виникав негнійний менінгоенцефаліт, який не призводив до значних порушень у діяльності центральної нервової системи (Chu R.M. et al., 1979).

За підгострого перебігу хвороби клінічні ознаки виражені слабо. Хвороба повільно розповсюджується серед свинопоголів'я. Хворіють лише окремі тварини. У них виявляють поодинокі везикули на вінчику, пригнічення, схуднення, інколи припухання суглобів, кульгавість, проноси. Захворілі свині, здебільшого, одужують. У разі ускладнення секундарною мікрофлорою можливі ентероколіти, пневмонії та значний падіж серед поросят-сисунів.

Хронічний перебіг хвороби виявляють лише за наявності в сироватках крові специфічних антитіл у високих титрах.

Для вірусу везикулярної хвороби свиней також характерний латентний перебіг захворювання із циркуляцією його серед поголів'я (Lin F., Kitching R.P., 2000).

Патолого-анатомічні зміни подібні до тих, що спостерігаються в разі захворювання свиней на ящур. Виявляється везикулярне ураження шкіри на кінцівках у ділянці вінчика, міжкопитної щілини, м'якушів ратиць, рідше – ураження слизової оболонки ротової порожнини й вимені. На місці везикул, що розкрились, спостерігають

ерозії та виразки. У перехворілих тварин залишаються шрами і на шарування рогової речовини в ділянках ратиць.

У місцях утворення везикул та ерозій гістологічно розрізняють зміни двох типів. Зміни першого типу характеризуються вакуолізацією клітин шипоподібного шару, пікнозом ядер, роз'єднуванням клітин і формуванням дрібних везикул, які, зливаючись, утворюють великі везикули. Їх краї щільно з'єднані з неураженим епітелієм. Базальний шар спочатку зберігається, а потім інфільтрується нейтрофільними гранулоцитами, еозинофільними й мононуклеарними клітинами.

Зміни другого типу супроводжуються дегенерацією клітин шипоподібного шару. Роз'єднані ділянки епітелію сильно інфільтровані нейтрофільними гранулоцитами з домішкою значної кількості решток ядер і детритних мас. Везикули не утворюються (Dekker A., 2000; Lin F., Kitching R.P., 2000; Neidbalski W., Fitzner A., 2019).

Діагностика. Діагноз визначають на підставі епізоотологічних даних, характерних клінічних ознак хвороби та патолого-анатомічних даних. Остаточний діагноз встановлюють з використанням лабораторних методів досліджень.

Для дослідження в лабораторію ветеринарної медицини направляють стінки нерозкритих везикул та їх вміст (не менше 2,0 см³ везикулярної рідини від 2–5 хворих тварин), відібрані в першу добу їх утворення. Попередньо ці ділянки шкіри промивають водою з антибіотиками (по 1000 ОД/см³ бензилпеніциліну натрієвої солі та стрептоміцину сульфату). Стінки нерозкритих везикул беруть із уражених ділянок шкіри п'ятачка, вінчика, м'якушів, копитець, з вим'я. Останні зрізають ножицями, поміщають у стерильні пробірки або флакони й транспортують у термосі з льодом. Для ретроспективної діагностики направляють проби сироватки крові від 5–10 перехворілих тварин.

Лабораторна діагностика передбачає виявлення й ідентифікацію вірусного антигену в патологічному матеріалі, ізоляцію вірусу в культурі клітин, проведення біопроби, виявлення специфічних антитіл у сироватках крові перехворілих свиней.

Вірусологічне дослідження проводять за схемою: 1) виділення вірусу на культурі клітин: використовують клітинну лінію *IBRS-2*. У випадку прояву ЦПД клітинну суспензію використовують для підтвердження діагнозу методом ІФА; 2) імунологічні методи: МФА (метод флуоресціюючих антитіл) та ІФА (Hamblin C. et al.,

1984; Callens M., Clercq K. de, 1999; Lin F., Kitching R.P., 2000; McMenamy M.J. et al., 2011); 3) методи молекулярного аналізу з використанням ПЛП (Benedetti et al., 2010; Callens & De Clercq, 1999; Fallacara et al., 2000; Hakhverdyan et al., 2006; Lin et al., 1997; McMenamy et al., 2011; Nunez et al., 1998; Reid et al., 2004; Vangrype & De Clercq, 1996). У цих реакціях використовують різні методи виділення РНК, націлені на різні частини геному *SVDV*, і різні підходи для виявлення продуктів ампліфікації ДНК. Водночас, у порівняльному дослідженні позитивних зразків фекалій із вогнищ *SVD*, одностадійна ОТ-ПЛП (Benedetti et al., 2010) показала кращу діагностичну ефективність з можливістю виявлення всіх циркулюючих геномів сублінії, порівняно з двома аналізами ОТ-ПЦР в реальному часі, націленими на 5'-нетранслюючу ділянку (Reid et al., 2004), і аналізом ізотермічної ампліфікації за допомогою петлі *RT (LAMP)* (Blomström et al., 2008).

Біопробу проводять на однодобових білих мишенятах, яких заражають інтрацеребрально. За наявності в патологічному матеріалі вірусу везикулярної хвороби свиней мишенята гинуть упродовж 3–10 діб з характерними явищами паралічів. Для визначення специфічності вірусного антигену суспензію їх органів досліджують в РЗК або ІФА. Хвороба легко відтворюється за орального, підшкірного та внутрішньошкірного зараження свиней будь-якого віку. Через 36 год на місці введення вірусу в п'яточок утворюються везикули, які згодом перетворюються на ерозії. Генералізація процесу супроводжується ураженням шкіри в ділянці вінчика, міжкопитної щілини та м'якушів.

Для ретроспективної діагностики везикулярної хвороби парні або одноразово відібрані сироватки перехворілих свиней досліджують у РЗК, РН, РДП, ІФА. Серологічну реакцію вважають позитивною за не менш як дворазового збільшення титру специфічних анти-тіл у другій парній сироватці крові.

ІФА рекомендована МЕБ як стандартний метод. Нині специфічність методу збільшилася завдяки застосуванню моноклональних антитіл (Brocchi et al., 1995; Chénard et al., 1998).

Диференційна діагностика передбачає виключення ящуру, везикулярної екзантеми та везикулярного стоматиту свиней. На ящур, на відміну від везикулярної хвороби, крім свиней, хворіють тварини інших видів. У свиней уражаються кінцівки і п'яточок, а слизова оболонка – лише як виняток. Проводять біопробу на морських свинках, які не сприйнятливі до вірусу везикулярної хвороби, а також

враховують результати РЗК або ІФА зі специфічними антигенами та ящурними антисироватками (це дає змогу надійно диференціювати зазначені хвороби) (Спирин В.К. и соавт., 1998). На везикулярний стоматит хворіють не лише свині, а й велика рогата худоба, коні. Везикулярна екзантема має більш злюкисний перебіг, ніж везикулярна хвороба, поширюється значно повільніше.

У разі диференціації цих інфекцій застосовують біологічну пробу на лабораторних тваринах та курячих ембріонах (КЕ) (табл. 1).

Таблиця 1 – Чутливість лабораторних тварин та курячих ембріонів до вірусних хвороб з везикулярним синдромом

Тварина	Спосіб зараження	ВХС	ВЕС	Ящур	ВС
Морські свинки	Внутрішньо-м'язово	–	–	+	+
Мишенята (7-добові)	Внутрішньо-черевно	–	–	+	+
Мишенята (1–5-добові)	Інтрацеребрально	+	–	+	+
Миші дорослі	Інтрацеребрально	–	–	–	+
Курячі ембріони (7–8-добові)	В алантоїсну порожнину або на ХАО	–	–	–	+

Примітка: (+) – наявність ознак; (–) – відсутність ознак; ВХС – везикулярна хвороба свиней, ВЕС – везикулярна екзантема свиней, ВС – везикулярний стоматит.

Для ідентифікації та диференціації вірусів, що спричинюють хвороби з везикулярним синдромом, можна використовувати лінії культур клітин різного походження (табл. 2).

Таблиця 2 – Цитопатогенний ефект вірусів-збудників хвороб із везикулярним синдромом

Культура клітин	ВХС	ВЕС	Ящур	ВС
Курячого ембріона	–	–	–	+
Нирки свиней	+	+	+	+
Нирки поросяти	+	+	+	+
Нирки теляти	–	–	+	+
Нирки морської свинки	–	–	+	+
ВНК-21	–	–	+	+

Примітка: (+) – наявність ЦПД; (–) – відсутність ЦПД.

Диференціювати вірус везикулярної хвороби (ВХС) від везикулярної екзантеми свиней (ВЕС), ящуру та везикулярного стоматиту (ВС) можна за фізико-хімічними властивостями (табл. 3).

Ізоляція вірусного антигену везикулярної екзантеми та його ідентифікація в РЗК, РН, РДП або ІФА дають змогу диференціювати це захворювання від ящуру (Nardelli L. et al., 1968; Callens M., Clercq K. de, 1999).

Таблиця 3 – Порівняльні дані фізико-хімічних властивостей вірусів

Властивість	ВЕС	ВХС	ВС	Ящур
Чутливість до ефіру	Стійкий	Стійкий	Нестійкий	Стійкий
Чутливість до pH 5,0	Стійкий	Стійкий	Стійкий	Нестійкий
Стабілізація 1 M MgCl ₂ за 50 °C	Не стабілізується	Стабілізується	Не стабілізується	Не стабілізується

Лікування проводять антисептичними, слабкими дезінфекційними та в'язучими засобами (розчин перманганату калію, мідного купоросу). Застосовують також антибіотики, різні мазі.

Імунітет. Ранні вірусонейтралізуючі антитіла виявляють у тварин на 4-ту добу захворювання. Спостерігаються вони в крові перехворілих тварин впродовж 4 міс. Встановлено кореляцію між титрами вірусонейтралізуючих антитіл у щеплених морських свинок і свиней.

У свиней, що перехворіли на везикулярну хворобу, утворюється стійкий імунітет терміном до 2 років. Поросята через молозиво імунних свиноматок набувають пасивного імунітету тривалістю до 2–3 тижнів.

У разі носійства вірусу самицею антитіла в крові поросят, які ссали таку свиноматку, виявляють впродовж 4–6 місяців (Bellini S. et al., 2010).

Для специфічної профілактики запропоновано інактивовані вакцини з різними ад'ювантами, після застосування яких у поросят формується доволі тривалий імунітет (Delagneau J.F. et al., 1974; Gourteau J.M. et al., 1975; McKercher P.D., Graves J.H., 1976; Mowat G.N. et al., 1974). Подібні препарати виготовляють у Франції (лабораторія Roger Bellon). У Великобританії (Pirbright Institute) виготовляли інактивовану аміноетилетиленіміном гідроксидалюмінієву вакцину (Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И., 2007).

Профілактика та заходи захисту. Передусім запобігають занесенню збудника везикулярної хвороби свиней на територію країни. З цією метою з неблагополучних країн та регіонів забороняють завозити свиней, м'ясопродукти та шкури, використовувати для годівлі свиней кухонні відходи, зібрані в аеропортах, літаках, поїздах та пароплавах, які обслуговують міжнародні лінії. Усіх свиней, що надходять з благополучних країн, обов'язково карантинують і вибірково досліджують серологічними методами на везикулярну хворобу.

Після того як *SVD* було визнане окремим захворюванням, диференціювання його від ящуру, везикулярного стоматиту й везикулярної екзантеми становило певні труднощі. Тому було загальноновизнано, що наявність такої інфекції в країнах вільних від цих вірусних інфекцій неможлива. Саме з цих причин *SVD* потрапила до списку А МЕБ (існував приблизно до 2010 р. й був замінений списком “транскордонних” хвороб). У зв'язку з цим фактом хвороба підлягала реєстрації у більшості країн і в разі спалаху запроваджували суворий контроль й обмеження щодо руху худоби. Заходи передбачали забій і знищення заражених стад свиней, із наступним відслідковуванням і спостереженням за свиньми в інших приміщеннях, до яких може бути занесений збудник. Після забою й утилізації свиней, приміщення ретельно прибиралися й піддавалися дезінфекції. Витрати на контроль, заходи захисту й торговельні обмеження були значними. У 1993 р. експорт голландських свиней було заблоковано на 1 місяць (рішення 93/128/ЄЕС), а збитки через втрати експорту оцінювались близько в 16 млн євро (Terpstra C. et al., 1995). Однак діагностичні тести стали доступними, економічними й високочутливими. Останніми роками *SVD* взагалі перебігала лише безсимптомно. Відповідно до рішення МЕБ у січні 2015 р. хворобу вилучено із Наземного кодексу тварин. Водночас розділ з діагностики *SVD* в цьому керівництві було збережено, довідкові міжнародні лабораторії з цього захворювання в ЄС *RL* в Пирбрайті та *OIE RL* в Брешії, продовжують функціонувати. Однак МЕБ проінформував лабораторії про припинення фінансування щодо *SVD*, а ЄС зняв обов'язкові вимоги щодо повідомлення про захворювання із січня 2015 року (Niedbalski W., Fitzner A., 2017).

Про будь-який підозрілий спалах потрібно повідомляти службу ветеринарної медицини. Якщо хвороба з'являється, контрольні заходи передбачають утилізацію (згідно з правилами) всього сміття, контроль руху свиней тощо. Екстенсивний нагляд необхідний для пошуку субклінічно інфікованого стада. Вірусні залишки є заразли-

вими впродовж тривалого часу, тому потрібно проводити належну дезінфекцію приміщень, транспорту і устаткування. Найбільш ефективні дезінфекційні засоби – сильні луги, а також гіпохлорид або кислотні йодофори, які можна використовувати, за відсутності органічного матеріалу (Dekker A., 2000; Lin F., Kitching R.P., 2000; Neidbalski W., Fitzner A., 2019).

У разі виникнення везикулярної хвороби свиней неблагополучний пункт карантинують, а в господарствах та м'ясопереробних підприємствах, з якими за 10 діб до появи хвороби підтримували міжгосподарські відносини, запроваджують *карантинні обмеження*. Здійснюють суворі заходи щодо ізоляції епізоотичного осередку та знищення збудника хвороби в зовнішньому середовищі. У неблагополучному пункті проводять забій на м'ясо свиней всієї неблагополучної групи на спеціально обладнаному з цією метою майданчику або на санітарній бойні найближчого м'ясокомбінату. Туші забитих свиней і субпродукти використовують для виготовлення варених та варено-копчених виробів. Неблагополучні свинарські приміщення, де тимчасово перебували інфіковані свині, а також вигульні двори, інвентар, станки, обладнання, транспорт піддають ретельному механічному очищенню та дезінфекції суспензією хлорного вапна (5 %) дворазово з інтервалом 5 діб або 3 % розчином нафталізолу. Гній незаражують біотермічним методом. Труп свиней спалюють.

У неблагополучній і загрозовій зонах виявляють місця перебування та міграції диких свиней, організують ветеринарне спостереження за станом їх здоров'я. Карантинні обмеження з неблагополучного пункту знімають після забою всього свинопоголів'я та проведення заключної дезінфекції або через 30 діб з дня останнього випадку видужування хворих тварин. Комплектування свиноферми після ліквідації хвороби дозволяють лише після зняття карантинних обмежень та одержання негативних результатів біопроби на 4–5-місячних підсвинках, яких спеціально розміщують у неблагополучних приміщеннях і утримують там під ветеринарним наглядом упродовж 30 діб.

ВЕЗИКУЛЯРНИЙ СТОМАТИТ

Везикулярний стоматит (лат. *Stomatitis vesicularis*; син.: везикулярний десквамативний стоматит) – висококонтагіозна, з гострим перебігом вірусна хвороба коней, мулів, великої рогатої худоби і

свиней, яка характеризується гарячкою та везикулярними ураженнями слизової оболонки ротової порожнини, язика, шкіри губ, сосків вимені, вінчика, міжкопитної щілини, коронарних артерій (Letchworth G.J. et al., 1999).

Історична довідка. Hanson R.P. (1952) вказував, що “хворобу язика” реєстрували в США серед коней, великої рогатої худоби і свиней в 1801, 1802 і 1817 рр. Хворобу також реєстрували серед коней і мулів у США в 1862 р., потім у Південній Африці (1884, 1897). У 1915–1918 рр. захворювання зареєстровано у Франції (занесене з військовими кіньми з Канади), Німеччині, Англії та Італії. Під час значної епізоотії серед коней і великої рогатої худоби в південних штатах США у 1926 р. W. Cotton вперше виділив і описав збудник везикулярного стоматиту першого серотипу (штам Нью-Джерсі). У 1927 році виділено та описано вірус другого серологічного типу (штам Індіана). У 1939 році хворобу діагностовано у коней і великої рогатої худоби в Аргентині, 1941 р. – у Венесуелі у великої рогатої худоби, коней і свиней, у 1943 р. – в Колумбії у свиней. У 1950 р. хворобу зареєстровано в Мексиці. Значні епізоотії цього захворювання у великої рогатої худоби і коней в США реєстрували в 1889, 1906, 1916, 1926, 1937, 1949, 1963, 1982 і 1995 роках. Незначні спалахи спостерігали в інші роки.

Хвороба має сезонний перебіг, спостерігається на південно-східних територіях США, на півдні Мексики, в Центральній Америці, північній частині Південної Америки. Спорадичні спалахи цього захворювання реєструють в Африці й Азії (Letchworth J. et al., 1999).

Згідно з класифікацією МЕБ захворювання нині не відносять до списку транскордонних хвороб (за колишньою класифікацією захворювання належало до списку А, так званих конвенційних хвороб). Хвороба зоонозна і є доволі заразною для людини. В людей, здебільшого, супроводжується гарячковим станом, остудою, нудотою, блюваннями, головним болем, ретробульбарним болем, міалгією, болем у грудях, слабкістю, фарингітом, кон’юнктивітом і лімфаденітом (Reif J.S. et al., 1987). У дітей можуть виникати енцефаліти (Jones F.M., 1987). Везикулярні ураження можуть бути виявлені в глотці, слизовій щік і язика (Yuill T.M., 1981).

У США економічні збитки у разі спалаху VS становлять 100–200 доларів на корову, а середні втрати на неблагополучному ранчо становили 15 565 доларів (Goodger W.J. et al., 1985; Hayek A.M. et al., 1998).

Характеристика збудника. Захворювання спричинює РНК-вмісний вірус із родини *Rhabdoviridae* роду *Vesiculovirus*. Віріон має кулеподібну форму, розміром – 175х70 нм. Спіральний нуклеокапсид вкритий зовнішньою оболонкою з шилоподібними виступами (10 нм).

Генетична структура. РНК складається з 5 генів (*N*, *P*, *M*, *G* та *L*, які становлять собою білок нуклеокапсиду, фосфопротейн, матричний білок, глікопротеїн і, відповідно, *L*-білок або полімерази) (Banerjee A.D. et al., 1977; Abraham G., Banerjee A.K., 1976; Banerjee A.K. et al., 1984).

Хоча в природі існує багато членів роду *Vesiculovirus*, саме відмінні один від одного серотипи Нью-Джерсі (*NJ*; *VSNJV*) та Індіана (*IND*; *VSIV*) становлять особливий інтерес для Західної півкулі. Ці два віруси подібні за розміром і морфологією, але чітко диференціюються в реакції нейтралізації. Серотип Індіана має 3 підтипи: *VSIV-1* (класичний), *VSIV-2 (Cocal)* і *VSIV-3 (Alagoas)*. Серотип Нью-Джерсі має 2 підтипи, які диференціюють у РН, РЗК і РДП (Bezerra C.S. et al., 2018).

Ізоляти серотипу *NJ* і підтипу *IND-1* були виділені в ендемічних зонах за цим захворюванням: на південному сході США, в Мексиці, Центральній Америці, Панамі, Венесуелі, Колумбії, Еквадорі, Перу. Штам *IND-2 Salto-Argentina/63* був виділений від коней в Аргентині в 1963 році. Останній штам разом із *IND-2 Maipu-Argentina/86* і двома іншими, виділеними в 1966 і 1979 рр. у Бразилії, класифіковано в один підтип, який інфікує лише коней (Alonso A., Martins M., 1991; Alonso Fernandez A., Sondahl M.S., 1985). У худоби, яку утримували разом із ураженими кіньми, антитіл не виявляли (Alonso A., Martins M., 1991). Перше виділення *VSV* в Бразилії сталося в 1964 р. (Andrade et al., 1980) із слизової оболонки рота хворих коней у штаті *Alagoas (VSIV-3)*. Через 2 роки *VSIV-2* було вперше ідентифіковано в Бразилії у коней в штаті Сан-Паулу. Штам *IND-3 Alagoas-Brazil/64* виділявся спорадично лише в Бразилії. До 1977 р. штами підтипу *IND-3* виділяли лише від коней. Однак *IND-3 Espinosa-Brazil/77* був першим штамом, виділеним від великої рогатої худоби. Усі відомі штами *IND-3* уражують худобу менше, ніж коней (Alonso A., Martins M., 1991; Alonso Fernandez A., Sondahl M.S., 1985).

Отже, нині *VS* ендемічний в північній частині Південної Америки, і спалахи в Бразилії здебільшого пов'язані з *VSIV-3*, але в деяких регіонах випадки захворювання асоціюються з *VSIV-2*. За період

2005–2013 рр. під час спалахів захворювання домінував *VSIV-3* (169 спалахів) і спорадично виділяли *VSIV-2* (Bezerra C.S. et al., 2018).

Дслідники зазначають, що існує близько 30 везикуловірусів, які уражують хребетних і безхребетних (Wunner et al., 1995). Людей і тварин уражують *VSV-New Jersey (VSV-NJ)*, *VSV-Indiana (VSV-IN)*, *Alagoas*, *Chalchaqui*, *Chandipura*, *Cocal*, *Isfahan*, *Piry*.

Дослідження доводять, полімераза *VSV* під час реплікації робить таку значну кількість помилок, що практично кожен наступний геном нащадків має щонайменше одну мутацію (Steinhauer et al., 1989; Domingo et al., 1996).

Збудник розмножується в організмі хребетних і комах багатьох видів. Він легко культивується в 7–8-добових курячих ембріонах (у разі зараження на хоріоантантаїсну оболонку та інкубації за 35 °C), у первинних і перещеплюваних культурах та лініях клітин тварин різних видів. Вірус реплікується в цитоплазмі клітин і дозріває на мембрані цитоплазми, сприяючи ЦПД на 2–4-у добу після зараження. Титр вірусу коливається в межах 10^5 – 10^8 ТЦД₅₀/см³.

У лабораторних умовах хвороба легко відтворюється на великій рогатій худобі, конях, мулах, ослах, оленях, косулях (у разі зараження в слизову оболонку язика), на свинях (у шкіру п'ятачка), морських свинках (внутрішньошкірно, у плантарну поверхню лапок), кролях, хом'яках, кішках, мишах. У разі зараження *VSV* новонароджених мишенят і курячих ембріонів вони гинуть. Гине також більшість експериментально заражених морських свинок, хом'яків, тхорів, мишей, пташенят (Hanson R.P., 1981; Carbrej E.A., 1982).

Усі штами збудника аглютинують еритроцити барана та індукують утворення в організмі заражених тварин вірусонейтралізуючих, комплементозв'язувальних і преципітувальних антитіл.

Стійкість збудника порівняно невисока. Він чутливий до хлороформу і ефіру, а також до дії світла. Стабільний за концентрації водневих іонів (*pH*) 4,0–11,5. У ґрунті за 4–6 °C вірус зберігається впродовж 1 міс., за 37 °C гине впродовж 3–4 діб, за 60 °C – за 20–30 хвилин. Він виживає в 0,5 % фенолі впродовж 23 діб, у 50% забуференому розчині гліцерину (*pH* 7,5) – близько місяця; 2–3 % розчини натрію гідроксиду вбивають його за 15 хвилин.

Епізоотологічні відомості. Впродовж останніх 15 років захворювання реєстрували в США (2005, 2006, 2009, 2010, 2014), Болівії (2005, 2006, 2009), Еквадорі (2005–2014), Белізі (2005, 2007, 2011, 2012, 2013, 2014), Бразилії (2005–2014), Перу (2005–2014), Колумбії

(2005–2014), Коста Ріці (2005–2014), Сальвадорі (2005, 2008–2014), Гватемалі (2005–2014), Гондурасі (2007–2014), Нікарагуа (2005–2014), Пакистані (2013–2014), Панамі (2005–2014) (із 2015 року офіційні повідомлення на сайті *OIE* відсутні).

У природних умовах на везикулярний стоматит, здебільшого, хворіють свині, велика рогата худоба, вівці, коні, лами. Вівці хворіють особливо тяжко. Можуть хворіти еноти, косулі, дикі кабани. Експериментально вдається заразити хом'яків і тхорів, а кролів, котів, кіз, козуль і оленів – вдається не завжди. Собаки, кури і голуби стійкі до цього вірусу. Антитіла до цього збудника виявляли у бавовняних хом'яків, койотів, оленів, білоногих хом'яків, качок, собак, мавп, лосів, кіз, вилорогих антилоп, єнотів, індиків і деревних щурів.

Останніми роками епізоотичні спалахи хвороби, переважно, реєструють серед великої рогатої худоби. Повідомлення про природне перехворювання кіз суперечливі.

Джерело збудника інфекції – хворі тварини і тварини-реконвалесценти. Тривалість вірусоносійства остаточно не з'ясована. Аме-риканські дослідники встановили, що тривалість вірусоносійства після одужання тварин становить близько 7 діб (Stallknecht D.E. et al., 2001). Автори вказують, що контактна передача збудника не може забезпечувати тривалу циркуляцію вірусу у домашніх тварин, хоча є одним із провідних шляхів передачі.

Із організму зараженої тварини вірус виділяється з епітелієм везикул і їх вмістом, зі слиною. Концентрація вірусу в слині може становити 10^4 – 10^6 ТЦД₅₀/см³. Провідний шлях проникнення вірусу – слизові оболонки респіраторного і травного трактів (Hanson R.P., Brandyly C.A., 1957).

Тварини зазвичай заражаються у разі контакту хворих зі здоровими. Провідне значення в розповсюдженні хвороби мають такі чинники передачі як інфіковані корми, вода, пасовища, доїльні установки тощо. Можлива механічна передача збудника обслуговуючим персоналом і комахами. Резервуар вірусу остаточно не встановлений, хоча є підстави стверджувати, що він широкий – багато видів домашніх і диких ссавців (кабани, олені, лані й антилопи), холоднокровних (жаби) і комах (комарі, москіти, сліпні тощо) можуть бути носіями цього вірусу. У міжепізоотичний період в організмі холоднокровних і гематофагів вірус може зберігатися впродовж декількох місяців (до 6 і більше).

Везикулярний стоматит, здебільшого, проявляється епізоотичними спалахами, інколи – значними епізоотіями. Спалахи хвороби

можуть повторюватися щорічно. Однак, зазвичай, епізоотичний процес має циклічний прояв і повторюється приблизно через кожні 10–15 років, що пояснюють повним зникненням імунітету у тварин після попередньої епізоотії. В ензоотичних із цього захворювання районах США було виявлено антитіла до вірусу везикулярного стоматиту в крові 70 % корів (від 3- до 10-річного віку), у 35 % молодих тварин (від 4- до 24-місячного віку) і у 70 % телят (до 3-місячного віку), у 100 % коней і 75 % свиней (McNutt S.H., 1963). Реєструють різний за інтенсивністю епізоотичний прояв хвороби серед ураженого стада. Здебільшого клінічні ознаки проявляються у 10–15 % тварин. Переважно клінічний прояв захворювання реєструють у дорослих тварин. У великій рогатій худобі і коней до 1 року захворювання виявляють іноді. Смертність у обох видів практично нульова. Однак висока смертність спостерігається у свиней, уражених вірусом *NJ*. Економічне значення мають масові мастити і зниження надойв у корів.

Рівень захворюваності у коней та прояв клінічних ознак на різних фермах значно варіює. Серопозитивність може коливатись у межах 80–100 %, однак клінічні прояви захворювання спостерігають лише у 25–30 % коней. Здебільшого клінічні ознаки захворювання виявляють у коней, які знаходяться на пасовищі, що пояснюється більш ефективною передачею вірусу внаслідок механічних травм. Лошата до 1 року хворіють іноді, хоча й спостерігається інфекція, підтверджена сероконверсією. Під час спалахів цього захворювання в США у 1995, 1997 і 1998 роках (серотипи *NJ* і *IND-1*) у коней також спостерігали широку сероконверсію.

Везикулярний стоматит є сезонною хворобою в тропічних регіонах, південній Мексиці, Центральній і Південній Америці, має ензоотичний прояв у районах помірного клімату в Північній і Південній Америці. Сезонність проявляється в районах із помірним кліматом, у такому разі спалахи спостерігають здебільшого на початку літа й восени. З настанням холодів або сухого сезону епізоотія припиняється. Встановлено, що в лісистій місцевості і на пасовищах, поблизу річок та озер із відносно великою концентрацією кровосисних комах, захворювання розповсюджується значно швидше. Сезонність пов'язана з масовою появою москітів, гедзів та комарів і збігається з підйомом кривої захворюваності тварин на везикулярний стоматит. Збудник був виділений від комарів та інших комах. Окремі дослідники вказують на трансмісивний шлях передачі вірусу (Comers S.A., Corn J.L., 1992; Francy D.B., Moore C.G., 1998; Mason J., 1978; Thur-

mond M.C. et al., 1987). Механічними переносниками вірусу можуть бути *Stomoxys calcitrans* (6 видів), *Tabanus* (3 види), *Chrysops* і *Aedes* (4 види). Везикуловіруси природним шляхом заражають членистоногих. Зокрема, *VSV-IN* було виділено від *Phlebotomine sandflies* (Galindo et al., 1966; Peralta & Shelokov, 1966) і комарів (Sudia et al., 1967). *VSV-NJ* виділяли від москітів на острові Осабо, штат Джорджія (Corn et al., 1990; Comer et al., 1992) й від очних комарів (Jenney, 1967), домашніх мух, чорних мошок (Francy et al., 1988), комарів (Calisher et al., 1983), мошок (Walton et al., 1987; Kramer et al., 1990) та інших двокрилих негематофагів (Francy et al., 1988), однак не представників *Miridae*, *Cicadellidae* або *Aphidae* (Kramer et al., 1990) на фермах, заражених *VSV*. Ймовірно, що не лише москіти *Phlebotomine* є біологічними векторами (Francy D.B. et al., 1988; Smith P.F. et al., 2009; Walton T.E. et al., 1987; Ferris D.H. et al., 1955; Urie N.J. et al., 2018), решта перерахованих видів – лише механічні вектори.

Везикуловіруси розмножуються в організмі членистоногих. Москіти підтримують вірусну реплікацію *VSV-IN* (Johnson et al., 1969). Москіти заковтують *VSV-NJ* вірус і він зберігається в їх середній кишці впродовж 36 годин і слинних залозах – 5–6 діб (Weaver et al., 1992). *VSV-IN* також реплікується в організмі комарів *Aedes aegypti* (Bergold et al., 1968).

Віруси цього захворювання можуть також передаватись трансоваріально в організмі членистоногих (Tesh et al., 1975). Вірус *Alagoas* поширювався вертикальним шляхом у москітів (Tesh et al., 1987).

Везикуловіруси розповсюджуються від заражених членистоногих до ссавців. Експериментально заражені москіти (Tesh et al., 1971) та їх нащадки (Tesh et al., 1972) передають *VSV-IN* сприйнятливим тваринам. Експериментально заражені комарі *Aedes aegypti* передавали *VSV-IN* мишам (Muggsay & Suarez, 1962; Bergold et al., 1968). Москіти (*Aedes aegypti*) заражалися й передавали *VSV-NJ* від заражених до сприйнятливих тварин (Bergold et al., 1968). Вірус *Cocal* (*VSIV-2*) передавався між зараженими експериментально кажанами й мишами через комарів *Aedes* (Donaldson, 1970). Вірус *Chandipura* передавався мишам від комарів (Rao et al., 1967).

Доведено персистування вірусу у експериментально заражених *VSV-IN* гризунів (Hughes et al., 1985). Експерименти на великій рогатій худобі показали виявлення РНК (але не інфекційного вірусу) через 5 місяців після інфікування (Letchworth et al., 1996).

Отже, вірус передається до сприйнятливих тварин через прямі контакти, повітряно-крапельним шляхом, через механічні пошкодження (Letchworth G.J. et al., 1999; Patterson W.C. et al., 1955), трансмісивним шляхом, через комарів (Liu I.K., Zee Y.C., 1976), піщаних мух (Tesh R.B. et al., 1987), чорних мух (Schnitzlein W.M., Reichmann M.E., 1985; Mead D.G. et al., 2004), мошок (Drolet B.S. et al., 2005; Nunamaker R.A. et al., 2000). Щодо персистування вірусу в природних умовах, серологічні дослідження показали, що крім домашньої худоби у багатьох видів диких тварин напрацьовуються нейтралізуючі антитіла на вірус (Tesh R.B. et al., 1969; Jimenez A.E. et al., 1996, 2000; Aguirre A.A. et al., 1992), однак остаточно природний резервуар вірусу та передача його між векторами остаточно не з'ясована (Rodriguez L.L., 2002).

Патогенез. Після потрапляння вірусу до організму сприйнятливої тварини в епітелії слизових оболонок відбувається первинне його розмноження, руйнування клітин, розтягнення й розрив міжклітинних містків та утворення заповнених рідиною везикул. Везикули з'являються на місці проникнення вірусу через 1–3 доби. За природного зараження вірус у крові практично не виявляють. Ураження у захворілих тварин обмежені певними ділянками, і через 3–4 доби після появи перших уражень нові, здебільшого, не виникають. Саме через 3–4 доби після появи первинної везикули настає короткочасна вірусемія, розвивається гарячка, приблизно у 50 % тварин утворюються вторинні везикули. Наявність вторинних везикул у коней і великої рогатої худоби залежить від вірулентності штаму. Ураження зникають приблизно через 10–14 днів, якщо не ускладнюються вторинною мікрофлорою. Вірус у високих концентраціях міститься у везикулах, а також виділяється з місць активних уражень. Вірус у жодному випадку не виділяли із сечі, калу і молока (Wagner R.R., Rose J.K., 1996).

Клінічні ознаки і перебіг. Інкубаційний період становить від 24 год до 2–5 днів (іноді до 12). На початку захворювання виникає гарячка, у слизовій оболонці ротової порожнини спочатку з'являються червонуваті плями – папули розміром від 2 до 20 мм, на місці яких через 1 добу зазвичай з'являються червоні міхурці (везикули), величиною від макового зерна до голубиноного яйця. Останні швидко лопаються, оголюючи яскраво-червону ерозійну поверхню. Ерозії можуть вкривати значну поверхню язика, ясен (п'ятачка у свині). Здебільшого вони впродовж 3–7 днів епітелізуються і тварина видужує.

В період виражених клінічних ознак тварини пригнічені, температура становить 40–42 °С, проявляються анорексія і сильна салівація. У корів часто уражаються соски, іноді розвивається мастит. Везикули виявляють на слизовій оболонці носової порожнини, кон'юнктиві, на шкірі дзеркальця, вінчика та міжкопитної щілини. У разі доброякісного перебігу тривалість хвороби становить 1–3 тижні. Молодняк, що перехворів, здебільшого відстає в рості й розвитку. У корів ураження сосків вимені починається з утворення пухиря. Поступово збільшуючись, пухир вкриває третину соска, а потім розкривається. З розривом його епітеліальна оболонка спадає, відкриваючи кровоточиву виразку. Іноді на одному або на 2–3 сосках і вимені утворюється декілька таких пухирів. Внаслідок їх злиття і розкривання з'являються значні виразки. У цих випадках доїння корови стає неможливим; тварину запускають повністю або частково (не видоюють молоко з частки з ураженим соском). Значні поверхневі ураження ускладнюються маститами бактеріальної етіології (у спеціальній літературі зустрічаються повідомлення про те, що вірус везикулярного стоматиту може самостійно спричинити мастит). Іноді пухирці з'являються на слизовій носа, кон'юнктиві, носовому, дзеркалі, на вінчику та шкірі міжкопитної щілини.

Здебільшого велика рогата худоба одужує впродовж 8–16 діб після розриву пухирців, однак цей термін іноді скорочується або подовжується залежно від тяжкості уражень. Везикулярний стоматит іноді закінчується смертю. Хоча на раніше благополучних територіях серед інтактних телят і корів хвороба може перебігати з летальністю до 80 %.

У коней пухирці з'являються, переважно, на поверхні язика, потім на внутрішній і зовнішній поверхнях губ, у кутах рота, на морді, в ніздрях, значно рідше на вухах, нижній поверхні черева, препуції, вимені та кінцівках. Внаслідок ураження вінчика можливе відшарування всього рогового башмака або лише його п'яtkової частини. Тяжкі ураження кінцівок супроводжуються кульгавістю тварин. Гастроентерит і коліт пов'язують із ураженнями стравоходу. Тривалість хвороби залежить від величини уражень та ускладнень секундарною мікрофлорою. В середньому хвороба триває 12–21 добу (Knight A.P., Messer N.T., 1983; Wilks C.R., House J.A., 1984).

У свиней хвороба проявляється підвищенням температури тіла до 41–42 °С, під час якого в місцях проникнення вірусу відбувається утворення везикул. У свиней, на відміну від інших видів сприйнятливих тварин, більшою мірою уражуються кінцівки, а меншою

– слизові оболонки ротової порожнини і п'ятачка. Пухирці утворюються на шкірі вінчика (міжкопитна щілина), у ротовій порожнині, на п'ятачку. Може виникати хронічна деформація стінки копита внаслідок ураження вінчика. Згодом везикули розкриваються з утворенням ерозій. Наявність везикул і ерозій на слизових рота утруднює приймання корму і провокує слиновиділення. Температура тіла у тварин іноді значно підвищується, причому пухирці утворюються за повторного її підвищення. Тривалість хвороби у свиней здебільшого становить від 1 до 3 тижнів і переважно закінчується одужанням. Іноді можливий безсимптомний перебіг везикулярного стоматиту в свиней (Chow T.L., McNutt S.H., 1953; Patterson W.C. et al., 1955).

Патолого-анатомічні зміни. Перші патологічні зміни виникають у глибині шипоподібного шару (*Stratum spinosum*) епідермісу. Міжклітинні простори збільшуються, а цитоплазма зморщується. Потім процес розповсюджується на базальний і зернистий шари епідермісу. З поширенням патологічного процесу цитоплазма навколо ядра клітини зменшується настільки, що клітини набувають вигляду великих лімфобластів. Внаслідок цього навколо ядра і плазми утворюється пустота (пухирець), яка заповнюється рідиною. Навколо такого пухирця утворюється тонка кайма. Згодом об'єм внутрішньоклітинної рідини збільшується, і цитоплазма стає більш рідкою. В цій стадії відбуваються зміни в ядрах клітин. Спочатку клітини ущільнюються, а пізніше відбувається їх гранулярне розкладання. Отже, значна частина змінених клітин зливається і утворюються пухирці, які розповсюджуються донизу – на базальний шар, а також вгору – на роговий шар епідермісу. В більш глибоких шарах шкіри виникають набряки й запальні процеси з інфільтрацією нейтрофілних елементів. З розвитком патологічного процесу вміст пухирців стає гнійним. Усі ці зміни відбуваються впродовж 12 годин.

На розтині макроскопічно виявляють місцеве ураження слизових оболонок або шкіри. В ураженнях, ускладнених вторинною мікрофлорою, виявляють некротизовані тканини та скупчення значної кількості ексудату (Knight A.P., Messer N.T., 1983; Letchworth G.J. et al., 1999).

Діагностика. Везикулярний стоматит, передусім, потрібно диференціювати від інфекційних хвороб із везикулярним синдромом тварин: ящуру, везикулярної екзантеми, везикулярної хвороби свиней. Тому діагноз на везикулярний стоматит ставлять на підставі аналізу епізоотологічних даних (хворіють однокопиті й парнокопиті), клінічних ознак (афтозні ураження) і результатів лабораторних

досліджень, що дає змогу диференціювати в обов'язковому порядку названі везикулярні хвороби.

Для лабораторного дослідження від хворих тварин відбирають стінки і рідину з везикул, що не розкрилися, а також змиви (зскрібки) з поверхні свіжих ерозій. З цією метою місця уражень заздалегідь промивають розчином бензилпеніциліну натрієвої солі і стрептоміцину сульфату (по 1000 ОД/см³), стінки везикул (не менше 3 г) зрізають стерильними ножицями, вміст везикул збирають стерильним шприцом або пастерівською піпеткою, а змиви (зскрібки) – ватним тампоном. Патологічний матеріал доставляють в лабораторію ветеринарної медицини в рідкому азоті або на льоду, за необхідності консервують 50 % забуференим розчином гліцерину (*pH* 7,4–7,6) або стерильним розчином гідролізату лактальбуміну, що містить по 200–500 ОД/см³ бензил-пеніциліну натрієвої солі, стрептоміцину сульфату, поліміксину сульфату, 100 ОД/см³ ністатину і 10 % сироватки крові тварин будь-якого виду, що не містить антитіл до вірусу везикулярного стоматиту.

Під час проведення лабораторної диференційної діагностики використовують біопробу на різних видах сільськогосподарських тварин (табл. 4).

Таблиця 4 – Результати біопроби за вірусних хвороб із везикулярним синдромом

Вид тварин	Везикулярний стоматит	Ящур	Везикулярна екзантема свиней	Везикулярна хвороба свиней
Коні	+	–	±	–
Велика рогата худоба	+	+	–	–
Вівці	+	+	–	–
Свині	+	±	+	+

Примітка: “+” – сприйнятливість, “–” – несприйнятливість.

Біопробу на сільськогосподарських тваринах ставлять лише в разі отримання сумнівних результатів вказаних досліджень.

У більшості випадків лабораторна діагностика везикулярного стоматиту дає змогу виявити антиген збудника в патологічному матеріалі (РЗК, РДП, ІФА, ПЛР). ПЛР значно чутливіша ніж РЗК і виділення вірусу на культурі клітин (Rodriguez et al., 1993). Виділяють збудника з патологічного матеріалу в культурі клітин, на 8–10-добових курячих ембріонах або методом зараження лабораторних

тварин (мишенят-сисунів або 3-тижневих мишенят за інтрацеребрального зараження) із подальшою ідентифікацією в одній із серологічних реакцій (РЗК, РН, РДП, ІФА) або методом електронної мікроскопії. Визначення стійкості вірусу до хлороформу – діагностичний тест, що дає змогу диференціювати віруси везикулярного стоматиту і ящуру (вірус ящуру не чутливий до хлороформу); для виявлення вірусоспецифічних антитіл в крові перехворілих тварин, використовують парні сироватки. Комплементозв'язувальні антитіла виявляються на 7–14-у добу після зараження і згодом – впродовж 2–3 міс., вірусонейтралізуючі відповідно – на 5–7-у добу і до 1–4 років. Конкурентний ІФА також може бути використаний для виявлення антитіл, й він є дещо чутливіший ніж реакція нейтралізації (Afshar et al., 1993).

В окремих випадках може бути використана біопроба на свинях. Тварин заражають у коронарну ділянку кінцівки або в п'яточок. Везикулярні ураження можуть виникати в епітеліальних тканинах ротової порожнини, сосках і кінцівках впродовж 2–4 діб після зараження (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011).

Диференційна діагностика. Особливо тяжко диференціювати везикулярний стоматит від *ящуру* і *везикулярної екзантеми свиней*. Тому потрібно ставити ПЛР або проводити біологічну пробу. У разі постановки біологічної проби враховують наступні відомості: коні хворіють лише на везикулярний стоматит і як виняток можуть захворіти за експериментального зараження в язик вірусом везикулярної екзантеми свиней. На везикулярну екзантему хворіють лише свині. Велика рогата худоба сприйнятлива як до збудника ящуру, так і до збудника везикулярного стоматиту, однак за внутрішньом'язового введення вірусів зараження тварин ящуром вдається, тоді як везикулярним стоматитом – ні. Вказану різницю у способах зараження використовують у разі проведення біологічної проби. З цією метою вміст свіжих пухирців вводять двом свиням у шкіру п'ятка, одному коню та одній корові – в язик, іншій корові – внутрішньом'язово. Якщо під час зараження в язик корови, коня та свині (в п'яточок) є реакція, то в такий спосіб підтверджується діагноз на везикулярний стоматит. Якщо хворіють лише свині, це свідчить про наявність вірусу везикулярної екзантеми. Захворювання обох корів і обох свиней, за негативної реакції на зараження в коней, підтверджує діагноз на ящур.

Інфекційне пустульозне запалення ротової порожнини у великій рогатій худобі характеризується утворенням пласких вузликів на слизовій оболонці ротової порожнини, на дзеркальці та навколо ніздів. На відміну від везикулярного стоматиту, не спостерігають ні

пухирців, ні слиновиділення. *Простий пухирцевий стоматит* – перші ознаки захворювання коней і великої рогатої худоби подібні до таких за везикулярного стоматиту. Біопроба на конях дає змогу виключити везикулярний стоматит. Виразковий риніт коней іноді закінчується перфорацією носової перетинки. У випадку значних уражень слизової оболонки носа з'являються слизові або слизово-гнійні витікання з носа, іноді з домішкою крові. Іноді незначно підвищується температура тіла й нерівномірно збільшуються підщелепні лімфатичні вузли. Незначні й поверхневі ураження слизової оболонки впродовж 10–15 днів загоюються без утворення рубців, тоді як глибокі ураження загоюються повільніше, залишаючи білуваті або білувато-рожеві рубці.

У коней потрібно виключити *вірусний артеріт (EAV)*, *вірус Джейм-стоун Каньйон*, *каліцивіруси* і збудники *ринопневмонії*, за яких так само можуть виникати виразки та ерозії у ротовій порожнині. Зазначені хвороби виявляють вірусологічними, молекулярними та імунологічними методами.

Слід врахувати, що фізичні травми, спричинені грубим кормом або остями рослин, зокрема сіном тритикале, також зумовлюють розвиток виразок у ротовій порожнині у коней, імітуючи спалах інфекційного захворювання (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011; Knight A.P., Messer N.T., 1983; Letchworth G.J. et al., 1999).

Лікування. Специфічне лікування не розроблено, адже здебільшого тварини через 2 тижні одужують. Застосовують симптоматичне лікування. За ускладнення уражень вторинними бактеріальними інфекціями застосовують антибіотики і антисептичні мазі. Тваринам (особливо коням) дають легкоперетравні корми, за анорексії годують через зонд. У тяжких випадках застосовують внутрішньовенне введення глюкози і сольових розчинів.

Везикулярний стоматит є зоонозом, тому фахівці ветеринарної медицини і власники тварин, які лікують або контактують із кінями з активними ураженнями, можуть заразитися. Тому рекомендують ретельно дотримуватись правил гігієни (застосування одноразових захисних рукавичок, часте миття рук та зменшення контактів із зараженою слиною (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011).

Імунітет. У захисті тварин від інфікування провідне значення має інтерферон, меншою мірою гуморальний і клітинний імунітет (Letchworth G.J. et al., 1999). Нейтралізуючі антитіла до VSV зберігаються в організмі перехворілої великої рогатої худоби не менше 8 років (Sorenson et al., 1958).

Перехворілі тварини, набувають типоспецифічного імунітету лише від одного серологічного типу вірусу строком від 2 до 12 місяців.

Сироватка крові реконвалесцентів, введена тваринам парентерально, забезпечує їхню несприйнятливість за експериментального зараження впродовж 10–14 днів.

У США у 80-х рр. XX ст. застосовували інактивовані кристалвіолетом або бета-пропіолактоном вакцини, однак їх ефективність не була високою. Американські дослідники М.А. Gearhart et al. (1987) повідомили про виготовлення інактивованої формол-вакцини з масляним ад'ювантом. У разі введення вакцини коровам внутрішньом'язово дворазово в дозі 2 см³ з інтервалом 30 днів максимальний рівень гуморальних антитіл (1:530) виявляли через три тижні після повторного щеплення. Через 4 місяці рівень гуморального імунітету знижувався до мінімуму. Інактивовані препарати застосовували в США і Колумбії, Гватемалі, Венесуелі, атенуйовані вакцини – у США, Панамі, Гватемалі, Перу й Венесуелі. Нині вакцини від цього захворювання практично не застосовують (Steinhoff et al., 1995; Letchworth G.J. et al., 1999).

Профілактика і заходи захисту. Благополучними з везикулярного стоматиту є країни, в яких хвороба підлягає офіційному декларуванню та за останні два роки не було зареєстровано жодних ознак наявності вірусу. Для захисту благополучних господарств від занесення вірусу везикулярного стоматиту (у випадку його виявлення в країні) потрібно чітко виконувати відповідні вимоги Законодавства ветеринарної медицини. З метою профілактики захворювання необхідно: комплектувати господарства (ферми) тваринами лише з господарств, благополучних із везикулярного стоматиту; проводити ретельний ветеринарний нагляд впродовж періоду карантинування за всіма новими тваринами, що надійшли в господарство; за потреби проводити діагностичні дослідження на везикулярний стоматит. З метою запобігання занесенню на територію країни збудника везикулярного стоматиту з інших країн, неблагополучних щодо захворювання, потрібен нагляд за ввезенням усіх жуйних, свиней, парно- і непарнокопитих, а також сперми та ембріонів (за умови, що самки й самці-донори походять з країн та господарств, вільних від везикулярного стоматиту).

Усі тварини, імпортовані з країн, благополучних або неблагополучних із цього захворювання, мають мати міжнародний ветеринарний сертифікат. У разі імпорту з країн, неблагополучних із захворювання, тварин необхідно витримати в карантині впродовж остан-

ніх 30 діб і не раніше ніж через 21 добу після початку карантину провести серологічні дослідження.

Заходи з ліквідації захворювання. У разі виникнення підозри на захворювання тварин на везикулярний стоматит ветеринарному лікарю господарства необхідно: повідомити про захворювання головного державного інспектора ветеринарної медицини району; відібрати патологічний матеріал від хворих тварин і направити його у вірусологічний відділ регіональної лабораторії ветеринарної медицини; ізолювати хворих та підозрюваних у захворюванні тварин; запровадити заходи щодо недопущення розповсюдження хвороби до встановлення заключного діагнозу.

У разі встановлення діагнозу на везикулярний стоматит господарство (ферму, відділок) або населений пункт у визначеному порядку оголошують неблагополучним із цієї хвороби і запроваджують у ньому карантинні обмеження. У цьому випадку забороняється: введення у господарство сприйнятливих до захворювання тварин; вивезення з господарства незнезаражених продуктів тваринництва і кормів; перегрупування тварин всередині господарства без дозволу лікаря ветеринарної медицини; відвідування тваринницьких приміщень особами, не зайнятими обслуговуванням ферм (відділень).

Хворих на везикулярний стоматит тварин ізолюють, забезпечують дієтичними кормами (силос, бовтанки тощо) і піддають симптоматичному лікуванню.

Ротову порожнину промивають чистою водою з додаванням 2 % оцтової кислоти або розчином марганцевокислого калію 1:1000. Ураження шкіри вимені, міжкопитної щілини, вінчика, м'якушів обробляють дезінфекційними мазями або емульсіями. В разі ускладнень проводять хірургічну обробку.

Дезінфекцію приміщень, станків, предметів догляду за тваринами, обладнання, транспортних засобів, а також території епізоотичного вогнища проводять 1 раз у п'ять діб, а поточну дезінфекцію приміщень (станків, стійл), де утримують хворих й підозрюваних у захворюванні тварин, – щоденно.

Для дезінфекції застосовують 2 % гарячий розчин їдкового натру. Одяг осіб, що працюють у вогнищі, знезаражують у параформаліновій камері. Гній піддають знезараженню біотермічним способом.

Трупи тварин підлягають утилізації на заводах із виробництва м'ясо-кісткового борошна або за відсутності таких – у біотермічних ямах.

М'ясо та інші продукти забою, отримані від хворих, підозрілих у захворюванні тварин, піддають проварюванню з наступною переробкою на підприємстві. Шкури дезінфікують.

Молоко, отримане від тварин неблагополучних ферм, піддають пастеризації за температури 76 °С впродовж 15–20 с. Якщо молочні заводи, сепараторні або молокоприймальні пункти не обладнані пастеризаційними установками, молоко, що надходить на них, піддають обов'язковій пастеризації за температури 85 °С впродовж 30 хв або кип'ятінню впродовж 5 хвилин.

Карантинні обмеження з господарства (відділення, ферми), населеного пункту знімають через 15 діб після одужання останньої захворюлої тварини і проведення заключної дезінфекції (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011; Knight A.P., Messer N.T., 1983; Letchworth G.J. et al., 1999).

ВІРУСНА ДІАРЕЯ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Вірусна діарея (лат. *Diarhea viralis bovim*) – контагіозна хвороба переважно молодняку ВРХ, яка характеризується гарячкою, ерозійно-виразковим ураженням слизових оболонок ротової порожнини, стравоходу й травного каналу, профузною із домішкою крові діареєю, слизово-гнійними витоками з носових отворів, сильним слиновиділенням, кон'юнктивітом, а в тільних корів – абортми (Goyal S.M., Ridpath J.F., 2005).

Історична довідка, розповсюдження, ступінь небезпеки, збитки. Вірусну діарею ВРХ (*BVD*) вперше було описано в США Olafson, MacCallum і Fox в 1946 р. Дослідники назвали захворювання – “хвороба слизових оболонок ВРХ”. Збудник захворювання виділений у 1957 році (Lee K.M., Gillespie J.H., 1957).

Вірусну діарею реєструють практично в усіх країнах світу: Великобританії, Канаді, Італії, Іспанії, Австралії, Бельгії, Єгипті, Японії, Австрії, Росії тощо. В окремих штатах США серопозитивність становить 70–90 %. *BVDV* виявлено у 88 країнах в усьому світі (Richter V. et al., 2019), крім того, реєструють значну захворюваність серед великої рогатої худоби (Piniór B., Firth C., 2017; Scharnböck B. et al., 2018). Загалом, в більшості країн світу серопозитивність дорослої худоби становить 60–85 % (Lindberg A.L., 2003). Дослідження доказали, що розповсюдженість стад з latentними інфекціями серед великої рогатої худоби в США коливається в межах 4–17,2 % (United States Department of Agriculture, 2010). Середньорічні виробничі втрати від *BVDV*-інфекції становлять € 42,14 на тварину (Piniór B. et al., 2019). Залежно від часу та тривалості інфекції, *BVDV* може

спричинювати значну кількість прямих втрат, таких як захворюваність і смертність через імуносупресію, зниження репродуктивних функцій (збільшення інтервалів між отеленнями), мертвонародження й аборти, уроджені деформації й пороки розвитку, зниження надоїв, приростів маси тіла (Burgstaller J. et al., 2016; Houe N., 1999; Marschik T. et al., 2018; Richter V. et al., 2017). Додаткові витрати складаються також із вартості тестування худоби перед продажем і переміщенням (Houe N. et al., 2006), вартості вакцини, вартості систем біологічного захисту на фермах (Evans C.A. et al., 2019), витрат на реалізацію програм ерадикації (Yarnall M.J., Thrusfield M.V., 2017; Scharnböck B. et al., 2018).

В інфікованих стадах спостерігають значні порушення відтворювальної функції (зниження заплідненості внаслідок ураження яєчників, виродкуватість плодів, ембріональна смертність, аборти і муміфікація плоду), народження слабких і мертвих телят, у тварин носіїв вірусу спостерігається імуносупресія (Deregt D., Loewen K.G., 1995). Оскільки вірус розмножується в моноцитах, нейтрофілах, *B*- і *T*-лімфоцитах, епітеліальних клітинах верхнього відділу респіраторного тракту внаслідок цього має значний вплив на розвиток хвороб дихальної системи через транзиторну (транзиторну) імуносупресію. У дорослих бугаїв-плідників порушується якість сперми. Вірус може персистувати і реплікуватись у тестикулярній тканині впродовж 2 і більше років і постійно виділяється із спермою (Lindberg A.L., 2003). Збудник спричинює атрофію ворсинчастого епітелію дванадцятипалої кишки і запалення підслизового шару органів очеревини, а також посилює патогенетичний ефект ротавірусу великої рогатої худоби, адже змішана інфекція перебігає тяжче (Kelling C.L. et al., 2000). Репродуктивні втрати у великої рогатої худоби внаслідок *BVDV*-інфекції вперше були описані Olafson et al. в 1946 році. Хоча *BVDV* більше вважають респіраторною інфекцією, вторгнення вірусу в репродуктивні тканини має чітко виражені віддалені наслідки (Brownlie J. et al., 1998). *BVDV* можуть використовувати репродуктивну систему для підтримання й розповсюдження в популяціях великої рогатої худоби (Grooms D.L., 2004). Інфікування *BVDV* пов'язують зі зниженням народжуваності в постраждалої великої рогатої худоби (McGowan M.R., Kirkland P.D., 1995; Fray M.D. et al., 2000; Robert A. et al., 2004; Burgstaller J. et al., 2016), збільшенням частоти ембріональної смертності й плодів, загибелі телят й затримки посліду після пологів (Larsson B. et al., 1994), зниженням показників запліднюваності й тільності (Virakul P. et al., 1988; McGowan

M.R. et al., 1993; Burgstaller J. et al., 2016), збільшенням тривалості інтервалів між отеленнями (Niskanen R. et al., 1995; Burgstaller J. et al., 2016), зниженням народжуваності у клінічно здорових телиць, в яких лабораторними методами визначали антитіла до вірусу, або власне вірус (Kale M. et al., 2011). Більш низький рівень запліднюваності (38 %) було також зафіксовано у корів, яких осіменяли спермою від бугаїв-плідників з латентною інфекцією, порівняно з коровами, яких осіменяли спермою від здорових плідників (66 %) (Kirkland P.D. et al., 1994).

Мета-аналіз 41 дослідження проведений в різних географічних регіонах показав, що, порівняно з нещепленою худобою, вакцинація від *BVDV* знизилася кількість абортів і внутрішньоутробної інфікованості відповідно на 45 і 85 % (Newcomer V.W. et al., 2015). Аналіз досліджень опублікованих щодо вірусної діареї довів, що збитки на одну молочнотоварну ферму коливались у межах від декількох тисяч до сотень тисяч доларів США, а втрати окремих країн становили 10–40 мільйонів доларів США на мільйон розтелень (Houe H., 2003). У Шотландії після започаткування 10-річної програми викорінення вірусної діареї, збільшились надої на одну корову в господарствах усіх категорій, було отримано 47 млн фунтів пільгової економічної вигоди (Weldegebriel H.T. et al., 2009). У Новій Зеландії після запровадження ефективного контролю й захисту від цієї інфекції рівень економічної віддачі збільшився за 10 років на 23 % (Reichel M.P. et al., 2008). Глобальне аналітичне дослідження, проведене в 15 країнах показало, що прямі фінансові втрати від *BVDV*-інфекції у великої рогатої худоби залежать від багатьох чинників, але коливаються у межах 0,5–688 доларів США в розрахунку на одну тварину. Автори вказують, що збитки в стаді можуть становити від декількох тисяч до 100000 доларів США й від 24 до 200 доларів на одну корову на рік. Захворювання завдає значних збитків фермерам через збільшення виробничих втрат (Richter V. et al., 2017).

Характеристика збудника. Збудник вірусної діареї (*BVDV*) належить до родини *Flaviviridae* роду *Pestivirus*. Він антигенно споріднений зі збудниками прикордонної хвороби (*BDV*) і збудником класичної чуми свиней (*CSF*).

Геном вірусу це одноланцюгова позитивна РНК. За послідовністю геному розрізняють типи 1 і 2 (*BVDV*-1, *BVDV*-2). *BVDV*-1 включає, принаймні 21 субгенотип (1*a* – 1*u*). *BVDV*-2 представлений 4 субгенотипами (2*a* – 2*d*). Переважно зустрічаються *BVDV*-1 субгенотипи – 1*b*, та 1*a* і 1*c*. Значну кількість різних субгенотипів *BVDV*

рееструють в європейських країнах, що вказує на більше генетичне різноманіття вірусу на цьому континенті (Yeşilbağ K. et al., 2017). Генотип 1 включає класичні ізоляти, які використовують для лабораторних досліджень і виробництва вакцин. Генотип 2 включає штами *BVDV*, які спричинюють високу смертність під час гострих інфекцій, тромбоцитопенію й кровотечі (Vilcek S. et al., 2001). Хоча обидва генотипи спричинюють клінічні форми захворювання. Тяжкі випадки клінічного захворювання здебільшого асоціюються з генотипом *BVDV-2* (Kelling C.L., 2004). *BVDV-1* штами переважають в більшій частині світу, тоді як *BVDV-2* був визнаний причиною тяжкої гострої геморагічної хвороби в Північній Америці (Pellerin C. et al., 1994), про який також повідомляли в Європі й Азії (Letellier C. et al., 1999; Luzzago C. et al., 2006; Ridpath J.F. et al., 2010; Khodakaram-Tafti A. et al., 2016). Крім того, виявлено новий вид пестивірусів, попередньо названий *HoBi*-подібним (*BVDV-3*), або атипичним пестивірусом. Його було ідентифіковано у фетальній бичачій сироватці, імпортованій із Бразилії в Європу. Ці віруси генетично і антигенно пов'язані з *BVDV-1* і *-2* й спричинюють захворювання подібні до традиційних *BVDV*-інфекцій. *HoBi*-подібні віруси не можуть бути виявлені традиційними методами діагностики *BVDV*. Ці віруси були виявлені в Бразилії, Південно-Східній Азії, Європі (Schirrmeyer H. et al., 2004; Uzal F.A. et al., 2016).

Найвні нецитопатогенний (*ncp*) і цитопатогенний (*cp*) біотипи цього вірусу. Дослідники вказують, що нецитопатогенний вірус більш тяжкий за наслідками й перебігом у тварин (Ridpath J.F., 2003, 2010; Gamlen T. et al., 2010). Генетичні варіації, описані для *BVDV-1* і *BVDV-2*, можуть негативно впливати на контролювання захворювання, адже діагностичні засоби і вакцини, які добре працюють від гомологічних штамів, можуть бути менш ефективними відносно генетично відмінних вірусів (Bauermann F.V. et al., 2013; Peletto S. et al., 2012; Ridpath J.F., 2005).

Нецитопатогенні штами мають тропізм для лейкоцитів, лімфоїдних органів і дихальних шляхів, в той час як цитопатогенні штами більш обмежені травним каналом (Bezek D.M. et al., 1994). Синдроми, спричинені цими двома біотипами, відрізняються здебільшого у виникненні й прояві, тяжкості перебігу. Обидва біотипи можуть спричинити захворювання великої рогатої худоби. Більш тяжкі форми перебігу спричинює нецитопатогенний біотип (Kelling C.L., 2004; Fulton R.W. et al., 2006; Birk A.V. et al., 2008; Neill J.D. et al., 2008). Цитопатогенні біотипи були виділені під час спалахів із ура-

женням слизових оболонок (*MD*) (Bolin S.R. et al., 1985). Нецитопатогенний біотип (*nsp*) часто виділяють від тварин з латентними формами інфекції й персистуванням вірусу (Bezek D.M. et al., 1994; Peterhans E. et al., 2003; Schweizer M. et al., 2006). Цитопатогенний *BVDV* виникає внаслідок нечастих мутацій *nsp*-штамів. Нецитопатогенні штами пов'язані з більшістю спалахів *BVDV* (> 90 %) і можуть спричинювати як легкі, так і тяжкі форми перебігу, й персистування вірусу з формуванням латентних форм інфекції. Загалом, тимчасові інфекції *BVDV* можна розділити на п'ять категорій: гостра, тяжка гостра, геморагічна інфекція, респіраторні хвороби великої рогатої худоби та імуносупресивний вплив. До цих п'яти синдромів додають латентну інфекцію і хворобу слизових (*MD*) у тварин із персистуванням вірусу (Evermann J.F., Ridpath J.F., 2002). Важливість тяжкої гострої інфекції в популяціях домашніх і диких тварин часто недооцінюють. Саме тварини з тяжкими гострими інфекціями відповідальні за 93 % усіх внутрішньоутробних інфекцій, які призводять до народження телят з латентними формами перебігу (персистування вірусу) (Deregt D., Loewen K.G., 1995; Wittum et al., 2001).

Отже, *BVDV* можна розділити на два види або генотипи (*BVDV-1* і *BVDV-2*), які можна диференціювати один від одного й від інших пестивірусів за допомогою моноклональних антитіл (*MAb*), направлених від білка *E2*, або методом генетичного аналізу різних ділянок геному (Pellerin C. et al., 1994; Paton D.J. et al., 1995; Ridpath J.F., 2010). Крім того, обидва генотипи розподіляють на підтипи.

Розмір віріону становить 30–40 нм. Вірус має ікосаедральний капсид, вкритий зовнішньою ліпопротеїновою оболонкою.

Збудник вірусної діареї великої рогатої худоби можна виділити із крові й фекальних мас хворих тварин у період гострого перебігу захворювання.

Значні концентрації вірусу виявляють на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, кишечнику; в менших кількостях – в середньому й нижньому відділах респіраторного тракту; в незначних концентраціях його виявляють в печінці, селезінці, нирках.

Збудника вдається підтримувати на курячих ембріонах. Він добре розмножується на первинних і перещеплених культурах клітин.

Ізоляти й штами цього вірусу відрізняються за патогенністю, вірулентністю й цитопатогенною дією, однак є ідентичними в антигенному значенні. В разі пасажування на культурах клітин штами втрачають вірулентність, але зберігають імуногенні властивості.

Стійкість. За температури 37 °С інактивація вірусу відбувається впродовж 5 діб, за 56 °С – впродовж 35 хв. Доволі швидко збудник інактивується за рН 3,0. В цитрованій крові, лімфовузлах і селезінці за температури 4 °С залишається життєздатним 6 місяців.

Епізоотологічні відомості. За період 2005–2019 рр. захворювання реєстрували в таких країнах: Андора (2013), Аргентина (2006–2019), Австралія (2006–2019), Австрія (2006–2017), Бахрейн (2009–2012), Бангладеш (2017–2019), Беларусь (2010–2019), Болівія (2006, 2011–2014), Бразилія (2006–2019), Болгарія (2009–2010), Канада (2006–2019), Китай (2010–2019), Китайський Тайбей (2009, 2018–2019), Колумбія (2006–2019), Коста Ріка (2012–2019), Хорватія (2016), Куба (2007–2010), Кіпр (2006–2015, 2019), Данія (2006–2017, 2019), Домініканська Республіка (2006–2019), Еквадор (2012–2019), Сальвадор (2014–2015), Фінляндія (2006, 2008), Республіка Македонія (2006, 2013–2015), Франція (2006, 2009–2019), Німеччина (2006–2018), Гватемала (2006–2019), Гондурас (2006–2007, 2008–2018), Індонезія (2006–2013, 2015–2019), Іран (2007–2011, 2014–2019), Ірак (2007–2008, 2010, 2012–2015, 2017–2019), Ірландія (2006–2007, 2009–2019), Ізраїль (2006–2019), Італія (2008–2011), Японія (2006–2019), Республіка Корея (2006–2019), Кувейт (2014–2017), Ліхтенштейн (2006–2011, 2016, 2019), Люксембург (2007–2012), Малайзія (2017), Мексика (2010–2019), Чорногорія (2009, 2013, 2017–2019), Намібія (2009–2014), Нідерланди (2006–2019), Нова Каледонія (2006–2010), Нова Зеландія (2006–2019), Нікарагуа (2006–2009, 2013, 2016), Нігерія (2010–2012), Палестинська Автономія (2010–2011), Панама (2007, 2017–2019), Парагвай (2007–2009, 2013–2019), Перу (2007, 2009–2010, 2013–2014, 2016–2019), Польща (2013–2014), Португалія (2007, 2010–2012, 2014–2019), Реюньйон (Франція) (2007–2019), РФ (2006–2019), Саудівська Аравія (2014), Сербія (2012), Словенія (2011–2012, 2015–2018), Південна Африка (2010–2012, 2018), Іспанія (2006–2013, 2019), Шрі Ланка (2018), Швеція (2008–2011), Швейцарія (2006–2019), Туніс (2012), Великобританія (2007–2013, 2016–2019), США (2006–2019), Уругвай (2006–2019), Венесуела (2006–2007, 2011–2018).

На вірусну діарею хворіє велика рогата худоба, а також буйволи, бізони, олені, косулі, альпаки, антилопи, лані, кози, вівці, свині, яки (Aguirre I.M. et al., 2014; Vecher P. et al., 1997, 1999).

Дослідники зазначають, що антитіла до цього вірусу виділено більш як від 40 видів жуйних тварин (носіїство вірусу). Передача вірусу між великою рогатою худобою й вівцями була експеримента-

льно доведена (Vilcek S., Nettleton P.F., 2006). Повідомлялось про виділення вірусу від свиней (Terpstra C., Wensvoort G., 1988), від диких жуйних тварин, таких як олені й лосі в Північній Америці (Grooms D.L., Keilen E.D., 2002). Крім того, значна частина тварин (не обов'язково жуйних) можуть бути транзиторними його переносниками (транзиторна інфекція; *TI*) (Yarnall M.J., Thrusfield M.V., 2017). Хоча в таких тварин можуть розвиватися характерні симптоми *BVDV*: репродуктивна недостатність, респіраторні розлади, імуносупресія) (Niskanen R. et al., 2000; Vilcek S., Nettleton P.F., 2006).

Провідні шляхи передачі збудника аліментарний і аерогенний. *BVDV* також передається вертикальним шляхом від матері до плода, збудник має широкий тканинний тропізм і може заразити тварину, часто формуючи латентну інфекцію й зажиттєве персистування вірусу (Peterhans E., Schweizer M., 2010). Залежно від стадії тільності наслідки зараження плода різні (смерть плода, пороки розвитку, гострі синдроми в новонародженого, імунна толерантність і вірусна стійкість впродовж усього життя (Peterhans E. et al., 2003). Антиген *BVDV* виявляють у новонароджених телят з клінічними ознаками уродженого тремору (Taghipour Bazargani T. et al., 2011). Інші механізми вертикальної передачі: контамінована вірусом сперма, перенесення уражених ембріонів, зараження вірусом модифікованих живих вакцин. Заражені бугаї-плідники можуть виділяти *BVDV* зі спермою впродовж тривалого часу. Описані випадки інфікування тварин після осіменіння замороженою спермою від таких плідників (Schlaffer D.H. et al., 1990; Houe H., 1995; Falcone E. et al., 1999; Givens M.D. et al., 2003; Niskanen R., Lindberg A., 2003; Stringfellow D.A. et al., 2005; Bielanski A. et al., 2009).

Отже, провідне джерело збудника інфекції – хворі тварини, які виділяють вірус у зовнішнє середовище зі слиною, слізьми, сечею, фекаліями, зі спермою. Корми, вода, обладнання (носові щипці для фіксації, соски для бутлів з молоком, голки, рукавички тощо) можуть бути контаміновані цим вірусом (чинники передачі). Механічними переносниками вірусу можуть бути мухи. Тварини-вірусносії з латентними формами інфекції (персистування вірусу) хвороби є доволі небезпечними джерелами збудника. У телят вірус виділяється з носової порожнини впродовж 10 діб. Вірусносієство є доволі тривалим. Збудник виділяють із паренхіматозних органів перехворілих тварин до 200 діб, із респіраторного тракту до 56 діб, лімфатичних вузлів – до 39 діб, із крові впродовж 4 місяців (Niskanen R. et al., 2000; Niskanen R., Lindberg A., 2003; Bolin S.R., Grooms D.L., 2004;

Schirrmeier H. et al., 2004; Stringfellow D.A. et al., 2005; Lindberg A. et al., 2006).

Епідеміологічні дослідження довели, що демографічні чинники, такі як розмір стада і щільність поголів'я є доволі значимими в розповсюдженні інфекції в популяціях, де *BVDV* є ендемічним (Ezanno P. et al., 2008; Talafha A.Q. et al., 2009; Van Campen H., 2010). Серологічні дослідження, проведені в різних географічних регіонах, показують 40–90 % серопозитивних тварин. У стадах великої рогатої худоби по всьому світу носійство вірусу серед тварин коливається у межах 28–66 %. Приблизно у 0,5–2,5 % тварин із латентними формами перебігу вдається виділити вірус цього захворювання (Walz P.H. et al., 2010; Velasova M. et al., 2017; Scharnbock B. et al., 2018). Розповсюдженість латентних форм інфекції з персистуванням вірусу в стадах сильно варіює і може становити іноді до 25–30 %. Успіх будь-якої програми із викорінення *BVDV* зі стад великої рогатої худоби, де є латентні інфекції, залежить від ефективності методів виявлення тварин із персистуванням вірусу (Peterhans et al., 2003; Zimmer G.M. et al., 2004; Smith et al., 2008; Van Campen H., 2010; Nelson D.D. et al., 2015). Вікова розповсюдженість тварин з латентними інфекціями (персистування вірусу) є найбільшою в новонароджених тварин, і зменшується з віком. Приблизно 50 % телят з латентною інфекцією й персистуванням вірусу гинуть впродовж першого року життя, переважно від інших інфекцій, які в таких тварин проявляються в більш тяжкій формі (Smirnova N.P. et al., 2008). У телят раннього віку переважають пневмонії. Класична форма вірусної діареї (*MD*) може проявитись у них у віці від 6 місяців до 2 років (Odeon A.C. et al., 2003; Uzal F.A. et al., 2016). Частина таких тварин досягає парувального віку, їх нащадки часто не виживають, однак завжди є носіями вірусу (персистування).

Латентні інфекції в бугаїв-плідників можуть не впливати на якість сперми, але в інших випадках такі плідники є безплідними (Moennig V. et al., 2005). H. Voges et al. (1998) повідомляли, що спостерігали плідника, в якого виявляли високий рівень антитіл до *BVDV*, однак не могли виділити вірус із секретів і екскрементів, але останній постійно виявляли у спермі.

Вірус діареї може персистувати серед овець, кіз, свиней і деяких диких тварин, що зумовлює створення резервуара збудника в природі.

Найбільш розповсюджений шлях передачі *BVDV*-інфекції – це контакт між тваринами (Laureuns J. et al., 2010). Зараження відбува-

ється також через опосередковані контакти. Хворі тварини й тварини-носії виділяють збудник *BVDV* із секретами й екскрементами (витоки з носа, слина, сперма, сеча, кал, сльози, молоко, витоки з матки (Thurmond M.C., 2005; Lanyon S.R. et al., 2014).

Збудник захворювання передається з кормом і питною водою. Люди, які обслуговують тварин, можуть механічно розповсюджувати збудника хвороби. Передача вірусу коровам в разі природного або штучного осіменіння, а також інтраплацентарно часто спричинює патологію відтворення (Ricola U. et al., 2008; Newcomer B.W. et al., 2014). Дослідниками було підтверджено шлях передачі вірусу віх хворих до здорових тварин, під час ректального дослідження (Lang-Ree J.R. et al., 1994). Установлено можливість внутрішньоутробного зараження (вірус може передаватись із спермою й через пересадження ембріонів), а також через молоко інфікованих матерів (Bielanski A. et al., 1998; Givens M.D. et al., 2009). Хоча частина великої рогатої худоби з гострою інфекцією *BVDV* з часом звільняється від вірусу, вона є активним джерелом збудника інфекції під час маніфестного прояву інфекції. Тварини з латентними формами інфекції й персистуванням вірусу мають значно більше значення в зараженні великої рогатої худоби в стадах (Lindberg A., Houe H., 2005). Появу й поширення хвороби зумовлюють стрес-чинники, що знижують резистентність організму, – переохолодження, неповноцінна годівля, тривале транспортування. У разі первинного виникнення діарея має “вибуховий” прояв, коли упродовж 2–5 діб може захворіти більшість сприйнятливих тварин стада.

Результат *BVDV*-інфекції залежить від характеристики вірусу, його біотипу, генотипу, антигенних характеристик і таких чинників, як вид господаря, його імунний статус, тільність, асоційване інфікування іншими збудниками (Brownlie J., 1991; Walz P.H. et al., 2010).

Тварин заражених *BVDV* можна розподілити за 3 різними статусами інфекції: (1) постійно інфікована худоба (*PI*), це тварини, які здебільшого були вертикально інфіковані під час тільності на ранніх термінах (30–120 діб) й виділяють значну кількість вірусу (Houe, 1999); (2) тимчасово інфікована (транзиторна інфекція; *TI*) – худоба, яка здебільшого заражається горизонтальним шляхом від заражених тварин й виділяє незначну кількість вірусу впродовж 15 діб (Houe H., 1999; Niskanen R. et al., 2000); (3) корови на кшталт “троянських коней” (*TR*), які є тільними, й народжують *PI*-телят (Reardon F. et al., 2018).

Транзиторна або гостра інфекція проявляється тоді, коли імункомпетентна худоба постнатального періоду інфікується *BVDV*. Ху-

доба з проявом гострої інфекції, здебільшого, швидко відновлюється й елімінація вірусу в організмі може відбутись впродовж 2 тижнів після зараження. Однак *BVDV*-інфекція може перебігати субклінічно, або гостра інфекція може призводити до загибелі захворілих тварин (Baker J.C., 1995; Hansen T.R. et al., 2010). Доведено також вертикальний (внутрішньоутробний) шлях передачі вірусу від матері до плоду (Kennedy J., 2005). Як зазначалось вище, зараження нецитопатогенними штамми тільних корів призводить до інфікування плодів і з настанням імунокомпетентності призводить до формування в них латентної інфекції з персистуванням вірусу (Lanyon S.R. et al., 2014). Дослідженнями доведено, що вірус персистує в клітинах тканин яєчників, сім'яників, центральної нервової системи, циркулюючих білих клітинах крові (Givens M.D., Marley M.S., 2013). Латентна інфекція в таких тварин може тривати декілька місяців (Collins M.E. et al., 2009). Персистування вірусу передбачає, що латентна інфекція може призвести до переходу її в гостру, зумовлює зараження інтактних тварин, вторгнення в репродуктивні органи інших патогенів, зокрема бактеріальних.

Нині доведено, що зараження *BVDV* призводить до того, що домашня худоба стає більш сприйнятливою до вторинних інфекцій іншими патогенами. Відомо, що наявність інфекції *BVDV* збільшує тяжкість респіраторних захворювань у телят, інфікованих вірусом інфекційного ринотрахеїту (бичачий герпес 1), респіраторним синцитіальним вірусом великої рогатої худоби й бактеріями *Mannheimia haemolytica* і *Histophilus somni* (Edwards S. et al., 1986; Potgieter L.N., 1997; Brodersen B.W., Kelling C.L., 1998; Ridpath J.F., 2010). Інфекція *BVDV* також збільшувала тяжкість кишкових захворювань у великої рогатої худоби, зараженої бичачим ротавірусом (de Verdier Klingenberg K., 2000) і *Salmonella typhimurium* (Wray C., Roeder P.L., 1987; Penny C.D. et al., 1996). Телята з латентними інфекціями більш схильні до інших системних захворювань, нестабільні в репродуктивному розвитку, статеве дозрівання в них затримується.

Імуносупресія після *BVDV*-інфекції у телиць і корів також може збільшувати тяжкість захворювання репродуктивного тракту, зумовлює інвазії плаценти специфічними й умовно патогенними мікроорганізмами й ураження плода. В деяких абортіваних плодів було виявлено інтеркурентні інфекції *BVDV* з певними бактеріями, такими як *Trueperella pyogenes* і *Bacillus spp.*, або грибками (Kirkbride C.A., 1992). В інших дослідженнях повідомлялось про збільшення кількості абортів або уражень плода, коли на тлі інфекції *BVDV* ви-

діляли *Leptospira hardjo* і *Coxiella burnetii* (Pritchard G.C. et al., 1989) або *Campylobacter fetus* (Jeffrey M., Hogg R.A., 1988). Коінфекція BVDV з паразитом *Neospora caninum* (Bjorkman et al., 2000) або бактеріями *Histophilus somni* (Headley S.A. et al., 2015) також була пов'язана з абортами у молочних корів.

Підвищена сприйнятливість маток до специфічних і умовно патогенних мікроорганізмів репродуктивного тракту може призводити до порушень репродуктивної функції, часто може виникати післяродовий метрит, ендометрит, піометра, ембріональна загибель, аборт і затримка виходу плідних оболонок. Патогенні мікроорганізми можуть проникати в репродуктивний тракт корови під час осіменіння (Newcomer B.W. et al., 2014), за пологів або в післяродовому періоді (Bondurant R.H., 1999; Bicalho M.L.S. et al., 2017), чи через кровообіг після системної мікробної інфекції (Jeon S.J. et al., 2017). Наприклад, впродовж декількох діб після пологів у матці майже всіх корів виявляють різні специфічні й неспецифічні бактерії, включно з *Escherichia coli*, *T. pyogenes* та інші анаероби, зокрема види *Fusobacterium*, *Prevotella* і *Bacteroides* (Huszenicza G. et al., 1999; Williams E.J. et al., 2005; Bicalho M.L.S. et al., 2017). У більшості здорових корів репродуктивний тракт захищений уродженою імунною системою, яка діє миттєво і впродовж декількох годин, щоб попередити інфекцію. Згодом (здебільшого через декілька діб), адаптивна імунна відповідь починає діяти, є надзвичайно активною впродовж декількох тижнів або місяців, й забезпечує стійкий захист.

Вроджена імунна відповідь передбачає розпізнавання мікробних антигенів резидентними клітинами і мігруючими імунними клітинами репродуктивного тракту, що приводить до підвищеної експресії запальних продуктів і вроджених імунних медіаторів, таких як антимікробні пептиди (AMP), муцини, відзапальні цитокіни, білки гострої фази (APPs), *IFNs* I типу і простагландини (Oguejiofor C.F. et al., 2017). Така активація раннього запального каскаду має вирішальне значення для мобілізації спеціалізованих вроджених імунних клітин, таких як гранулоцити і макрофаги, із загального кровообігу в напрямку ендометрію для фагоциткування й усунення патогенів (Butt V.M. et al., 1991; Singh J. et al., 2008; Oguejiofor C.F. et al., 2017). Згодом вроджена імунна відповідь стимулює адаптивний імунітет, що приводить до утворення патогенспецифічних *B*- і *T*-лімфоцитів, які керують антитілами і клітинно-опосередкованою імунною відповіддю (Turvey S.E., Broide D.H., 2010; Hickey D.K. et al., 2011). Коли

вроджена імунна відповідь не спрацьовує, виникає інфекція репродуктивного тракту, яка може зберігатися до того часу, поки не буде знищена адаптивним імунітетом, що часто призводить до наступного зниження або відсутності фертильності в уражених корів. Однак імунна функція матки може бути порушена, що призводить до стійкості бактерій і таких захворювань матки як метрит, ендометрит або цервіцит у 50 % корів після пологів (Sheldon I.M. et al., 2009; Le Blanc, 2014). Механізми, через які *BVDV*-індукована імуносупресія у репродуктивному тракті корови може призводити до інфікування й безпліддя, остаточно не встановлені, однак можуть включати спричинене вірусом виснаження лейкоцитів (лейкопенія), вірусне втручання у функції імунних клітин в уражених тварин і/або вірусне втручання у функції клітин ендометрію.

Найбільшу захворюваність тварин реєструють восени, взимку й навесні, однак спорадичні випадки й порівняно незначні спалахи спостерігають і влітку. Найбільш чутливий до вірусу молодняк ВРХ віком до 2 років, однак, здебільшого, хворіє молодняк ВРХ до 5-місячного віку. Захворюваність може становити 10–100 %, летальність – 10–50 % (серед новонароджених телят до 70–80 %). У стаціонарно неблагополучних господарствах перебіг переважно є латентним (персистування вірусу). Клінічні ознаки здебільшого стерті. Летальність в таких господарствах незначна – 4–10 %.

Виникнення захворювання зумовлюють чинники, які знижують резистентність тварин: антисанітарія, незадовільні погоднокліматичні умови, неповноцінна й недостатня годівля, відсутність моціону тощо.

Патогенез. Збудник вірусної діареї великої рогатої худоби потрапляє в організм сприйнятливої тварини через слизову ротоглотки під час заковтування або вдихання. Після потрапляння на слизові оболонки рота або носа, початкова реплікація відбувається в епітеліальних клітинах, найбільш активна вона в мигдаликах. Після розмноження вірус покидає клітину через механізм екзоцитозу. Вірус може розповсюджуватись системно через кровообіг, водночас це може відбуватись через вільний вірус, який знаходиться у сироватці крові, й через лейкоцити, заражені вірусом.

У бугаїв-плідників *BVDV* розмножується в сім'яних везикулах і передміхуровій залозі. Наслідки транзиторної інфекції й наступна віремія, ймовірно, пов'язані з декількома чинниками, зокрема з генотипом і вірулентністю вірусу, віком господаря, станом імунітету й фізіологічним статусом (тільність, термін тільності) господаря, а

також наявністю інших вірусів і бактерій (Brodersen B.W., 2004). Значна частина транзиторних інфекцій спричинені нецитопатогенними генотипами вірусу. Заражені тварини виділяють вірус з носовими й ротовими витоками, менше з сечею й калом. Латентні інфекції з персистуванням вірусу особливо небезпечні для тільних тварин через здатність вірусу проникати через плаценту й спричинювати інфікування плода (Brodersen B.W., 2004; Smith R.L. et al., 2008). Інфекція імунокомпетентна, у 70–90 % випадків (невагітні тварини) перебігає у субклінічній формі або у вигляді легкого клічного перехворювання. У тварин, старших 6-місячного віку здебільшого розвиваються клінічні синдроми класичного перебігу вірусної діареї.

На початку 1990-х років було зареєстровано спалахи синдрому тяжкої гострої вірусної діареї з високою захворюваністю й смертністю серед тварин. Ці спалахи були пов'язані з декількома високовірulentними штамами *BVDV-2* (Luzzago et al., 2001; Fulton et al., 2006). Продукування запальних цитокінів, як реакцію на поширене зараження моноядерних фагоцитів, вважали причиною виникнення цієї тяжкої ситуації (Chase C.C. et al., 2004). У окремих випадках тромбоцитопенічний синдром з клінічною симптоматикою включав носові кровотечі й кровотечі в передню камеру ока, крововиливи на слизових, криваву діарею. Механізм тромбоцитопенії розкрито не повністю, хоча інфіковані мегакаріюцити кісткового мозку піддаються некрозу (Ridpath J.F., 2005; Petrhans E. et al., 2003).

Антиген *BVDV* виявляють в яєчниках через 60 діб після гострої інфекції (Grooms D.L. et al., 1999), в ооцитах і фолікулярних клітинах телиць (Fray M.D. et al., 2000). У тварин, інфікованих *BVDV*, розвивається порушення овуляції й стероїдогенез яєчників (Fray M.D. et al., 2000; Kafi M. et al., 1997; Grooms D.L., 2004; Wathes D.C. et al., 2020). Вірусні антигени було виявлено в ооцитах інфікованих корів (Brownlie et al., 1997; Fray et al., 1998), в їх ембріонах (Gonzalez Altamiranda E.A. et al., 2013) і плодах (Harding M.J. et al., 2002). Інфекція *BVDV* асоціюється з оофоритом (Ssentongo Y.K. et al., 1980; Grooms D.L. et al., 1998, 1999), циклічною відсутністю активних яєчників (Grooms et al., 1996), затримкою росту фолікулів (Grooms et al., 1998; Gonzalez Altamiranda E.A. et al., 2013) й зниженням швидкості овуляції у відповідь на суперовуляцію (Kafi M. et al., 1997). Інфекція *BVDV* спричинює некроз клітин оваріальних гранулярних клітин (McGowan M.R. et al., 2003). Останнє може призводити до зниження секреції естрадіолу в яєчниках у інфікованих корів (Fray M.D. et al., 1999; McGowan M.R. et al., 2003). Зниження секреції ес-

традіолу часто зумовлює порушення еструсу й овуляції, негативно впливає на величину і/час передовуляторного сплеску лютеїнізуючого гормону (McGowan M.R. et al., 2003). Лейкоцити, включно з макрофагами, наявні в яєчнику, їх перебування варіюється залежно від стадії циклу, що вказує на важливе значення у функціонуванні яєчників (Wu R. et al., 2004). Відомо, що лейкоцити секретують цитокіни й інші медіатори запалення, регулюючи критичні процеси в яєчниках, такі як рост фолікулів, овуляція, лютеїнізація, лютеоліз (Richards J.S. et al., 2008; Jabbour H.N. et al., 2009; Wu R. et al., 2004). Ймовірно, масоване виснаження лейкоцитів під час гострої інфекції *BVDV* може знижувати функцію лейкоцитів в яєчнику, тим самим піддаючи загрози ці репродуктивні процеси (Kelling et al., 2002). Запалення яйцеводів може порушувати секреторну та інші фізіологічні їх функції, змінюючи придатне середовище для транспортування яйцеклітин і сперматозоїдів, а також для запліднення.

Наслідки *BVDV*-інфекції плода через плаценту залежать від його віку на момент зараження, імунокомпетентності, а також від біотипу вірусу й його вірулентності (Brownlie J. et al., 1998; Grooms D.L., 2004; Lanyon S.R. et al., 2014). *BVDV* може проникати в плаценту і отримувати доступ до плода після гострої (Fredriksen B. et al., 1999) і латентної (персистування вірусу) інфекції (Fredriksen B. et al., 1999). Інфікування плодів серопозитивних корів відбувається іноді, адже антитіла попереджають вірусну інвазію плацентоми (Brownlie J. et al., 1998). Зараження *BVDV* може також призводити до загибелі плода (Done J.T. et al., 1980; Sprecher D.J. et al., 1991; Lanyon S.R. et al., 2014). Залежно від часу зараження, після смерті плода відбувається його реабсорція, муміфікація й аборт, здебільшого впродовж першого триместру тільності (Sprecher D.J. et al., 1991; Grooms D.L., 2004). Дослідники вважають, що загибель плода і аборт можуть бути пов'язані з цитопатичними ефектами в тканинах плоду й плаценти, дегенерацією й відшаруванням фетоматеринської одиниці й/або вірусіндукованою запальною реакцією, яка змінюється на несприятливе середовище для розвитку й виживання плода. Окремі ураження плода не вважались причиною аборту й були неспецифічними (клітинна інфільтрація повік плода, легень, міокарда, перибронхіолярної й міжальвеолярної тканин, плацентарний васкуліт, дегенерація, некроз) (Murphy R.D., 1991). Крім загибелі плода, інфекція *BVDV* може також призводити до латентної інфекції з персистуванням вірусу в плода, якщо корови були інфіковані в період розвитку його імунокомпетентності. Зараження сприйнятливих тільних корів впродовж 18–125 діб тільності нецитопатогенним (*ncp*) біотипом вірусу

було пов'язано з трансплацентарним інфікуванням і латентною інфекцією плода (Brownlie J. et al., 1998; Harding M.J. et al., 2002; Grooms D.L., 2004; Lanyon S.R. et al., 2014). Механізм персистенції вірусу пов'язаний із здатністю біотипу вірусу *nsp* інгібувати внутрішньоутробну індукцію відповіді інтерферону I типу (*IFN*) на вірус (Charleston B. et al., 2001; Peterhans E., Schweizer M., 2013), що зумовлює виникнення одного з механізмів персистенції вірусу – імунологічної ембріональної імунотолерантності щодо *BVDV*, й народження телят з латентними інфекціями (персистенції вірусу). Крім того, інфекція *BVDV* може призводити до аномалій розвитку плода в корів, інфікованих впродовж періоду формування його органів. Останнє, здебільшого, відбувається внаслідок вірус-індукованих уражень і порушення ембріогенезу. Як зазначалось вище, трансплацентарна *BVDV*-інфекція плода впродовж 80–150 діб тільності може призводити до розвитку уроджених дефектів декількох систем органів, включно з гіпоплазією мозочку, гідроцефалією, очною дегенерацією, гіпоплазією тимуса, легеневою гіпоплазією, брахігнатизмом (нижня щелепа довша за верхню), артрогрипозом (вроджені контрактури в двох або більше суглобах, в поєднанні з м'язовою гіпо- або атрофією) і затримкою росту (Baker J.C., 1995; Blanchard P.C. et al., 2010; Lanyon S.R. et al., 2014). Така уроджена виродкуватість на самкінець призводить до значних репродуктивних втрат (втрата плода, зниження продуктивності телят, зменшення кількості телиць для заміни основного стада, патологія вузькості тазових кісток, яка може призводити до підвищеної смертності телят під час пологів тощо. Інфікування після 150-ї доби тільності може не впливати на здоров'я плодів.

У розвитку патологічних змін велике значення має вірус-індуковане виснаження лейкоцитів (лейкопенія). Масивне виснаження лейкоцитів відбувається як під час гострої, так і латентної (персистенції вірусу) інфекції *BVDV* (Kelling C.L. et al., 2002; Piccinini R. et al., 2006). Імуносупресія, пов'язана з інфекцією *BVDV*, може бути наслідком вираженого тропізму вірусу до антигенпрезентуючих клітин (*APCs*) (Brackenbury L.S. et al., 2003). *BVDV* є лімфотропним, залежно від характеристики штаму й особливо під час гострої інфекції, може призводити до виснаження лімфоїдних тканин тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів, пейєрових бляшок (Walz P.H. et al., 2001). Лейкопенія здебільшого зумовлена лімфопенією і нейтропенією внаслідок видалення імунною системою *BVDV*-інфікованих лейкоцитів, руйнування імунних клітин безпосередньо *BVDV* й збільшенням міграції імунних клітин в тканинні ділянки вірусної реплікації (Walz P.H. et al., 2010). Ймовірно, що значне ви-

снаження циркулюючих лейкоцитів може зменшити кількість лейкоцитів, мобілізованих в репродуктивний тракт корови під час інфекції. Останнє може поставити під загрозу імунну відповідь на інфекцію, що призводить до розвитку захворювань репродуктивного тракту й безпліддя.

Нині доведено, що *BVDV* втручається у функціонування імунних клітин, інфікує ці клітини й значно змінює їх імунні механізми й функції, які мають важливе значення як в уродженій, так і адаптивній імунній відповіді на інфекцію (Brackenbury L.S. et al., 2003; Chase C.C. et al., 2004; Peterhans E., Schweizer M., 2010; Chase C.C., 2013).

Імунні клітини мають рецептори розпізнавання (*PRR*), включно з *Toll*-подібними рецепторами (*TLR*) 3, 7 і 8, які розпізнають вірусну РНК в ендолізосомних компартментах, і рецептори, подібні індукованому ретиноєвою кислотою гену I (*RIG-I*), і білок 5, асоційований з диференціюванням меланоми (*MDA5*), який розпізнає вірусну РНК в цитоплазмі (Berke et al., 2013). У разі коли вірус розпізнаний, індукується імунна відповідь господаря, активуються сигнальні шляхи, які забезпечують експресію відзапальних цитокінів, *IFN* типу I і антимікробних білків для знищення вірусу (Kumar et al., 2009). Аутофагія є критичним клітинним процесом уродженої й адаптивної імунної відповіді на патогени, включно з вірусами й бактеріями. Однак *BVDV* в процесі еволюції напрацював різні способи ухилення від імунної відповіді господаря (уникає виявлення імунними клітинами господаря або вимикає противірусну відповідь господаря) (Deretic V., Levine B., 2009).

Інфікування *ср* (цитопатогенним) і *пср* (нецитопатогенним) *BVDV* спричинює аутофагію, яка може порушувати уроджену імунну відповідь в клітинах великої рогатої худоби й полегшувати реплікацію *BVDV* (Zhou Y. et al., 2017). Залежно від біотипу вірусу, інфекція *BVDV* може впливати на декілька уроджених і адаптивних імунних механізмів, включно з *IFN* (інтерфероном), фагоцитарною активністю, антиген-презентуючими функціями, а також гуморальними й клітинними функціями імунних клітин. *IFN* I типу є важливим цитокіном, який секретується уродженими імунними клітинами для захисту неінфікованих клітин і попередження вірусної реплікації через активацію макрофагів, дендритних та інших клітин, які беруть участь в уродженій та адаптивній імунній інтерфазі (Randall R.E., Goodbourn S., 2008). Ці цитокіни також підтримують зв'язок із адаптивною імунною відповіддю, посилюючи диференціацію вірус-специфічних цитотоксичних Т-клітин (Stetson D.B., Medzhitov R.,

2006). *IFN* типу I індукує експресію значної кількості *IFN*-стимульованих генів (*ISG*), які відповідають за противірусні й імунomodулювальні властивості *IFN* (Hertzog P.J., Williams B.R.G., 2013). Відомо, що інфікування *ncp BVDV* інгібує синтез *IFN*, що вказує на важливий механізм, за допомогою якого *ncp*-штами *BVDV* формують латентні інфекції з персистенцією вірусу (Schweizer M., Peterhans E., 2001; Charleston B. et al., 2001; Baigent S.J. et al., 2002). Така стратегія виживання вірусу передбачає виробництво вірусного білка *Npro*, який негативно впливає на регуляторний фактор *IFN* (фактор транскрипції – *IRF 3*), тим самим унеможливаючи ступеневу передачу сигналів й активацію відповіді *IFN* (Chen Z. et al., 2007; Peterhans E., Schweizer M., 2010). Наявні дослідження, які підтверджують що *BVDV Npro* протеїн може пригнічувати активність кальційзв'язувального білка *S9 A9 (S100A9)*, клітинний білок, який стимулює уроджений імунітет), що призводить до зниження напрацювання *IFN* I типу (Darweesh M.F. et al., 2018). Хоча *IFN* типу I здебільшого вважається найважливішим у противірусному імунітеті господаря, він також індукується на майже всі бактеріальні патогени (Perry A.K. et al., 2005; Monroe A.M. et al., 2010). Інгібуючий вплив *ncp BVDV* щодо напрацювання *IFN* може посилювати інші вірусні й бактеріальні інфекції в уражених корів.

Професійні фагоцити є ефektorними клітинами, які мають важливе значення в уродженому імунному кліренсі внутрішньоклітинних і позаклітинних патогенів. Макрофаги і нейтрофіли продукують декілька ферментів і активних форм кисню, таких як супероксид аніон, перекис водню й оксид азоту, які мають першочергове значення у знищенні патогенних мікроорганізмів (Dale D.C. et al., 2008). Отже за пригнічення цих важливих функцій корови можуть бути більш схильними до інших захворювань. Наявні повідомлення про різні форми вірусного втручання у фагоцитарну й запальну функції фагоцитів після зараження *BVDV*. Нейтрофіли від великої рогатої худоби з латентними інфекціями (персистенція вірусу *BVDV*) характеризувались значним зменшенням випадкової міграції, захоплення бактерій, продукування окиснювачів і клітинно-опосередкованою цитотоксичністю, незалежною від антитіл (Brown G.B. et al., 1991). Також спостерігалось значне зниження кількості респіраторних вибухів у поліморфноядерних лейкоцитів (*PMN*) і клітинних ферментів *NAGase*, та лізоциму у телиць із латентними інфекціями *BVDV* (Piccinini R. et al., 2006). У макрофагів, інфікованих *BVDV in vitro*, знижувалась продукція супероксидного аніону (Adler H. et al., 1994) і

фактору некрозу запальних цитокінів, альфа *TNF- α* (Adler H. et al., 1996). *Fc*-рецептор (*FcR*) і комплемент-чинники мають важливе значення в опсонізації й цитотоксичному знищенні бактерій ефекторними клітинами (Ravetch J.V., Clynes R.A., 1998).

Експресія *FcR* і рецептора комплементу (*C3R*), фагоцитоз і мікробоцидна активність, а також продукція нейтрофільних хемотаксичних факторів були знижені в макрофагах, які отримували від інфікованих *BVDV* телят (Welsh M.D. et al., 1995). У бичачих моноцитах в разі інфікування *ncp BVDV* була пригнічена експресія генів відзапальних цитокінів *TNF- α* , *IL1- β* і *IL6* і молекул *CD80* і *CD86* (Lee S.R. et al., 2008). Простагландини і лейкотрієни є ліпідними медіаторами, які можуть регулювати імунітет. Лейкотрієни мають імуномодулювальні й відзапальні властивості (Di Gennaro and Haeggstrom, 2012). Загалом, *PGE2* пригнічує гострі запальні медіатори і є домінуючим на пізніх стадіях імунітету (Kalinski P., 2012). Інфекція *BVDV* стимулює напрацювання *PGE2* в бичачих макрофагах (Van Reeth K., Adair B., 1997) й інгібує синтез лейкотрієна *B4* в бичачих мононуклеарних клітинах (Atluru D. et al., 1992). Зміни в цих ліпідних медіаторах передбачають інший механізм, через який *BVDV* може порушувати імунну відповідь у інфікованої великої рогатої худоби.

Класичні антиген-презентуючі клітини (*APC*) включають макрофаги, дендритні клітини і В-клітини. Останні захоплюють антигени й надають їх разом із основним комплексом гістосумісності II (*MHC II*) *T*-клітинам, сприяючи опосередкованій антитілами й опосередкованій клітинами імунній відповіді. Крім того, цитокіни, які продукують *APC*, забезпечують зв'язок між уродженою й адаптивною імунною відповіддю (Parkin J., Cohen B., 2001). Інфікування тварин *cp* і *ncp BVDV* порушує поглинання антигену в бичачих моноцитах (Boyd V.L. et al., 2004). Моноцити, інфіковані *ncp BVDV*, мають знижену здатність стимулювати *T*-клітинну імунну відповідь (Glew E.J. et al., 2003). Інфекція *ncp BVDV* зменшувала експресію молекул представлення антигену *CD80/CD86* і *MHC II* на поверхні мононуклеарних клітин периферійної крові (Archambault D. et al., 2000).

Інфікування моноцитів *cp BVDV* змінювало експресію значної кількості білків, які беруть участь в імунній функції *APC*, включно з клітинною адгезією, апоптозом, процесингом і презентацією щодо поглинання антигену, білками гострої фази і молекулами *MHC* (Lee S.R. et al., 2009). Депресія *T*- і *B*-лімфоцитів у лімфатичних тканинах і в периферійному кровообігу може інгібувати клітинну й гуморальну імунну відповідь в уражених корів (Ellis J.A. et al., 1988;

Brodersen B.W., Kelling C.L., 1999). *BVDV* змінює різні складові уродженого імунітету, включно з ІФН і фагоцитозом. *BVDV* також впливає на адаптивний імунітет, змінюючи найбільш ранню фазу уродженої імунної відповіді, включно з розпізнаванням антигенів, презентацією антигену, передачею сигналів і рекрутуванням лімфоцитів, також індукуючи апоптоз лімфоїдних тканин і змінену *B*- і *T*-клітинну відповідь (Chase C.C., 2013).

BVDV еволюційно розвинув таку взаємодію з імунними механізмами господаря як засіб виживання, уникаючи механізмів захисної елімінації від нього. Однак вірусне пригнічення імунної відповіді може зумовлювати виникнення в корів інших вторинних інфекцій, які можуть негативно впливати на фертильність. Пригнічені мігруючі імунні клітини також можуть не захистити корову від інших вторинних інфекцій репродуктивного тракту після статевого акту, пологів або післяродового періоду, що призведе до інфікування репродуктивного тракту й безпліддя. Епітеліальні клітини й ті що заходяться під ними – стромальні – становлять собою більшість типів клітин, які й утворюють ендометрій. Епітеліальні клітини становлять першу лінію клітин, які контактують з мікроорганізмами, що забруднюють просвіт матки, адже ерозія материнських карункулів за відділення плаценти після пологів може також зумовлювати вплив мікроорганізмів на епітеліальні й стромальні клітини (Noakes D., 2001). Уроджена імунна відповідь ендометрію є важливим бар'єром від інфікування патогенними мікроорганізмами, які забруднюють матку після розмноження, під час пологів і в післяродовому періоді (Singh J. et al., 2008; Oguejiofor C.F. et al., 2017). Під час ранньої вагітності гени уродженої імунної відповіді можуть функціонувати для захисту матки від інфекції (Walker C.G. et al., 2010). Епітеліальні клітини ендометрію і стромальні клітини експресують *TLR* позацитозольні рецептори 1–10 (Davies et al., 2008; Swangchan-Uthai et al., 2012; Oguejiofor C.F. et al., 2015; Oguejiofor C.F. et al., 2017), а також цитозольні рецептори: *IFN*-індукований з доменом 1 гелікази *C* (*IFIH1*, також відомий як *MDA5*), гелікази *DEx*D / *H*-бокс 58 (*DDX58*, також відомий як *RIG-I*) і взаємодіючий з *FLN* білок 1, *LRRFIP1* (Oguejiofor C.F. et al., 2015; Oguejiofor C.F. et al., 2017; Cheng Z. et al., 2017). Відомо, що ці рецептори виявляють позаклітинні і внутрішньоклітинні патоген-асоційовані молекулярні структури (*PAMP*) завдяки уродженому імунітету (Kumar H. et al., 2011). Клітини ендометрію корів відповідають на стимуляцію *E.coli* або *LPS* через підвищену експресію транскриптів генів і білків відзапальних цитоки-

нів, *IFNs* I типу, *AMP*, муцинів, *APP* і простагландинів *PGF2 α* і *PGE2* (Davies D. et al., 2008; Swangchan-Uthai T. et al., 2012; Fu Y. et al., 2013; Chapwanya A. et al., 2013; Oguejiofor C.F. et al., 2015). Бактеріальний *LPS* також індукував підвищену експресію багатьох генів, які можуть брати участь в уродженому захисті від бактеріальної інфекції матки, включно з декількома *ISG*, *IFN*-регуляторними чинниками (*IRF*), рецепторами *IFN* типу I, імунооднакасомами, чинниками комплементу, гуанілатзв'язуючими білками, молекулами клітинної адгезії матриксних металопротеїназ (*MMP*), факторів росту й генів, які беруть участь у внутрішньоклітинному розпізнаванні патогенів (Oguejiofor C.F. et al., 2015).

Встановлено, що *npr BVDV* легко інфікує як епітеліальні, так і стромальні клітини ендометрію корів *in vitro* і пригнічує здатність цих клітин посилювати уроджену імунну відповідь на бактеріальний *LPS* (Oguejiofor C.F. et al., 2015). Вірусна інфекція інгібує багато генів, які здебільшого активуються у відповідь на наявність бактерій, включно з генами, які беруть участь у розпізнаванні патогенних мікроорганізмів, інтерференової відповіді, запальної реакції, активності хемокінів, регуляції транскрипції, ремоделюванні тканин і міграції клітин, а також загибелі/виживанні клітин (Oguejiofor C.F. et al., 2015). В клітинах ендометрію корів *IFN* типу I стимулював експресію багатьох *IGS*, які мають важливе значення в різних імунних, особливо противірусних реакціях. Однак в клітинах, інфікованих *npr BVDV*, стимулювальний ефект був значно інгібований або зовсім нейтралізований (Cheng Z. et al., 2017). Вважається, що вірусні білки, які продукує *BVDV*, втручаються в сигнальні шляхи *TLR4* і первинної відповіді на мієлоїдне диференціювання 88 (*MyD88*), унеможливаючи клітинну імунну відповідь на бактеріальні *LPS* (Schaut R.G. et al., 2015). Відповідно, вірусна супресія вродженої імунної відповіді ендометрію може бути іншим механізмом, через який інфекція *npr BVDV* може порушувати передачу сигналів ендометрію, активність цитокінів і мобілізацію лейкоцитів в просвіт матки для очищення мікробних контамінантів. Крім того, інфікування клітин ендометрію *npr BVDV* збільшує експресію мРНК простагландин-ендопероксидсинтази 1 (*PTGS1*) і мікросомальної простагландин *E* синтази-1 (*mPGES1*) й послабленої альдо-кеторедуктази родини 1, члена *B1* (*AKR1B1*), призводячи до експресії збільшення *PGE2* й зниження концентрації *PGF2 α* та збільшення співвідношення *PGE2*: *PGF2 α* в ендометрії матки корів (Cheng Z. et al., 2016). Адже відомо, що простагландини модулюють імунну відповідь в ендомет-

рії. *PGF2a* посилює імунну відповідь, тоді як *PGE2* є імуносупресором (Lewis G.S., 2003; Herath S. et al., 2009). Крім того, *PGE2* також інгібує регресію лютеїнової фази через його лютеотрофічну дію на жовте тіло (Arosh J.A. et al., 2004), водночас стійке збільшення жовтого тіла й надлишкове виробництво прогестерону у разі захворювань матки, може порушувати репродуктивний цикл і пригнічувати маточний імунітет, спричинюючи безпліддя (Opsomer G. et al., 2000). Відповідно, така перебудова в секреції простагландину може включати інший механізм, через який інфекція *BVDV* може зумовлювати інфікування матки в уражених корів. Знижена уроджена імунна відповідь ендометрію призводить до активності мікробної флори й ендометриту (LeBlanc S.J., 2014). Крім того, прямі ефекти бактеріального *LPS* або непрямі ефекти медіаторів запалення, таких як цитокіни, простагландини і окислювальний стрес, можуть порушити функцію сперматозоїдів, яєчників, матки й ембріонів, що призводить до зниження фертильності (Gilbert R.O., 2012).

У спеціальній літературі є повідомлення, що зараження сприйнятливих телиць і корів *BVDV* за декілька днів до парування спричиняло значне зниження показників запліднення. Коефіцієнт запліднення у тварин інфікованих *BVDV* під час першого осіменіння становив 22 %, у тварин, які мали антитіла (серопозитивність) – 79 % (Virakul P. et al., 1988). Зараження корів *ncp BVDV* на ранніх стадіях зумовлювало переривання вагітності (McGowan M.R., Kirkland P.D., 1995; Tsuboi T. et al., 2013). Після зачаття ембріон великої рогатої худоби потрапляє в матку на 4–6 добу після розмноження й має сигналізувати про свою присутність для ефективного розпізнавання організмом матері й, відповідно, зберігання вагітності до імплантації. Інтерферон- τ (*IFNT*) є також *IFN* типу I, вони навіть мають однакові функціональні рецептори в ендометрії корів (Li J., Roberts R.M., 1994; Roberts R.M. et al., 2003). Концепт трофктодерми великої рогатої худоби починає секрецію *IFNT* в просвіт матки приблизно на 8-у добу вагітності, причому секреція значно збільшується протягом періоду подовження трофктодерми (Kimura K. et al., 2004; Robinson R.S. et al., 2006). Після достатньої стимуляції *IFNT* ендометрію (приблизно 16-а доба вагітності) відбувається інгібуючий розвиток рецепторів окситоцину, що попереджує лютеоліз і забезпечує безперервне вироблення прогестерону, необхідного для підтримання вагітності (Mann G.E. et al., 1999; Forde N. et al., 2011; Lonergan P., Forde N., 2014). Відсутність розпізнавання вагітності призводить до лютеолізу й втрати прогестерону, що є значним чинником ризику

загибелі ембріона (Diskin M.G. et al., 2011). Крім інгібування лютеолізу, *IFNT* стимулює рецептивний ендометрій для імплантації через модулювання материнської ендометріальної активності гормонів і їх рецепторів, *IFN* типу I, цитокінів, простагландинів і переносників поживних речовин (Forde N. et al., 2011; Bazer F.W., 2013; Lonergan P., Forde N., 2014).

Одним із механізмів, через який інфекція *ncp BVDV* може порушувати ранню вагітність, є зміна продукування простагландину ендометрію і передачі сигналів під час розпізнавання вагітності у корів. Описані дослідження *IFNT*, який стимулював підвищену експресію простагландин-ендопероксидсинтази 2 (*PTGS2*), ферменту, який обмежує швидкість синтезу *PG* в ендометрії в період періімплантації (Arosh J.A. et al., 2004; Emond V. et al., 2004). Підвищений біосинтез *PGE2* був специфічним для клітин і тимчасовим в ендометрії, міометрії й жовтому тілі, що свідчить про важливе значення *PGE2* у функціонуванні ендометрію, міометрію й підтримці лютеїнової системи під час *MRP* (Arosh J.A. et al., 2004). Існують дослідження, проведені на вівцях, які показують важливість взаємодії між простагландинами, які продукуються епітеліальними й стромальними клітинами ендометрію, і *IFNT* в регуляції експресії й функціонуванні генів ендометрію, які зумовлюють подовження, розвиток й імплантацію ембріона (Simmons R.M. et al., 2010; Dorniak P. et al., 2012; Bazer F.W., 2013). У зв'язку з цим прогестерон має вирішальне значення на ранніх термінах вагітності у жуйних тварин. Внутрішньоматкове інгібування *PTGS2* пригнічувало продукування *PG* матки й призводило до нездатності розвитку овечих ембріонів (Dorniak P. et al., 2011) зменшувало частоту вагітності (Erdem H., Guzeloglu A., 2010). *In vitro* було доведено, що застосування *IFNT* також збільшувало секретування *PGE2* і, крім того, посилювало експресію *PTGS1* і рецептора *PGE2* *PTGER3* в епітеліальних і стромальних клітинах ендометрію корів, адже найімовірніше, *IFNT* активує сигнальний шлях *PGE2* (Cheng Z. et al., 2016). Однак інфекція *ncp BVDV* пригнічувала індуковане *IFNT* продукування *PGE2* й експресію його рецептора *PTGER3* в інфікованих клітинах ендометрію (Cheng Z. et al., 2016). Крім того, в той час як *IFNT* інгібує стимульоване окситоцином пульсуюче звільнення *PGF2 α* , базальна секреція *PGE2* і *PGF2 α* збільшується під час ранньої тільності (Ulbrich S.E. et al., 2009; Dorniak P. et al., 2011). Однак інфекція *ncp BVDV* також пригнічує базальну секрецію *PGF2 α* і експресію *AKR1B1* (провідна ізоформа для продукування *PGF2 α*) (Cheng Z. et al., 2016). Одже доведено, що інфекція *ncp BVDV* може порушувати розпізнаван-

ня або підтримку вагітності, пригнічуючи індуковане *IFNT* продукування *PG* й передачу сигналів в ендометрії під час ранньої вагітності.

Інший механізм, через який інфекція *ncp BVDV* може порушувати ранню вагітність, є зміна активності *ISG* в ендометрії під час розпізнавання вагітності у корів. Відомо, що впродовж періоду *MRP*, *IFNT* по-різному регулює експресію ендометрію багатьох генів, з яких найбільш активними були *ISG*. Вони включають *MX*-динамінподібну *GTPase 2 (MX2)*, антиген 2 стромальних клітин кісткового мозку (*BST2*), радикальний *S*-аденозилметіоніновий домен, що містить *RSAD2*, убіквітинподібний модифікатор *ISG15 (ISG15)*, 2', 5'-олігоаденілатсинтетазу 1 (*OAS1*), убіквітинспецифічну пептидазу 18 (*USP18*), *IFN*-індукований білок 44 (*IFI44*), *IFN*-стимульований ген екзонуклеази 20 (*ISG20*), домен стерильного альфа-мотива 9 (*SAMD9*), фактор ініціації еукаріотичної трансляції 4Е (*EIF4E*) і *IFN*-індукований білок з тетратрикопептидними повторами 2 (*IFIT2*) (Mansouri-Attia N. et al., 2009; Forde N. et al., 2011; Lonergan P., Forde N., 2014). Активація *ISG15* є важливою відповіддю матері на концепт, який розвивається й зберігається під час вагітності у ссавців (Hansen T.R., Pru J.K., 2014). Вважається, що ці *ISG* мають важливе значення у жуйних на ранніх термінах вагітності в регуляції імунітету матки, ремоделюванні строми ендометрію й розвитку ендометріальних залоз і судинної мережі матки (Hansen P.J., 2011; Bazer F.W., 2013). Зараження клітин ендометрію *ncp BVDV* значно інгібувало *IFNT*-стимульовану експресію багатьох протестованих *ISG*, включно з *ISG15*, *USP18*, *DDX58*, *IFIH1*, *IFIT1*, *IFIT3*, *BST2*, *MX1*, *MX2*, *RSAD2*, *OAS1Y* і *SAMD9*), в додаток до секретованого білка *ISG15* (Cheng Z. et al., 2017). Дослідження Oguejiofor C.F. et al. (2019) довели, що *BVDV* втручається в регуляторний шлях *ISG IRF-STAT1* і 2, щоб інгібувати індуковану *IFNT* експресію *ISG* в ендометрії корів. В ендометріальних клітинах корів обробка *IFNT* значно стимулює експресію багатьох важливих генів на цьому шляху, включно з *STAT1*, *STAT2*, *IRF9* і *TYK2* тощо. Однак в клітинах, інфікованих *ncp BVDV*, індукована *IFNT* експресія цих генів була значно пригнічена (Cheng Z. et al., 2018). Тобто наявний ще один механізм, через який інфекція *ncp BVDV* може порушити *MRP* і ранню вагітність, пригнічуючи функції *ISG* щодо імунітету й розвиток ендометрію на ранніх термінах тільності.

Клінічні ознаки і перебіг. Інкубаційний період хвороби становить 2–6 діб.

Хвороба має гострий, підгострий, хронічний і абортивний перебіг.

Симптоми, тяжкість перебігу, розповсюдження і процент летальності значно варіює залежно від вірулентності вірусу, чутливості тварин і наявності стресових чинників.

У разі внутрішньоутробного зараження можлива висока ембріональна смертність й пізні аборти в корів. Крім того, телята, здебільшого, народжуються гіпотрофічними, в перші 24 год життя у них розвивається гастроентерит із гіперемією слизової оболонки ротової порожнини, запалення ясен, слиновиділення, іноді крововиливи й ерозії на піднебінні. Через 7–12 діб близько близько 70 % таких телят можуть захворіти на пневмонію й летальність може становити 25–30 %. У телят, які уражуються між 90-ю і 120-ю добою тільності (до розвитку імунної компетентності) виявляють клінічні ознаки ураження центральної нервової системи, які характеризувались атаксією, викривленням ший, тремором м'язів і опістотонусом. Спостерігається уроджена курчавість волосяного покриву. Крім того, зараження до 120 доби тільності зумовлює формування механізму персистенції вірусу через імунологічну толерантність. Тобто, такі телята є інфікованими, не мають специфічних антитіл і є постійним джерелом збудника інфекції (виділення вірусу із секретами й екскрементами) (Lamyon S.R. et al., 2014).

Гострий перебіг захворювання, здебільшого, відбувається на початку спалаху й переважно серед молодняку. Такий перебіг характеризується гарячкою (39,5–42,3 °C) впродовж 12–60 годин, значною депресією, серозними, а пізніше слизовими і слизово-гнійними витоками з носа, сльозотечею, кашлем, тахікардією (80–120 уд. за 1 хв.), прискореним диханням (48–90 дих. рух. за 1 хв.), відсутністю апетиту. В ротовій порожнині і на носовому дзеркалі насамперед з'являються гіперемійовані розсіяні припухлості, які перетворюються в папули різного розміру (від 5 до 30 мм) і везикули зі стінками, які швидко руйнуються. На їх місці утворюються ерозії й виразки з червоним, вкритим жовто-сірими нашаруваннями дном. Периферія виразок оточена запальним валіком. За таких уражень різко проявляється слинотеча. Загалом дослідники вважають, що саме класична форма ураження слизових уражень (*MD*) є найбільш гострою за перебігом. Класична *MD* характеризується високою смертністю. Захворілі тварини гинуть впродовж 1–2 тижнів після появи клінічних ознак. Після загибелі, на розтині в таких тварин виявляють ерозії й виразки на різних ділянках вздовж шлунково-кишкового тракту (Baker J.C., 1987). До певного періоду наявність такого синдрому як ураження слизових (*MD*) реєстрували рідко. Однак дослідники вва-

жають, що було декілька чинників, які прискорили появу цієї форми перебігу. По-перше, тварина має бути з латентною інфекцією *BVDV* (персистування вірусу). По-друге, суперінфікування тварин з латентними інфекціями антигенно подібними цитопатогенними (*cp*) штамми *BVDV* призводить до утворення реасортантів або мутантних вірусів (Tautz N., Thiel H.J., 2003). Обидва біотипи *nsp* і *cp* постійно виділяють від тварин хворих на *MD* (Kummerer V.M. et al., 2000; Bolin S.R., Grooms D.L., 2004). Після загибелі таких тварин (хворих на *MD*), постійно виявляють високі рівні *cp* в тканинах кишечника й значну виразкуватість шлунково-кишкового тракту (Brownlie J., 1990). Синдром *MD* уражує велику рогату худобу усіх вікових груп, однак його здебільшого реєструють серед тварин віком від 6 місяців до 2 років. Характерні клінічні ознаки *MD* включають анорексію, гарячку, діарею, дегідратацію, ураження слизової шлунково-кишкового тракту, ураження лімфоїдної тканини, запалення в ділянці ратиць і загибель (Wilhelmsen C.L. et al., 1991; Kelling, 2004). Дерматит є ознакою, яку часто реєструють під час *MD*. В разі біопсії шкіри в цих ділянках виявляють значну кількість вірусу (Wilhelmsen C.L. et al., 1991; Dabak M. et al., 2007).

Ураження подібні до таких у ротовій порожнині, часто виявляють в ділянці міжкопитної щілини, вінчика, статевих органів, ніздрів, навколо очей. Одночасно з ураженням ротової порожнини й носового дзеркала, але дещо згодом, з'являється діарея. Фекалії стають водянистими, неприємного запаху, темно-брунатними, з домішкою слизу, згустків крові, фібринозних плівок, пухирців повітря. Хворі тварини швидко худнуть, стоять пригнічені, згорблені, із скуйовдженою шерстю, часто залежуються. В таких тварин з'являються набряки в підщелепному просторі, розвивається тимпанія. Близько у 10–15 % хворих тварин виявляють кератит, помутніння рогівки, випадіння геморагічно запаленої прямої кишки. З'являються симптоми ураження центральної нервової системи – збудження, атаксії, коматозний стан. Розвивається лейкопенія, така ознака різко погіршує прогноз щодо цих тварин. Вони здебільшого гинуть за повного занепаду сил і в стані коми.

Тривалість захворювання за гострого перебігу 1–2 тижні, здебільшого це закінчується загибеллю тварини.

Підогстрий перебіг спостерігають переважно у молодяку більш старшого віку. Хворі тварини втрачають апетит. Температура тіла піднімається лише на 0,5–1,5 °C або навіть залишається у межах норми. Спостерігається прискорене серцебиття й дихання, помірний

риніт, короткочасна діарея, лейкопенія. Слизова оболонка ротової порожнини або не уражена або уражена доволі слабо. Проявляється кульгавість, зумовлена запальними процесами, ерозивними ураженнями в ділянці ратиць. У телят до 2–4-місячного віку може розвиватись респіраторна форма захворювання, яка поряд з ринітом, ерозіями на слизовій піднебіння й носового дзеркала характеризується ознаками хронічної бронхопневмонії.

Хронічний перебіг часто розвивається у тварин, які хворіли в гострій або підгострій формах. У таких тварин спостерігають затримку в розвитку, знижений апетит, тривалу помірну гарячку, з'являються носові й очні витоки. На слизовій оболонці ротової порожнини утворюються ерозії й виразки, які довго не загоюються. Спостерігається тривала виснажлива діарея, розвивається кахексія. Може випадати пряма кишка. Шерсть скуйовджена. Шкіра втрачає еластичність, стає складчастою, з'являються алопеції, гіперкератози. Часто розвивається пневмонія. Хворі тварини здебільшого гинуть на 40–60 добу від початку захворювання. Відновлення кондицій перехворілої тварини може тривати до пів року й більше. Крім того, перехворілі телята мають латентну інфекцію з персистуванням вірусу і є постійним джерелом збудника інфекції.

Дослідники вказують, що за *BVDV* зменшується народжуваність серед телят. Крім того, цей вірус може призводити до аборту й вад розвитку плода на пізніх стадіях тільності (Peterhans E., 2010; Lan-yon S.R. et al., 2014). У значної частини молочних корів розвивається метрит і ендометрит (за деякими оцінками близько у 40 % і 20 % всіх тварин відповідно (Sheldon I.M. et al., 2009).

Абортивну форму перебігу також реєструють у молодняку старшого віку. Вона характеризується незначною короткочасною гарячкою, слабо вираженим ринітом, іноді діареєю. Через 3–4 доби клінічно хворі тварини одужують.

Отже, нині встановлено, що *BVDV*-інфекції негативно впливають на фертильність, можуть спричинювати пригнічення імунітету, бути чинником імуносупресивного впливу й збільшувати сприйнятливність тварин до інших захворювань, які зумовлюють зниження показників народжуваності. Як зазначено вище, у корів збудник *BVDV* навіть здатний призводити до смерті ооцита, ембріона, плода, до уражень які спричинюють аборт, муміфікацію плодів, тератогенез і народження виродкуватих телят. *BVDV* призводить до індукованих порушень репродуктивної й ендокринної систем, порушення функцій лейкоцитів і цитокінів в репродуктивних органах. Також

цей збудник зумовлює вірусіндуковане пригнічення вродженого імунітету, що призводить до ураження матки. Наявні відомості про те, що *BVDV* може потенційно порушувати вагітність та негативно впливати на імунний захист у зародків (Oguejiofor C.F. et al., 2019).

Патолого-анатомічні зміни. Під час розтину часто неможливо диференціювати випадки тяжкої гострої *BVD*, спричиненої *BVDV-1* або *BVDV-2*, чи випадки *MD*. Єдине виключення може становити тяжка гостра *BVD*, пов'язана з тромбоцитопенічним синдромом, й характеризується явищами геморагічного діатезу, спричиненого високовірулентними штамми *BVDV-2*. Надгострі (блискавичні) форми перебігу *BVD* або *MD* тісно клінічно й патолого-анатомічно подібні до чуми великої рогатої худоби (Uzal et al., 2016).

Патолого-анатомічні ураження обмежені декількома системами організму. Ключові морфологічні зміни локалізовані в травному каналі. На слизовій оболонці губ, щік і ясен, бічних поверхнях язика, піднебінні й гортані постійно виявляють гіперемію, розсіяні, іноді злиті великі папули, ерозії й виразки різного розміру (здебільшого діаметром 2–3 мм). Останні часто виявляють на носовому дзеркалі й зовнішній поверхні ніздрів. Вздовж стравоходу виявляють чітко виражені численні або поодинокі, збільшені в поздовжньому напрямі ерозії й виразки, вкриті сірувато-брунатними нашаруваннями. Виразки здебільшого поверхневі, але іноді розповсюджуються до підслизового шару. Слизові оболонки рубця й сичуга гіперемійовані, з точковими крововиливами, а в пілоричній частині останнього виявляють ерозії й виразки різних розмірів.

Вміст усіх відділів кишечника слизово-водянистий, із домішкою слизу й крові, смердючий. Тонкий кишечник місцями катарально, геморагічно запалений. Часто видно нашарування фібрину, некротичні ураження й поверхневі виразки. Товстий кишечник вогнищево гіперемійований і запалений. Пейєрові бляшки збільшені й набряклі. На слизовій оболонці прямої кишки виявляють петехії, іноді виразки. У разі випадіння прямої кишки спостерігають розлиті крововиливи. За гострого перебігу вірусної діареї брижі збільшені, соковиті (Campbell J.R., 2004; Liebler-Tenorio E.M. et al., 2006; Lunardi M. et al., 2008; Khodakaram-Tafti A. et al., 2015).

Печінка зафарбована в жовто-оранжевий колір, збільшена, з вогнищами некрозу й жирової дегенерації. Жовчний міхур запалений, переповнений жовчю. Нирки часто збільшені в об'ємі, набряклі, анемічні, ніздрюватої консистенції. Під капсулою часто виявляють геморагії. В разі хронічного перебігу захворювання в нирках виявляють

загальний фіброз й китицеподібні розростання в корковому шарі. Головний мозок гіперемійований і набряклий. Часто виявляють бронхіти, катаральну й крупозну бронхоплевропневмонію. Наявні петехіальні крововиливи в епікарді й міокарді. У абортіваних плодів провідні ураження включають кон'юнктивіт, пневмонію, гіпоплазію тимуса й неспецифічний міокардит. У абортіваних плодів спостерігають запалення м'яких мозкових оболонок мозку, вогнищеві крововиливи й помірний набряк нервових тканин. Часто виявляють муміфікацію плодів. Ураження плаценти характеризуються васкулітом, набряком, крововиливами й некрозами (Liebler-Tenorio E.M. et al., 2006).

Провідні мікроскопічні ураження показують тяжке виснаження лімфоцитів і крововиливи в периферійних і центральних лімфатичних вузлах, пейєрових бляшках (Odeon A.C. et al., 2003; Chase C.C. et al., 2004).

Мікроскопічні дослідження підтверджують епітеліальний некроз клітин і вакуолізацію в базальних шарах спинного мозку, плаского епітелію язика й стравоходу. В епітелії рубця виявляють некроз клітин й м'яку негнійну запальну реакцію. Спостерігають лімфоцитарну інфільтрацію, дегенеративні і фібриноідні зміни гіалінового хряща, некротичні васкуліти брижових і підслизових артеріол, некроз епітелію, вакуолізацію й руйнування епітелію тонкої, сліпої й товстої кишки (Liebler-Tenorio E.M. et al., 2006; Khodakaram-Tafti A. et al., 2015).

У легенях виявляють помірний застій і лімфоцитарну інтерстиціальну реакцію. У абортіваного плода гістопатологічні зміни у вигляді некрозу зовнішнього зародкового шару також спостерігають в мозочку (Baule C. et al., 2001).

Діагностика. Діагноз встановлюють на підставі епізоотологічних відомостей, клінічних і патолого-анатомічних змін, остаточно – лабораторними методами.

В регіональну лабораторію ветеринарної медицини направляють патологічний матеріал від хворих або забитих з діагностичною метою тварин: змиви зі слизової оболонки, проби крові у перші 3 доби захворювання, й через 3 тижні від тих самих тварин (парні сироватки), зскрібки з ділянками із виразками (слизової рота, носа), від трушів – кусочки легень з бронхами, селезінку, мезентеріальні, середостінні, бронхіальні лімфатичні вузли, брижі, мигдалики, уражені ділянки слизової шлунково-кишкового тракту, носової й ротової порожнин.

Виділення вірусу можна проводити в культурі клітин із наступною ідентифікацією його в РН або РІФ. Повторний тест у позитивних тварин через 3–4 тижні. Цими методами тяжко диференціювати тварин з латентною (персистування вірусу) і транзитною інфекцією.

Імуногістохімія (*IHC*). Метод є доволі чутливим. Для дослідження використовують зразки шкіри (вуха та інших тканин). Зразок можна тримати у формаліні впродовж декількох тижнів. Тест дає змогу ідентифікувати тварин із латентною інфекцією (персистування вірусу; *PI*), однак не виявляє тварин із транзитною інфекцією (*TI*).

AC-ELISA (дослідження сироватки). Метод високочутливий, легкий у виконанні. Можливі хибнопозитивні результати через наявність материнських антитіл. Дослідженням піддають сироватку крові. Для того щоб з'ясувати яка це інфекція, *PI* чи *TI*, необхідно повторити тест через 3 тижні.

AC-ELISA (дослідження зразків шкіри). Метод високочутливий, легкий у виконанні, дає змогу виявляти тварин з *PI*-інфекцією. *TI*-інфекцію тест не виявляє.

AC-ELISA – ще одна модифікація методу для дослідження зразків крові, тканин і лейкоцитів.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Високочутливий метод, який дозволяє виявляти 1 нг/см^3 *BVDV* РНК. Для того щоб з'ясувати яка це інфекція, *PI* чи *TI*, необхідно повторити тест через 3 тижні. Дослідженню піддають молоко, сперму, тканини, цільну кров, сироватку тощо (Larson R.L. et al., 2004).

У вітчизняній інструкції діагноз на цю інфекцію вважають встановленим в разі співпадіння результатів РІФ і виявлення 4-разового збільшення антитіл у перехворілих тварин. У сумнівних випадках ставлять біопробу на телятах 2–6-місячного віку або кролятах 3–6-тижневого віку.

ПЛР для виявлення *BVDV* нині з успіхом використовують із численними клінічними зразками (сироватка, кров, лейкоцити з крові, тканини, фетальна рідина, молоко, мазки з носа, кусочки шкіри) (Drew T.W. et al., 1999; Renshaw R.W. et al., 2000; Stokstad M. et al., 2003; Kennedy J.A., 2006; Young N.J. et al., 2006; Edmondson M.A. et al., 2007; Tajima M. et al., 2008; Khodakaram-Tafti A. et al., 2016). Для виявлення *IP* телят ОТ-ПЛР є надійним діагностичним засобом. *RT-PCR*-аналіз здатний виявити *BVDV* у будь-якому віці тварини, навіть за наявності материнських антитіл до вірусу *BVD*. Адже материнські антитіла негативно впливали на результати вірусо-

виділення й *ELISA* (Bruschke C.J.M. et al., 1998; Letellier C. et al., 1999; Luzzago C. et al., 2001; Saliki J.T. et al., 2004; Goyal S.M., 2005; Sandvik T., 2005).

У декількох роботах описано тестування об'єднаних зразків в ОТ-ПЛР (сироватка крові, молоко, лейкоцити, шкіра у фосфатно-буферному розчині). Якщо об'єднаний зразок є позитивним, тестують індивідуально усі зразки взяті в об'єднану пробу в ПЛР або в різних модифікаціях *AC-ELISA*, з метою ідентифікації відповідної *BVDV*-позитивної тварини (Munoz-Zanzi C.A. et al., 2000; Kennedy J.A. et al., 2006; Khodakaram-Tafti A. et al., 2016). Метод об'єднаних проб забезпечує швидкість і економічність перевірки стад великої рогатої худоби на наявність *PI* тварин. Дослідники зазначали повне співпадіння результатів імуногістохімічного методу й *AC-ELISA* зі зразками шкіри, методів вірусовиділення із лізатів лейкоцитів і ОТ-ПЛР із тими самими матеріалами з метою виявлення *PI* телят (Cornish T.E. et al., 2005). Порівняння імуногістохімічного методу, як методу “золотого стандарту” за цієї інфекції з ОТ-ПЛР показало, що чутливість і специфічність тестів була на рівні 100 % і 99 %, відповідно (Hilbe M. et al., 2007). Як *IHC*, так і *RT-PCR* виявляє тварин з *PI*, тому повторне тестування позитивних зразків в ПЛР часто необхідне для встановлення статусу *PI*.

Диференційна діагностика. Виключають ящур, інфекційний ринотрахеїт, паратуберкульоз, зляжкісну катаральну гарячку, парагрип, респіраторно-синцитіальну інфекцію, інфекційні стоматити, корона-, парво- і аденовірусні інфекції, паратуберкульоз, некробактеріоз, аліментарні отруєння. *Зляжкісна катаральна гарячка* характеризується відсутністю контагіозності, перебігає спорадично, з високою летальністю, типовим ураженням очей (дифузний кератит і фібринозний ірит). За *ящуру* спостерігають високу контагіозність, швидке поширення інфекції, характерні афти на язиці, вимені, в ділянці міжкопитної щілини. На ящур хворіють також свині й вівці. *Інфекційний ринотрахеїт* супроводжується переважним ураженням верхніх дихальних шляхів, діарея відсутня. За *парагрипу-3* уражуються легені. *Аденовірусну інфекцію* реєструють здебільшого у новонароджених телят. *Реовірусна інфекція* уражує телят до 5-добового віку. За *коронавірусної інфекції* хворіють телята у віці 8–10 діб. *Паратуберкульоз* установлюють алергічним методом, а також застосовують бактеріологічні методи досліджень. *Некробактеріоз* виключають на основі результатів мікроскопічних дослі-

джен та біопроби на кролях. В усіх випадках остаточний діагноз установлюють в ІФА або ПЛР.

Лікування. Тварин забезпечують легкоперетравними кормами. Для пригнічення секундарної мікрофлори використовують антибіотики й сульфаніламідні препарати. Замість молока хворим тваринам задають сольові розчини, які застосовують також для внутрішньовенних введень. Тяжкохворим телятам внутрішньовенно вводять 33 % розчин етанолу на 40 % розчині глюкози з розрахунку 1 мл/кг маси тіла. Ротову порожнину промивають 0,1–0,2 % розчином калію перманганату.

Імунітет і специфічна профілактика. *BVDV* спричинює імуносупресію через його здатність інгібувати вироблення інтерферону. Через це вірус може повністю завершувати цикли своєї реплікації (Clarleston B. et al., 2001; Baigent S.J. et al., 2004).

Тварини-реконвалесценти набувають стійкості до повторного зараження не менше ніж на 1 рік. Однак імунітет у цих тварин нестерильний (характерне тривале вірусоносійство).

Новонароджені телята, які отримують молозиво від щеплених корів, набувають колострального імунітету терміном на 4–5 тижнів.

Для специфічної профілактики хвороби використовують живі та інактивовані вакцини. Живі атенуйовані вакцини застосовуються для профілактики вірусної діареї переважно у відгодівельних господарствах. Інактивовані вакцини можна використовувати в репродукторних господарствах на 7–8 місяцях тільності.

Вакцинація може слугувати супутнім інструментом для специфічної профілактики *BVDV*, однак щеплені латентно інфіковані тварини (персистування вірусу; *PI*) так і залишаються носіями вірусу (Yeşilbaş K. et al., 2017).

Профілактика і заходи захисту. У багатьох країнах світу нині розробляються і реалізують програми з викорінювання цієї хвороби, причому здебільшого це державні програми. Такі програми були започатковані в Швеції й Норвегії в 1993 р., в Фінляндії й Данії з 1994 р. Програми ґрунтуються на декількох важливих принципах: визначення інфікованих і вільних від вірусу гуртів (серологічні дослідження в ІФА); виділення із стада тварин із латентними інфекціями; постійний серологічний моніторинг благополучних гуртів; відмова від застосування вакцин (Lindberg A.L., Alenius S., 1999). На початку проведення програм ерадикації в Європі реєстрували близько 65 % стад інфікованих цим вірусом, однак вже в 2001 р. їх кількість становила лише 13% (Greiser-Wilke I. et al., 1999). Нині розроблено й діють програми з ерадикації вірусної діареї у Словенії, Італії,

Норвегії, Фінляндії (Ferrari G. et al., 1999; Grom J., Barlic-Maganja D., 1999; Valle P.S. et al., 1997) та інших країнах. Після оздоровлення такі стада підлягають ретельному епізоотологічному і серологічному контролю (Lindberg A.L., 2003). В США і Канаді внаслідок широкого розповсюдження хвороби, високої щільності розміщення худоби та рівнів серопозитивності тварин вакцинацію використовують як складову частину захисту від хвороби (Kelling S.L. et al., 2000). У зв'язку з антигенною варіабельністю вірусу нині біопідприємства багатьох країн, у яких не проводяться програми ерадикації а лише контролю над захворюванням, виробляють живі та інактивовані вакцини, які містять штами двох генотипів.

Загальні профілактичні заходи у разі вірусної діареї передбачають виконання ветеринарно-санітарних правил. Beate Pinior B. et al. (2019) у своїх дослідженнях показали, що впровадження вакцинації й біобезпеки зменшувало середньорічні виробничі втрати від *BVDV* відповідно на 8–12 % і 28–29 %.

Заходи із попередження або пом'якшення наслідків вірусної діареї передбачають: програми контролю і/або викорінення; моніторинг або нагляд; профілактику; вакцинацію; індивідуальний відбір проб, контроль і стратегії тестування.

Профілактичні заходи можуть включати заходи біобезпеки, спрямовані на попередження передачі інфекції між інфікованими й неінфікованими стадами, тобто через недопущення контакту з латентно інфікованими тваринами (персистування вірусу; *PI*) (обмеження переміщення) і/або вакцинація і/або тестування великої рогатої худоби перед переміщенням (Howe H. et al., 2006). Заходи із пом'якшення наслідків можуть включати нагляд і заходи втручання (Howe K.S. et al., 2012). Заходи нагляду призначені для виявлення наявності або відсутності хвороби (Howe K.S. et al., 2012). Заходи втручання, такі як програми контролю або викорінення, спрямовані на зниження розповсюдженості хвороб, але відрізняються за ступенем зниження захворюваності (Howe H. et al., 2006). Заходи контролю спрямовані на зниження розповсюдженості хвороби до відносно низького рівня, в той час як метою викорінення є забезпечення постійної відсутності хвороби (Andrews J.M., Langmuir A.D., 1963; Howe H. et al., 2006) через тестування, видалення інфікованої худоби. Взаємозв'язок між заходами профілактики, спостереження й втручання і попередженими виробничими втратами слід розглядати одночасно з економічного погляду (Howe K.S. et al., 2012). Значні інвестиції в профілактичні заходи на рівні фермерських господарств можуть

привести до незначних витрат коштів для пом'якшення наслідків хвороби на національному рівні або навпаки. Що стосується *BVDV*, видалення латентно інфікованих (персистування вірусу; *PI*) тварин на рівні стад є головною метою програм пом'якшення наслідків (Lanyon S.R., Reichel M.P., 2013). Тварини з латентною інфекцією здебільшого інфікуються внутрішньоутробно до 120 доби тільності, і згодом їх імунна система не здатна розпізнавати вірус *BVD* як чужорідний антиген (один із механізмів персистування вірусів – імунологічна толерантність) (Tizard I.R., 2009). Отже вони виділяють більшу кількість вірусу, але не можуть виробляти специфічних антитіл до *BVDV*. Відповідно, тварини з латентними інфекціями мають важливе значення в передачі інфекції (Houe H., 1999) й часто є провідним джерелом збудника *BVDV* в стадах великої рогатої худоби (Niskanen et al., 2002; Smith et al., 2014; Burgstaller et al., 2016).

На відміну від зазначеного, у тимчасово інфікованої великої рогатої худоби (або худоби з транзитною інфекцією; *TI*) проявляються легкі клінічні ознаки і відбувається виділення незначної кількості вірусних часток впродовж близько 14 діб (Brownlie et al., 1987). Очевидно, що заходи з пом'якшення наслідків нерегульованих хвороб тварин, таких як *BVDV* в Європейському Союзі, можуть суттєво відрізнитися між країнами (Heffernan C. et al., 2009), і навіть у межах однієї країни, якщо відсутня національна форма координації (Geraghty T. et al., 2014). Ступінь варіації заходів із пом'якшення наслідків залежить від важливості визнання проблеми урядами країн (Heffernan C. et al., 2009), географічних особливостей тощо (наприклад, на національному, регіональному або фермерському рівні), і/або чи наявних обов'язкових або добровільних правил. Загалом зазначене вище впливає на витрати щодо заходів, які реалізують (Lindberg et al., 2006).

Отже, нині в багатьох країнах світу запроваджено програми контролю *BVDV*, які ґрунтуються на виявленні тварин з латентними інфекціями (персистування вірусу), виведення їх із загального стада, недопущення контактів здорових тварин із тваринами-носіями вірусу. Виявлення тварин із латентними інфекціями на ранніх стадіях (особливо одразу після народження) має суттєві переваги, адже забезпечує можливість ерадикації *BVDV* на рівні стада. Доступні діагностичні тести, такі як виділення вірусу (*VI*), імуногістохімія (*IHC*), деякі модифікації *ELISA* (*ACE*) і полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскриптазою (*RT-PCR*) використовують для виявлення тварин-носіїв вірусу. Кожен із методів виявлення *BVDV* має пере-

ваги й недоліки, застосовують у різних діагностичних ситуаціях (Yarnall M.J., Thrusfield M.V., 2017).

Перші систематичні програми, спрямовані на викорінення *BVDV* було запроваджено в 1993–1994 рр. в Данії, Фінляндії, Норвегії й Швеції. Загалом, всі ці програми починались як добровільні й пізніше були інституціоналізовані законодавчо. У 1997 р. було розроблено регіональні програми в Австрії. До 2004 р. їх було розповсюджено на всю територію країни. Землі Північної Німеччини навіть запровадили схеми компенсації фермерам (1988) за зданих на забій тварин з латентними інфекціями (*PI*-статус). Після цього була проведена сертифікація окремих стад, вільних від *PI*-тварин. Однак в 1992 р. через повторне інфікування худоби у вільних від *PI*-тварин стадах знову була дозволена вакцинація. Вакцинація стад в багатьох країнах показала, що помітного зниження рівнів носійства вірусу в стадах не спостерігається. Тому застосування вакцин необхідно ретельно контролювати, якщо стоїть мета ерадикації цієї інфекції в стаді (Moennig V. et al., 2005). Данія, Швеція, Норвегія і Фінляндія ніколи не застосовували вакцин від *BVDV*. В Австрії вакцинували лише незначну кількість худоби. Перед запровадженням програм захисту від інфекції, за оцінками фахівців у Швеції, Данії й Німеччині 40–50 % молочних стад мали *PI*-тварин (Houe N., Meyling A., 1991; Niskanen R., 1993; Bitsch V., Rønsholt L., 1995; Alenius S. et al., 1997; Frey H-R. et al., 1996). В Австрії результати досліджень, які ґрунтувались на виявленні антитіл в молоці показали, що близько 10 % тварин мали статус латентно інфікованих (*PI*) (Rossmann W., Deinhofer M., 1998).

В Норвегії антитіла до вірусу виявляли у 7,1 % тварин молочного стада Waage S. et al., 1997). У Фінляндії початкова розповсюдженість латентних інфекцій серед молочного стада становила лише 1 % (Nuotio L. et al., 1999). Програми ліквідації *BVDV* в цих країнах не передбачали застосування вакцин. Програми, здебільшого, складаються з 4 етапів тестування (Lindberg A., Houe N., 2005), зокрема 1) початкові тести для класифікації стад; 2) контрольні тести для виявлення інфікованих тварин в заражених стадах; 3) безперервний моніторинг підтвердження статусу відсутності інфекції; 4) індивідуальний біозахист кожної тварини (сертифікати тестувань тварин). Такі сертифікати постійно використовують у благополучних з цієї інфекції стадах. У різних країнах запроваджують різні тести (або комбінації) (Lindberg A., Alenius S., 1999). У господарствах, які проводять дослідження згідно з вимогами програм з оздоровлення, до-

слідження молодняку починають з 3-місячного віку. В деяких країнах після видалення всіх тварин з латентними формами інфекції (персистування вірусу; *PI*) повторне дослідження проводять через 3–9 місяців (Houe H., Palfi V., 1993).

Добровільна програма викорінення *BVDV* без вакцинації була запроваджена в Австрії в 1997 році. Використовували шведську модель із використанням тестів на антитіла на рівні стад. Усіх тварин із латентними формами інфекції (персистування вірусу; *PI*) забивали на м'ясо. Під суворий контроль були взяті основні шляхи занесення інфекції, особливо загальне випасання худоби, торгівля худобою тощо. У 1998 р. в стадах виявляли до 7,5 % *PI*-тварин. У 2005 р. кількість заражених стад становила 0,36 %. Ці відомості доводять, що контроль *BVDV* може бути досягнутий на рівні фермерських господарств без загальнонаціональної програми викорінення *BVDV*. У 2004 р. було прийнято федеральний закон, який зобов'язав усіх власників стад дотримуватись положень програми викорінення *BVDV*. За період з 2005 до 2007 рр. кількість стад із сертифікованим статусом, вільним від *BVDV*, збільшилась з 7931 до 9952 (2006 р.), і 11166 (2007 р.) відповідно. У 2008 р. вільними від вірусу (сертифікований статус) були 11017 (91,57 %) стад із 12031 (Rossmannith W. et al., 2010). Швейцарські дослідники зазначали, що програма викорінення вірусної діареї так само розподілена на 4 етапи. В 2008 році розповсюдженість *PI*-тварин у стадах становила 1,1 %. Позитивно реагуючих тварин відразу забивали на м'ясо (в середньому, після визначення статусу тварин забій проводили упродовж 18 діб) (Presi P., Heim D., 2010).

Низка країн, зокрема Швеція, Норвегія, Данія і Фінляндія викоринили *BVD*. Багато інших країн близькі до викорінення інфекції або значно скоротили випадки інфікування *BVD*. Наприклад, в Німеччині, де програму ліквідації реально було запущено в 2011 році. За 5 років запровадження програми кількість *PI*-тварин скоротилася з 3,44 до 0,16 % (Wernike K. et al., 2017).

Регламентні заходи з профілактики і захисту (Інструкція) від вірусної діареї в Україні відсутні. Заходи захисту було затверджено Головним Управлінням ветеринарії Міністерства сільського господарства СРСР (1979).

Профілактика, здебільшого, ґрунтується на запобіганні занесенню збудника хвороби до тваринницького господарства. Комплектувати стадо потрібно молодняком лише з благополучних ферм, а тварин, які надходять для комплектування стада, витримувати на кара-

нтині впродовж 30 діб. У господарствах забезпечують повноцінну годівлю і своєчасний запуск корів, а також випоювання молозива новонародженим телятам не пізніше ніж через 1–2 години після народження. У разі гострого спалаху вірусної діареї в раніше благополучних господарствах хворих тварин негайно забивають, приміщення, місця утримання тварин, зняття догляду за ними ретельно дезінфікують. Здорових тварин утримують ізольовано під постійним ветеринарним наглядом, щеплюють інактивованими вакцинами. У господарстві запроваджують жорсткі обмежувальні заходи, забороняють ввезення в господарство (на ферму) та вивезення з нього тварин в інші господарства, перегруповання тварин, а також відвідування неблагополучних приміщень сторонніми особами. Дозволяють вивозити на спеціально обладнаному транспорті тварин лише для забою на м'ясокомбінат. У разі виникнення хвороби в стаціонарно неблагополучному господарстві хворих тварин ізолюють і лікують. Решту умовно здорових тварин щеплюють живими вакцинами. Групи тварин піддають утилізації. Проводять повний комплекс ветеринарно-санітарних заходів, спрямованих на запобігання поширенню збудника хвороби зокрема дезінфекцію приміщень, прилеглої території, станків, предметів догляду, обладнання і транспортних засобів.

Важливе значення у захисті й профілактиці цього захворювання має виявлення й видалення зі стада латентно інфікованих тварин.

Нині заходи захисту від інфекційних вірусних хвороб респіраторного тракту мають ґрунтуватись на методах специфічної і неспецифічної етіотропної профілактики і терапії, а також на підвищенні імунологічної реактивності (резистентності) організму тварин. Ці заходи передбачають: отримання здорового приплоду з високим імунним статусом завдяки забезпеченню повноцінної годівлі та активного моціону глибокотільних корів; забезпечення пасивного гуморального захисту телят через високі титри колостральних антитіл в результаті щеплення маточного поголів'я вакцинами ("CattleMaster 4+VL5", "ViraShield 6+VL5", "HIPRABOVIS-4" тощо, призначених для створення несприйнятливості тварин до інфекційного ринотрахеїту та вірусної діареї); зниження неблагополучного впливу технологічних стресів: оптимальні параметри мікроклімату; покращення санітарного стану приміщень; комплектування відгодівельних господарств здоровими телятами з однорідним імунним статусом у 3–4-місячному віці; підвищення неспецифічної резистентності (нормалізація вітамінної й мінеральної годівлі; застосування

імуномодуляторів (*T*-активін, тимоген, тимоптин); підвищення специфічної резистентності (імунізація молодняку вакцинами; застосування гіперімунних сироваток із профілактичною метою); проведення етіотропної терапії: аерозольне й парентеральне застосування специфічної сироватки; аерозольне застосування препаратів, що мають бактерицидну, віруліцидну та інтерферогенну (фоспреніл, рибавірін ліпосомний, міксоферон, анандин, арговіт, поліпренол, ераконд, гумітон, ридостін, неовір, циклоферон, абактан Д і Р, БЕС, однакфлазид) та протизапальну дію; антимікробних препаратів (енрофлоксацин, флорон, флосан, джотрил, галіміцин, пульмотил, докситил, апраміцин, тиланік, тилозин-200, ориміцин, сультеприм, лінкомакс, спелімікс, амоксицилін, ексенель, бетамокс, цефтриаксон, пенстреп-джект); симптоматичної терапії: підшкірно вводять винний спирт (2–3 см³), адреналін (0,2 см³ 1 %), кордіамін (сульфокамфокаїн, камфорну олію) – 1 см³ два рази на добу; всередину гексаметилентетрамін з розрахунку 20 мг/кг маси тіла. У разі пневмонії доцільно застосовувати аскорбінову кислоту, тіамін, рибофлавін, ціанкобаламін тощо. Санація приміщень аерозолями йодинолу, йодистого алюмінію, формальдегіду, оцтової й молочної кислот, хлорскипидару тощо (Korniienko, L.E., Korniienko, L.M., 2010).

Господарство оголошують благополучним щодо вірусної діареї й знімають *карантинні обмеження* через 14 діб після останнього випадку видужування або забою хворої тварини й проведення остаточної дезінфекції. Для дезінфекції приміщень застосовують освітлений розчин хлорного вапна, що містить не менше як 5 % активного хлору, 20 % суспензію хлорного вапна, лужний розчин формальдегіду, що містить 3 % формальдегіду і 1–3 % їдкового натру, 10 % гарячий розчин їдкового натру за експозиції 1 год.

ВІСПА

Віспа (лат. *Variola*) – надзвичайно контагіозна інфекційна хвороба, яка характеризується гарячкою і папульозно-пустульозними висипаннями на шкірі та слизових оболонках.

Історична довідка. Перші повідомлення про віспу людини і тварин належать до найдавніших часів. У Середні Віки і до кінця XIX ст. віспа серед людей і великої рогатої худоби була одним з найбільш розповсюджених і згубних захворювань. Перші письмові згадки про віспу овець належать до II століття. Слово віспа (російсь-

кою оспа) з'явилося у XV ст. для позначення “осьпы”, висипної хвороби, чуми. Перші застосовані назви знаходять у російських словниках 1704 р. Слово загальнослов'янське, утворене від утраченого “осьпти – осьпать”, спорідненого зі словами “сыпь”, “сыпать”.

Вважають, що віспа овець була занесена в Європу з Центральної Азії у II ст. Перші значні епізоотії було зареєстровано в Англії в 1272 р. і у Франції в 1460 р. Докладно описали віспу овець Добантон та Тиссер (1777), згодом Гілберт (1798), які дослідили основні стадії віспяної екзантеми. Інфекційну природу віспи встановив Буржеля в 1766 р. Віспу корів вперше описав Е. Дженер, який запропонував у 1796 р. вакцину (коров'ячу віспу) для щеплення людей. Віспа свиней, кіз, коней, верблюдів і курей була описана в кінці XIX ст. Перші писемні повідомлення про віспу верблюдів належать до початку XIX ст. А. Numan (1831) вперше описав можливість зараження верблюдів віспою від корів. За повідомленнями Masson (1840), віспа у верблюдів перебігала у вигляді пустульозних висипань, які з'являлись на шкірі вимені верблюдиць. Віспою верблюдів уражувались люди. Усі хворі, здебільшого, одужували й набували несприйнятливості до натуральної віспи людини (Борисович Ю.Ф., 1973). Починаючи з цього часу і до середини XIX ст. віспяну папульозну хворобу овець, яка характеризувалася ураженням шкірних покривів і значною загибеллю дрібних жуйних, діагностували за клінічними ознаками. Згодом із виявленням D. Bollinger у 1873 р. тілець-включень в епітелії із віспин у птахів, а потім С. Weigert в 1874 р. і Guarnieri в 1891 р. – в епітелії рогики ока кроля, зараженого патологічним матеріалом від хворих на віспу корів, у 1903 р. Borrel – за віспи овець, почали розвиватися гістологічні методи діагностики віспи тварин. Вірусну етіологію захворювання вперше встановили Маркс і Штикер (1902).

Віспа надзвичайно контагіозне захворювання не лише у тварин, а й у людей. За архівними документами, на початку XVI ст. відомий іспанський конкістадор Франсіско Пісарро нещадно підкорював індіанців Південної Америки. Йому здалось замало вогню й меча: одного разу під час переговорів його воїни подарували індіанцям одяг, знятий з хворих на віспу. Спричинена у такий спосіб епідемія лише в Перу і Чилі позбавила життя трьох мільйонів аборигенів. Однак і через 250 років після цих подій, влада у щойно утворених на той час північноамериканських штатах не нехтувала застосовувати біологічну зброю від корінних жителів континенту. Нещодавно історики виявили в архівах цікаве листування командувача американською армією кін-

ця XVIII ст. з комендантом фортеці Форт-Пітт. Вищий начальник радив своєму підлеглому наступне: “Не могли б ви спробувати розпо-всюдити віспу серед бунтівних індіанських племен? Необхідно вико-ристовувати всі засоби для винищення цих дикунів”. Згодом на мир-них переговорах із індіанськими вождями американські солдати вру-чили їм дві ковдри та хустку, які взяли з шпиталю для віспяних хво-рих. Через місяць повстання племен аборигенів штату Огайо припи-нилося: до того часу тут не було кому бунтувати.

У колишньому СРСР досить неблагополучна ситуація з віспи овець склалася в період Великої Вітчизняної війни та у післявоєнні роки. Однак, із розробкою і впровадженням у ветеринарну практику в 50-х роках XX ст. гідроксид алюмінієвої формолвакцини для про-філактики цього захворювання епізоотії віспи дрібних жуйних були призупинені.

До 1979 року віспу людей в світовому масштабі було ліквідова-но. В масштабах земної кулі серед тварин віспа ще спостерігається. За період з 1961 до 2000 рр. в країнах СНД та Балтії віспу овець реєстрували щорічно, за винятком 1971–1972 рр., 1987–1988 рр. і 1991 р. (Хухоров І.Ю., 2002). Нині захворювання широко розповсюджене серед овець і кіз у країнах Азії, Африки і Європи. Так, у 1996–2000 рр. неблагополучними з віспи овець і кіз були 53 країни, зокрема 23 азіатських, 20 африканських, 2 європейських та 8 країн СНД (Диев В.И. и соавт., 2003). Спалахи віспи серед корів, свиней і курей періодично реєструють у багатьох країнах. Випадки віспи овець (*SPP*) і віспи кіз (*GTP*) регулярно реєструють в Туреччині й Греції, в Північній і Центральній Африці, на всьому Середньому Сході й Індійському субконтиненті, Ірані, Іраку, РФ, Казахстані, Киргизстані, Афганістані, Пакистані, Непалі, Монголії, Китаї, Бангладеш, В’єтнамі й Китайському Тайбеї (*OIE WAHID*). Збитки від віспи овець і кіз зумовлюються значною загибеллю мо-лодняку під час спалахів. Крім того, європейські породи овець і кіз більш чутливі до зараження й значно тяжче переносять інфекцію ніж аборигенні азійські або африканські породи (Davies F.G., 1991; Bhanuprakash V. et al., 2006).

Віспу верблюдів реєструють в країнах Близького Сходу (Іран, Ірак, Сирія, Саудівська Аравія, ОАЕ, Йемен), Азії (Індія, Афганістан, Пакистан), Африки (Алжирі, Єгипті, Кенії, Мавританії, Нігері, Сомалі, Марокко, Ефіопії, Омані, Судані), в південних країнах колишнього СРСР (Chauhan R.S., Kaushik R.K., 1987; Hafez S.M. et al., 1992; Renner-Muller I.C. et al., 1995; Wernery U., Kaaden O.R., 2002; Marodam V. et al.,

2006; Al-Ziabi et al., 2007; Bhanuprakash V. et al., 2010; Duraffour S. et al., 2011). Нині з'явилися переконливі докази зоонозного потенціалу *CMLV*. Хворобу було зареєстровано у трьох людей в Індії. Захворювання підтверджено в ПЛР і серологічних реакціях (Bera et al., 2011). У 2015 р. надійшли повідомлення зі Східного Судану про чотири випадки ураження людей цим вірусом (Jagadeesh Baṅṅu, 2017).

Мавпячий вірус віспи спричинює аналогічні до віспи людини ураження, є менш смертельним для людини, але так само як і вірус вісповакцини уражує значну кількість видів тварин. Ендемічно його виділяють в країнах Центральної Африки (Демократична республіка Конго). Спалахи у Великобританії були пов'язані з поїздками людей до неблагополучних регіонів. Нещодавно в Нігерії серед людей виник спалах синдрому тяжких шкірних висипів, які нагадували одну з форм віспи людини, етіологічним агентом цього захворювання виявився вірус віспи мавп (*MPXV*) (Kabuga A.I., El Zowalaty M.E., 2019; Bugert J.J. et al., 2020).

Характеристика збудника. Збудниками віспи є дволанцюгові ДНК. Належать вони до різних родів і видів вірусів родини *Poxviridae*, підродини *Chordopoxvirinae*. Нині у цій підродині 10 родів: *orthopoxviruses*, *yatapoxviruses*, *leporipoxviruses*, *capripoxviruses*, *cervidpoxviruses*, *suipoxviruses*, *parapoxviruses*, *molluscipoxviruses*, *crocodylipoxviruses* і *avipoxviruses*. Самостійними видами є віруси: натуральної віспи людини (*VARV*), натуральної віспи корів (*CPXV*), вісповакцини (рід *Orthopoxvirus*, *OPV*)(*VACV*), натуральної віспи овець, кіз (рід *Capripoxvirus*) (*CaPV*), свиней (рід *Suipoxvirus*) (*SwPV*), птахів (рід *Avipoxvirus*) з трьома основними видами (збудники віспи курей, голубів і канарок), оленів (рід *Cervidpoxvirus*), нещодавно відкриті віруси людини, шимпанзе, коней і ослів (рід *Molluscipoxvirus*), віруси пухлинних утворень у мавп (рід *Yatapoxvirus*), кролів (рід *Leporipoxvirus*, представник вірус віспи кролів – *RPXV*), з типовими представниками вірусу міксоматозу кролів, фіброми кролів (вірус Шоупа), фіброми зайців і фіброми білок, паравіспяні віруси (рід *Parapoxvirus*) типовий представник – вірус контагіозного пустульозного дерматиту овець і кіз (вірус Орф) (Bratke and McLysaght, 2008; Hughes and Friedman, 2005; Haller S.L. et al., 2014).

Крім того, є інші віспяні віруси цієї підродини, які виділяють як самостійні віруси – вірус вузликового висипання доярок (вірус паравакцини), вірус пустульозного стоматиту корів, некласифікований поксвірус білок, мавпячий вірус віспи (*MPXV*), вірус віспи верблюдів (*CMLV*), вірус віспи буйволів (*BPXV* варіант *VACV*), вірус ектро-

мелії (*ECTV*), вірус *Taterapox*, північноамериканські *OPV* (вірус *Volepox*, вірус *Raccoonpox* і вірус *Skunkpox*), неklasифіковані види *OPV*, вірус хвороби *Uasin Gishu* (таблиця 5) (Esposito J.J., Knight J.C., 1985; Emerson G.L. et al., 2009; Moss B., 2006, 2007; Roberts K.L., Smith G.L., 2008; McFadden G., 2005; Elliot H., 2008; Duraffour, S. et al., 2011; Haller S.L. et al., 2014).

Серологічні дослідження продемонстрували антигенну спорідненість між *VACV*, *VARV*, *CPXV* і *CMLV*, однак таку спорідненість не виявляють у парапоксвірусів (*PPV*) і авіпоксвірусів (Waxby D., 1972; Davies F.G. et al., 1975).

Збудник має складну будову. Віріон складається із центральної частини – нуклеоїда, овальних бічних тіл і зовнішньої оболонки. Нуклеоїд містить ДНК, пов'язану із білком, і оточений оболонкою серцевини завтовшки 5 нм. Нуклеоїд і бічні тіла оточені зовнішньою оболонкою, яка складається із ліпідів і порожніх трубчастих білкових структур – філаментів, які у капріпоксвірусів розміщуються в різних напрямках.

Таблиця 5 – Назви, скорочення, розміри геному й довжина перевернутих кінцевих повторів поксвірусів (Haller S.L. et al., 2014)

Назва поксвірусу	Абревіатурна назва	Розмір геному (kb)	Довжина перевернутих кінцевих повторів (kb)	Назва роду
<i>Amsacta moorei entomopoxvirus</i>	AMEV	232	9,4	<i>Entomopoxvirus B</i>
<i>Melanoplus sanguinipes entomopoxvirus</i>	MSEV	236	7	<i>Unassigned</i>
<i>Canarypox virus</i>	CNPV	360	6,5	<i>Avipoxvirus</i>
<i>Fowlpox virus</i>	FWPV	266–289	9,5–10,1	<i>Avipoxvirus</i>
<i>Crocodilepox virus</i>	CRV	190	1,7	<i>Crocodylidpoxvirus</i>
<i>Molluscum contagiosum virus subtype 1</i>	MOCV	190	4,7	<i>Molluscipoxvirus</i>
<i>Bovine papular stomatitis virus</i>	BPSV	134	1,1	<i>Parapoxvirus</i>
Orf virus	ORFV	137–140	3,1–3,9	<i>Parapoxvirus</i>
<i>Pseudocowpox virus</i>	PCPV	135–145	2,8–14,9	<i>Parapoxvirus</i>
<i>Ectromelia virus</i>	ECTV	210	9,4	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Cowpox virus - Brighton Red</i>	CPXV-BR	224	9,7	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Monkeypox virus</i>	MPXV	196–206	6,4–10,8	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Camelpox virus</i>	CMLV	202–206	6,1–7,7	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Taterapox virus</i>	TATV	198	4,8	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Variola virus</i>	VARV	185–188	0,1–1,2	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Cowpox virus - GRI-90</i>	CPXV-GRI	224	8,3	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Rabbitpox virus</i>	RPXV	198	10	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Horsepox virus</i>	HSPV	212	7,5	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Vaccinia virus</i>	VACV	165–200	3,4–16,4	<i>Orthopoxvirus</i>
<i>Yoka poxvirus</i>	YKV	175	2,3	<i>Unassigned</i>

<i>Yaba monkey tumor virus</i>	<i>YMTV</i>	135	2	<i>Yatapoxvirus</i>
<i>Yaba-like disease virus</i>	<i>YLDV</i>	145	1,8	<i>Yatapoxvirus</i>
<i>Tanapox virus</i>	<i>TPV</i>	145	1,9	<i>Yatapoxvirus</i>
<i>Myxoma virus</i>	<i>MYXV</i>	162	11,5	<i>Leporipoxvirus</i>
<i>Rabbit fibroma virus</i>	<i>RFV</i>	160	12,4	<i>Leporipoxvirus</i>
<i>Deerpox virus W-848-83</i>	<i>DPV-W83</i>	166	5	<i>Cervidpoxvirus</i>
<i>Deerpox virus W-1170-84</i>	<i>DPV-W84</i>	171	7	<i>Cervidpoxvirus</i>
<i>Sheeppox virus</i>	<i>SPPV</i>	150	2,2	<i>Capripoxvirus</i>
<i>Goatpox virus</i>	<i>GTPV</i>	150	2,3	<i>Capripoxvirus</i>
<i>Lumpy skin disease virus</i>	<i>LSDV</i>	151	2,3–2,4	<i>Capripoxvirus</i>
<i>Swinepox virus</i>	<i>SWPV</i>	146	3,7	<i>Suipoxvirus</i>
<i>Cotia virus</i>	<i>COTV</i>	185	13,7	<i>Unassigned</i>

Плавуча щільність віріонів в розчині сахарози становить 1,25 г/см³, у CsCl – 1,3 г/см³. У складі виявлено більше 100 поліпептидів.

Збудники віспи у різних видів тварин є морфологічно подібними, вони характеризуються відносно великими розмірами (170–350 нм), епітеліотропністю і здатністю утворювати в клітинах елементарні округлі включення (тільця Пашена, Гварнієрі, Болінгера, Бореля), які видно в світловому мікроскопі після пофарбування за Морозовим. Хоча і є філогенетична спорідненість між збудниками віспи, однак спектр їх патогенності неоднаковий, імунологічні зв'язки збереглися не в усіх випадках.

Віруси натуральної віспи овець, кіз, свиней та птиці патогенні лише для відповідного виду, і в природних умовах кожен з них спричинює самостійну (оригінальну) віспу. Віруси натуральної віспи корів і вісповакцини мають широкий спектр патогенності, включаючи велику рогату худобу, свиней, буйволів, коней, мулів, верблюдів, кролів, мавп і людину. Вірус віспи верблюдів, крім ураження цього виду тварин, може уражувати й людину.

Близький імунологічний зв'язок зберігся лише між двома видами вірусів – вісповакцини і коров'ячої віспи, однобічний імунологічний зв'язок встановлений між вірусами віспи овець і кіз (у цих двох вірусів він проявляється також із збудником контагіозного пустульозного дерматиту), тоді як решта збудників є різними в антигенному й імуногенному значенні. Однак всі віспяні віруси хребетних мають спільний групспецифічний нуклеоднакідний антиген (*NP*-антиген) (Mercer A.A. et al., 2007).

Різні види віспяних вірусів птахів антигенно близькі між собою.

В організмі інфікованих і щеплених вірусвакцинами тварин утворюються вірусонейтралізуючі, преципітувальні і комплемен-

тозв'язувальні антитіла. Збудник віспи кіз має гемаглютиніни двох типів: термостабільний і термолабільний.

У разі пофарбування за Морозовим, Пашеном або Романовським-Гімза елементарні тільця вірусу за мікроскопії мають вигляд округлих кульок або точок.

Кожен вид збудника віспи характеризується певною інфекційністю щодо культури клітин і курячих ембріонів. Репродукція віспяних вірусів призводить до появи характерних патологічних змін в хоріоналантоїсній оболонці ембріона, а в культурі клітин – до вираженого ЦПЕ (цитопатичного ефекту). Віруси віспи культивують на культурах клітин гонад кози, м'язової тканини плода корови, нирки вівці, нирки новонародженого сірійського хом'яка тощо. Вірус накопичується в титрах 5–6 lg ТЦД₅₀/см³ (Davies F.G., Mbugwa G., 1985; Altinel C. et al., 1993; Pathiban M. et al., 1993).

Поксвіруси демонструють гетерогенний спектр господарів, в цьому разі окремі поксвіруси мають доволі широкий спектр господарів (наприклад, вірус коров'ячої віспи уражує гризунів, собак, котів, коней, корів, приматів, людей), однак інші є доволі специфічними (наприклад, VARV є лише людським патогеном). Хоча деякі роди поксвірусів, як відомо, проявляють широкий тропізм щодо господарів (наприклад, ортопоксвіруси) і, відповідно, як вважають, становлять значний зоонозний ризик (Shchelkunov S.N., 2013). Слід відмітити, що філогенетична спорідненість вірусів не вказує на діапазон господарів поксвірусу (Haller, S.L. et al., 2013). Фактично, детермінанти діапазона господарів поксвірусу недостатньо вивчено, і вірусний тропізм здебільшого не обмежується на рівні проникнення в клітину. Завдяки висококонсервативним віріонним білкам більшість поксвірусів може проникати в різні типи клітин-господарів з обмеженням інфекції, яке відбувається після проникнення (осанне також може відбуватись через дефіцит факторів господаря, або за уродженого стану імунної системи) (McFadden G., 2005; Moss B., 2006; Werden S.J. et al., 2008).

Стійкість віспяних вірусів в умовах довкілля досить висока. Вони можуть зберігати життєздатність в сухих віспяних кірочках до 1,5 року (є дані до 4–5 р.), за 20° С – 6 міс., за 34° С – до 2 міс. Замороження консервує ці віруси. У вівчарнях вірус віспи овець зберігається більше шести місяців, на пасовищах і в шерсті перехворілих тварин – більше 2 міс. Віруси віспи швидко гинуть у разі загнивання матеріалу. Вони дуже чутливі до високої температури, сонячних променів і кислот; кип'ятіння вбиває їх миттєво, 70° С – за 5 хв.

Віруси віспи чутливі як до кислого (pH 3–5), так і лужного середовища (pH 8,5–10) й інактивуються приблизно за 1 годину. Розчини сульфатної, хлористоводневої кислот і фенолу (2–5 %), формальдегіду і хлораміну (1 %), їдкою натрію (3 %) інактивують збудника впродовж 1 год. Біотермічне знезаражування інфікованого гною (посліду) настає через 28 діб. Вакцинні віруси після ліофілізації зберігаються десятки років (Davies F.G. et al., 1975; Esposito J.J., Knight J.C., 1985).

Епізоотологічні відомості. За період 2005–2019 рр. за даними МЕБ віспу верблюдів реєстрували в наступних країнах: Еритреї (2007, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017), Ефіопії (2008–2011, 2013, 2017, 2018), Ірані (2007–2015, 2018–2019), Іраці (2009–2010, 2013), Ізраїлі (2016), Йорданії (2006–2007), Казахстані (2018), Кувейті (2006), Лівії (2007–2016, 2018), Мавританії (2012–2013), Марокко (2006, 2008), Нігері (2010), Омані (2006–2009, 2014–2017), Палестинській Автономії (2016), Саудівській Аравії (2013–2016), Сомалі (2008–2015, 2019), Тунісі (2006–2009, 2013–2014, 2017–2019), Ємені (2007, 2010–2012).

Віспу овець і кіз за даними МЕБ за період 2005–2019 років зареєстровано в Афганістані (2005–2019), Алжирі (2005, 2007–2019), Азербайджані (2009), Бахреїні (2005–2015), Бангладеш (2007–2012, 2015–2019), Болгарії (2013), Буркіна Фасо (2005–2019), Бурунді (2012), Камеруні (2005, 2007, 2011–2016), Китаї (2005–2019), Китайському Тайбеї (2008, 2010–2012), Конго (2012), Кот-д’Івуарі (2013, 2016), Єгипті (2017–2019), Єритреї (2005–2019), Єфіопії (2005–2018), Гамбії (2018), Гані (2016–2019), Греції (2006–2007, 2013–2018), Індії (2005–2019), Індонезії (2017–2019), Ірані (2005–2019), Іраці (2005–2019), Ізраїлі (2005–2008, 2011, 2014–2018), Йорданії (2005–2018), Кенії (2005, 2017, 2019), Кореї (2007), Кувейті (2007–2008, 2010–2011, 2013–2016, 2018), Киргизстані (2005–2006, 2008–2013, 2015), Лівані (2005–2007, 2009–2011), Лесото (2010), Лівії (2006–2012, 2014–2018), Малі (2005–2007, 2010, 2017–2019), Мавританії (2005, 2015–2018), Монголії (2007–2009, 2013, 2015–2015), Непалі (2005, 2007–2011), Нігерії (2009, 2016–2019), Нігері (2005–2013, 2005–2019), Омані (2005–2019), Пакистані (2005–2019), Палестинській Автономії (2005–2019), РФ (2008, 2010–2013, 2015–2016, 2018–2019), Саудівській Аравії (2013–2019), Сенегалі (2005–2019), С’єра Леоне (2016–2018), Сомалі (2008–2015, 2018–2019), Судані (2005–2019), Таджикистані (2005–2010, 2012–2014), Танзанії (2006–2007, 2015–2019), Тунісі (2005–2019), Туреччині (2005–2019), Туркменис-

тані (2010, 2014, 2018), Уганді (2012–2019), ОАЕ (2005–2010), В'єтнамі (2005–2012), Ємені (2005–2016).

На віспу хворіють ссавці і птиця всіх видів. Однак у зв'язку із складністю етіологічної структури віспи у тварин і здатністю кожного виду збудника зумовлювати самостійну хворобу, аналіз епізоотичного процесу необхідно проводити з урахуванням виду вірусу, який спричинив конкретний спалах віспи.

У природних умовах велика рогата худоба, буйволи, коні, осли, мули, верблюди, мавпи, свині, морські свинки, кролі й люди хворіють на віспу, яку спричиняють віруси натуральної віспи і вісповакцини. Вівці сприйнятливі лише до натурального вірусу віспи овець, кози – до натурального вірусу віспи кіз; кури, індики, голуби, цесарки, фазани, папуги, канарки та птахи із загону горобцевих – до оригінальних пташиних віспяних вірусів.

Із урахуванням видового спектру патогенності збудників віспи в епізоотичний процес, за конкретного спалаху хвороби, можуть утягуватись лише відповідні сприйнятливі види тварин, що є важливою епізоотологічною особливістю цієї хвороби.

Нині віспа овець і кіз широко розповсюджена в світі та завдає значних економічних збитків, що складаються із загибелі хворих тварин (від 5–10 % за доброякісної форми перебігу і до 50–80 % за ускладнень секундарною мікрофлорою), народження мертвих або нежиттєздатних ягнят, зниження м'ясної і шерстної продуктивності, а також із витрат на проведення охоронно-карантинних і ветеринарно-санітарних заходів. Ензоотичні спалахи віспи серед свиней і птиці періодично реєструють на території України.

Джерелом збудника віспи є хворі тварини і вірусоносії в інкубаційному періоді та після клінічного одужання (реконвалесценти).

З організму хворих тварин вірус виділяється з витоками з носа і очей, із слиною та віспяними кірочками. Чинниками передачі збудника можуть бути предмети догляду, корми, підстилка, транспорт, труп, шкіра, шерсть, пір'я, пух тощо.

Основне джерело збудника інфекції у птиці – хворі особини. Доведена можливість передачі вірусу віспи курей через *Luliceider arakawae*. Механічні носії вірусу віспи птиці – кліщі *A. persicus*, *D. gallina*, *S. bipectinatur* і клопи *Cimex lectularius*. Вірус віспи курей в організмі заражених у природних умовах кліщів *A. persicus* зберігає активність до 730 діб, передається наступним поколінням трансоваріально, в організмі кліщів *D. gallinae* зберігається відповідно до 300 і 240 діб.

Здебільшого птиця заражається в разі контакту з хворою птицею, через забруднені вірусом корми, реманент, одяг обслуговуючого персоналу. В організм вірус проникає через ушкоджену шкіру і слизові оболонки.

Віспу свиней реєструють в усіх країнах світу, спричинювати її можуть віруси натуральної віспи свиней і вісповакцини (VACV). Гнійничкові шкірні ураження, здебільшого, спричинює вірус коров'ячої віспи (VACV), які часто спостерігались під час кампаній застосування людям вакцин від віспи на основі VACV (Delhon G. et al., 2012). *SwPV* здебільшого передається між свиньми через укуси *Haematopinus suis*. Розповсюдженість захворювання в популяції свиней є різною залежно від географічних, економічних та інших складових, наприклад в Кенії – 96,1–100 %, і лише 2,5 % в Німеччині (Damriyasa et al., 2004; Kagira et al., 2013). Незадовільна санітарія може збільшувати сприйнятливість свиней до вірусу під час укусів заражених вошей (Damriyasa et al., 2004). Мухи (*Stomoxys calcitrans*) і комарі також можуть бути механічними переносниками *SwPV* (Fenner F., 1996). *SwPV* також передається горизонтально між свиньми під час безпосереднього контакту носових і оральних витоків і дескваматованих струпів, які можуть торкатись шкірних саден. Вертикальний (трансплацентарний) шлях передачі *SwPV* також можливий, що підтверджується спорадичними випадками уроджених інфекцій (Borst et al., 1990; Neufeld, 1981; Paton et al., 1990).

Віспа кіз значно розповсюджена і тяжко перебігає в країнах з теплим кліматом: в Африці, південній і середній частинах Азії, в Греції, Ірані, Туреччині, Італії, Іспанії, Франції (Nayak B.C. et al., 1984; Kitching R.P., 1986; House J.A. et al., 1992). На теренах колишнього СРСР на початку 90-х років минулого століття завдяки плановій специфічній профілактиці в зонах неблагополуччя хвороба зустрічалась у вигляді спорадичних випадків.

Основні шляхи зараження тварин – контактний, аліментарний, аерогенний. Хвороба особливо швидко розповсюджується за сумісного утримання хворих і здорових тварин. Можлива передача вірусу кровосисними комахами (трансмівний шлях), в організмі яких вірус може виживати до 100 і більше діб, а також через молоко, плаценту матерів під час вагітності. Вірус віспи курей може знаходитись у вмісті яйця і на шкаралупі.

Віспа у *корів*, здебільшого, проявляється спорадичними випадками або обмеженими ензоотичними спалахами. Захворюваність може становити 5–7 %, за відсутності падежу. У стійловий період

вона може значно розповсюдитись у стаді та уразити значну кількість тварин. Незадовільна годівля та скупчене розміщення тварин активізують епізоотичний процес і значно ускладнюють клінічний перебіг цього захворювання. Зазвичай, віспа у корів перебігає доброякісно у вигляді висипань на вимені, а у бугаїв – на шкірі мошонки.

Віспа у *овець* виникає в будь-яку пору року в формі епізоотій, особливо інтенсивних у холодну пору року та за значної вологості. Уражаються вівці всіх вікових груп, але найбільш тяжко захворювання проявляється серед тварин тонкорунних порід і в молодняку. В овець грубошерстих порід, за винятком романівської, віспа перебігає порівняно доброякісно, через що її часто діагностують із запізненням. На особливості спалаху впливають умови утримання тварин: на випасах у теплу пору року віспа перебігає достатньо легко, тоді як за несприятливих умов утримання і годівлі в більшості тварин розвивається злоякісний перебіг захворювання. За несвоєчасного проведення оздоровчих заходів через 2–3 тижні в стаді може захворіти більшість овець; захворюваність може досягати 100 %. В зонах стаціонарного неблагополуччя з віспи, а також за умов масової профілактичної імунізації епізоотичний процес може проявлятися у вигляді спорадичних випадків з легким перехворюванням овець, атипичним розвитком віспаного процесу та незначною летальністю.

Серед *кіз* найбільш сприйнятливі до віспи тварини молочних і тонкорунних порід. Хвороба швидко розповсюджується в стаді, але епізоотія здебільшого обмежується ураженням тварин окремих стад. Епізоотичні вогнища часто стають стаціонарними (Mathew T., 1990). И.Т. Сатторов и соавт. (2003) зазначали, що у кіз ангорської породи захворювання перебігало тяжко, з охопленням значних ділянок шкіри, характеризувалось тяжкими кератитами та виснаженням. Захворюваність серед них досягала 90 %, летальність – 26 %. Хвороба супроводжувалась виснаженням, безпліддям, втратою зору, ураженням вимені. Більш тяжко віспа перебігала у тварин перед та в період масового ягніння. В першому випадку відбувались масові аборти, в іншому – загибель новонароджених, яка досягала в окремих отарах 85–90 %. У кіз місцевих порід сприйнятливість залежала не лише від породи, й від умов утримання, годівлі, пори року, а також від індивідуальних особливостей організму. В разі зниженої резистентності організму тварин хвороба проявлялась тяжко, здебільшого в осінній та зимовий період. Більш легко віспа перебігала у кіз на випасах у

теплу пору року, а також за утримання тварин у просторах, теплих, добре вентиляваних кошарах.

Загалом вірулентні штами *SPPV* (віспи овець) і *GTPV* (віспи кіз) здатні спричинювати доволі високу захворюваність (70–90 %) і смертність до 50 %. Молоді тварини хворіють значно тяжче, смертність у ягнят і козенят може досягати 100 % (Rao and Bandyopadhyay, 2000). *SPPV* і *GTPV* спричинюють більш тяжке захворювання у свого виду тварин, хоча окремі штами обох вірусів можуть уражувати інший вид. Одне з досліджень в Ефіопії показало, що *GTPV* був причиною спалахів як у стадах овець, так і у стадах кіз (Gelaye et al., 2015). Не має підтвердження циркуляції *SPPV* або *GTPV* у диких жуйних.

Заражені вівці та кози виділяють вірус з носовими, ротовими, очними секретами, зараження може відбуватись аліментарно, аерогенно, через прямі контакти. Для передачі *SPPV* і *GTPV* не потрібні комахи-переносники. В умовах експериментів було доведено можливість передачі вірусу через комах *Stomoxys calcitrans* (один з видів мух), водночас такі види колючих комах, як *Mallophaga*, *Damalinea*, *Hydrotaea allerans* і *Culicoides nubeculosus* не здатні передавати збудник іншим тваринам (Kitching and Mellor, 1986; Bowden et al., 2008).

Серед свиней віспа здебільшого виникає і тяжче перебігає взимку й ранньою весною. Більш сприйнятливі до неї тварини скороспілих порід і поросята. У випадку захворювання свиней на віспу, спричинену вірусами натуральної віспи корів і вісповакцини, хвороба проявляється відносно доброякісно. Ці віруси можуть пасажуватись через організм свиней не більше 2–4 разів, після чого епізоотичний процес переривається і хвороба зникає. На противагу їм оригінальний вірус віспи свиней спричинює напружений епізоотичний процес, здебільшого, з тяжким клінічним перехворюванням тварин у вигляді генералізованого віспяного процесу. Цілорічне отримання поросят, низька ветеринарно-санітарна культура ферм, висока стійкість вірусу у довкіллі зумовлюють тривале (більше року) неблагополуччя господарства. Захворюваність за оригінальної віспи може сягати 80 % і більше.

Віспу у коней реєструють не часто. Хворіють переважно лошата.

Віспа кролів (генуїнна) досить контагіозна і проявляється в будь-яку пору року, але здебільшого і в тяжкій формі – взимку та ранньою весною. Епізоотія віспи триває від кількох тижнів до кількох місяців. На початку епізоотії хвороба, здебільшого, розповсюджу-

ється повільно, у кролів відсутні клінічні ознаки, характерні для віспи; летальність невисока. Поступово вірулентність збудника підвищується через пасажі його на сприйнятливих тваринах, що призводить до підвищення летальності серед кролів (гине до 40 % дорослих і до 75 % молодих тварин) і більш швидкого розповсюдження інфекції. Після цього частина дорослих кролів одужує й набуває активного імунітету. Від них народжуються кроленята з пасивним імунітетом. Летальність різко знижується. Джерелом збудника інфекції є хворі й переохворілі тварини, які виділяють вірус із витіканнями з носа, рота і очей. Крім того, вірус потрапляє в довкілля з епітелієм, який відпадає. Основний шлях зараження – аерогенний, але вірус може проникати в організм тварини і через ушкоджену шкіру та слизові оболонки органів дихання й шлунково-кишкового тракту. Перезараження відбувається за сумісного утримання хворих і здорових тварин. Чинниками передачі є предмети догляду і корми, інфіковані вірусом. Переносниками збудника можуть бути гризуни, птахи, коти та інші тварини. Можлива передача вірусу кровосисними комахами, в організмі яких він може виживати більше 100 діб.

Кролі можуть заражатися віспою корів від хворої великої рогатої худоби. У минулому, коли людей щеплювали від віспи вірусом вісповакцини, від обслуговуючого персоналу і дітей одразу після їх вакцинації за недотримання ними правил особистої гігієни вірус міг передаватися кролям, спричиняючи захворювання. За віспи кролів, спричиненої збудниками віспи корів і вісповакцини, контагіозність виражена менше і хвороба перебігає більш доброякісно (Корнієнко Л.Є. зі співавт., 2002).

Віспа верблюдів є ензоотичною практично на усіх континентах, крім Австралії. Адже за оцінками *FAO*, в світі нараховується близько 25 млн голів верблюдів. Самостійність цього вірусу була доведена лише у 70-і роки минулого століття, коли йшлося про ліквідацію віспи людини у масштабах усієї планети (Roslyakov A.A., 1972; Sadykov R.G., 1970). За природних умов дорослі верблюди заражаються після контакту з хворими тваринами на забрудненій вірусом території через інфіковану воду, корми, приміщення й предмети догляду, а також аерогенно під час розбризкування вірусомісних витоків хворими тваринами. Здебільшого верблюди заражаються в разі потрапляння вірусу в організм через шкіру й слизові оболонки, особливо за порушення їх цілісності або через авітаміноз А. Вірус може передаватися механічним шляхом через кліщів і членистоногих. Серед різних видів кліщів під час спалахів у вогнищі інфекції у виду *Hyalomma dromedarii* вірус виявляли

у 90 % випадків (Duraffour S. et al., 2011). У вигляді епізоотій віспа у верблюдів проявляється приблизно через кожні 20–25 років. Особливо тяжко хворіє молодняк. У період між епізоотіями в стаціонарно неблагополучних із віспи зонах серед верблюдів віспа перебігає у вигляді ензоотій і спорадичних випадків, які спостерігаються через кожні 3–6 років, здебільшого серед тварин віком 2–4 роки. У цих випадках, особливо в теплу пору року, тварини хворіють достатньо легко. У холодну пору року віспа перебігає тяжче, спалахи затягуються в часі, супроводжуються різними ускладненнями, особливо в молодняку. В невеликих господарствах за 2–4 тижні можуть захворіти майже всі верблюди. Потрібно враховувати, що спалахи віспи серед верблюдів можуть бути спричинені як оригінальним вірусом віспи верблюдів, так і вірусом віспи корів, які не створюють перехресного імунітету один до одного. Захворюваність і летальність у самців верблюдів більше, ніж у самиць. Смертність в дорослих тварин становить від 10 до 28 %, у молодих тварин – 25–100 %. Крім того, смертність залежить від наявності секундарних інфекцій (трипаносомоз), стресу, віку, годівлі, вірулентності вірусу (Azwai S.M. et al., 1996). Вірус віспи верблюдів непатогенний для овець, кіз, кролів, морських свинок, щурів, хом'яків і мишей під час зараження внутрішньошкірним шляхом (Bhanuprakash V. et al., 2010).

Провідне джерело збудника інфекції за віспи *птиці* – хворі особини. Переносниками можуть бути комахи. Доведена передача вірусу віспи курей через *Guliceides arakawae*. Механічними переносниками вірусу віспи можуть бути кліщі *A. persicus*, *D. gallinae*, *S. bipectinatus*, клопи *Cimex lectularius*. Вірус віспи курей в організмі заражених за природних умов кліщів *A. persicus* зберігає активність до 730 діб, передається наступним поколінням трансваріально. В організмі кліщів *D. gallinae* збудник зберігається до 240–300 діб. Однак здебільшого птахи заражаються за контакту із хворою птицею, через забруднені вірусом корми, реманент, одяг обслуговуючого персоналу. В організм сприйнятливої птиці вірус може потрапити через ушкоджену шкіру та слизові оболонки.

Гострі спалахи віспи серед птиці здебільшого виникають в умовах незадовільної годівлі й утримання, після щеплень тощо. Особливо підвищується чутливість у птиці, яка линяє, а також у курей-несучок з високими показниками несучості. В стаціонарно-неблагополучних господарствах птиця має поствакцинальний і постінфекційний імунітет. З цієї причини захворювання рееструють лише у молодняку, переважно 10–30-добового віку. В перші кілька діб після виведення курчата мають материнські антитіла, які передаються з жовтком яєць.

Хвороба, здебільшого, перебігає підгостро. Розповсюдженню захворювання сприяють переуцільнене утримання птиці і дефіцит в раціоні вітаміну А. Віспа в птиці здебільшого проявляється у вигляді епізоотичного спалаху тривалістю близько 5–6 тижнів. Більшість польових ізолятів вірусу віспи курей є патогенними для птахів цього виду. Однак в умовах експерименту окремі штами спричиняли захворювання у ворон, качок, яструбів і канарок. Зустрічаються також біпатогенні і трипатогенні штами віспи курей; ними заражаються кури й голуби або кури, голуби та індики. Наприклад, штами Накано й Хоккей мають широкий спектр патогенної активності; спричинюють віспяну реакцію у курчат, голубів і кролів. За спектром патогенності віруси віспи птахів можна розмістити в такому порядку: голуби, індики, кури й канарки. Порівняльна патогенність та імунологічна спорідненість між вірусами віспи птахів наведена в таблиці 6. Вірус віспи перепелів (штам QR-241) спричиняв загибель курчат перепела. За нашкірного зараження в голубів розвивалась слабовиражена фолікулярна реакція. Вірус віспи виділяли із бородавкоподібних уражень у трьох видів австралійських диких птахів: сороки *Gymnorhina tibicen*, білоочки *Zosterops laterales* і сорочого жайворонка *Grallina cyanoleuca* (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Таблиця 6 – Порівняльна патогенність та імунологічна спорідненість між вірусами віспи птиці

Вірус	Спричинює реакцію			Створює імунітет		
	у курей	у голубів	у канарок	у курей	у голубів	у канарок
Віспа курей	+	±	–	+	–	–
Віспа голубів	+	+	–	+	+	–
Віспа канарок	+	+	+	–	–	+

У спеціальній літературі є повідомлення про те, що вірус ретикулоендотеліозу птахів інтегрується в геном вірусу віспи птахів, спричинюючи більш тяжкі за наслідками і перебігом епізоотичні ситуації (Diallo I.S. et al., 1998). Американські дослідники Т.-J. Kim та D.N. Tripathy (2001) пояснюють тяжкий перебіг віспи у птиці імуносупресивною дією вірусу ретикулоендотеліозу, який інтегрований в геном вірусу віспи. Крім того, такі “віруси-химери” здатні впродовж тривалого часу персистувати в організмі зовні здорової птиці.

Нині відомо, що вірус коров'ячої віспи (CPXV) природним шляхом заражає більш як 240 різних видів тварин і людину. В Західній Європі в домашніх котів було описано більше 400 випадків зара-

ження *CPXV* (Bennett et al., 1986, 1989; Mahnel, 1991; Hinrichs et al., 1999; Brown et al., 1989; Waxyby et al., 1994; Pfeffer et al., 2002; Müller et al., 2004). Вважають, що таких інфікувань було набагато більше, однак їх не розпізнавали власники і ветеринари як випадки віспи. Хоча інфекція у людей (вірусом вісповакцини) раніше була пов'язана з худобою, нині вона пов'язана переважно з котами (Waxyby D. et al., 1997; Naidoo J. et al., 1992). Інфікування кошачих здебільшого відбувається впродовж осінніх місяців, які корелюють з піковим розміром і активністю популяції гризунів; тому вважається, що вони заражаються під час полювання на гризунів через укуси, подряпини або, можливо, ковтання (Bennett M. et al., 1990; Pfeffer M. et al., 2002).

Шкірні ураження в котів виявлялись на голові, ротовій порожнині, ший, передніх кінцівках, лапах. Крім того, реєструють кон'юнктивіти й гнійні витоки з очей. Іноді реєструють системні ураження, які можуть закінчуватись смертю тварини (наприклад, некротична пневмонія) (Bennett et al., 1986, 1989). Приблизно 16 % кішок мають антитіла до *CPXV* (*OPV*, відповідно), про що повідомляли в Англії, Норвегії, Австрії, Німеччині й Фінляндії (Juncker-Voss et al., 2004). Коти, циркові й великі зоопаркові котяття заражаються вірусом *CPXV* під час полювання на гризунів, які є резервуаром *CPXV* (Pfeffer et al., 2002). Описані також випадки цього захворювання у слонів (Wisser et al., 2001). Для профілактики захворювання в ЄС у зоопаркових і циркових тварин використовують вакцину зі штаму *MVA*.

Серологічні відомості й дані ПЛР досліджень у Великобританії, Норвегії, Швеції, Фінляндії, РФ і Німеччині підтвердили, що різні види полівок, миші, піщанки, щури є резервуарами вірусу коров'ячої віспи (*CPXV*) (Wolfs et al., 2002; Martina et al., 2006; Kurth et al., 2008).

Вірус віспи людей, враховуючи контагіозність і тяжкість перебігу, нині може використовуватись як біологічна зброя (Баринский И.Ф., 2001). Щеплення від віспи людей в багатьох країнах світу відповідно до рекомендацій ВООЗ припинили в 1972 р. Лише окремі групи туристів, військові й медичні працівники отримували щеплення ще впродовж 7–8 років. До початку 80-х рр. минулого століття щеплення були припинені повсюдно, і до 2000 р. значні групи населення багатьох країн світу (у віці до 30 років) не мали імунітету до віспи. На думку експертів, серед інших вікових груп населення лише 10–15 % мають залишковий імунітет, здатний забезпечити захист у випадку розповсюдження вірусу віспи. Тому з високою ймовірністю можна

вважати, що у великих містах частка сприйнятливого населення сьогодні становить від 80 до 90 % (Воробьев А.А. и соавт., 2002). Ставлення спеціалістів-епідеміологів до ортопоксвірусів як до “палеоінфекцій” поряд із відміною обов’язкових щеплень від віспи ускладнює прогноз розвитку епідемічної ситуації за можливого виникнення подібних клінічно захворювань, спричинених патогенними для людини ортопоксвірусами (віспи мавп, віспи корів, вірусами вісповакцини) (Онищенко Г.Г. и соавт., 2001). Серед циркулюючих нині в природних резервуарах ортопоксвірусів, найбільш небезпечним для людини є ендемічний для деяких країн Центральної й Західної Африки вірус віспи мавп (Маренникова С.С. и соавт., 1986). У 1996–1997 рр. цей збудник спричинив велику епідемію в Демократичній Республіці Конго: захворіло 511 чоловік, а летальність становила близько 4 %. Для України та сусідніх держав епідемічне значення має переважно вірус віспи корів, який циркулює серед деяких диких гризунів (полівок-економок, червонохвостих і великих піщанок, жовтих ховрахів), і здатний спричинити у людини захворювання, що рідко перебігає в генералізованій формі. Вірус вісповакцини малопатогенний для людини, і за нашкірної аплікації спричинює лише місцеву реакцію. Однак у разі введення великих доз, незвичного шляху інфікування на тлі зниження резистентності організму та відсутності специфічного імунітету, збудник здатен спричинити генералізоване захворювання, клінічно подібне до того, що може виникнути у випадку зараження патогенними ортопоксвірусами. Подібний випадок захворювання 8 дітей у Владивостоці описаний у спеціальній літературі (Онищенко Г.Г. и соавт., 2001).

Віспа мавп, спричинена *MPXV* є ендемічною для тропічних лісів Центральної й Західної Африки, і гризуни, можливо деякі види білок, є резервуарними видами для цього вірусу. Сукупну щорічну захворюваність людей вважають незначною, й передачу від людини до людини до сьогодні не реєстрували (Arita I. et al., 1972, 1985; Khodakevich L. et al., 1988; Jezek Z. et al., 1983, 1988).

Вважають, що зараження *MPXV* від людини до людини відбувається за безпосереднього контакту або аерогенним шляхом. Однак провідний спосіб зоонозної передачі залишається нез’ясованим (Jezek Z. et al., 1983, 1987; Tack D.M., Reynolds M.G., 2011). Методи генетичного аналізу дозволили виявити дві різні групи вірусу віспи мавп – західну і центральноафриканську (Esposito J.J. et al., 1985; Chen N. et al., 2005; Likos A.M. et al., 2005; Tack D.M., Reynolds M.G., 2011). Вважають, що ізоляти західного кластеру менш віруле-

нті для людини і менш схильні до активної передачі від людини до людини, ніж центральноафриканські варіанти МРХV. Вірус, виділений під час спалаху в США в 2003 р., був пов'язаний з ізолятами західного кластеру. Хворобу було вперше виявлено у людей, які лікували або доглядали за хворими степовими собаками (вид білок) вдома. Під час епізоотичного розслідування з'ясували, що спалахи були пов'язані з декількома видами гризунів, імпортованих із Західної Африки для екзотичного ринку домашніх тварин, включно із гамбійськими щурами. Екзотичні види під час перевезення змішувалися із степовими собаками, а згодом їх продавали як домашніх тварин (Reed K.D. et al., 2004). Передача вірусу від тварин до людей, імовірно, відбувалася за безпосереднього контакту з ураженими тваринами, аерогенним шляхом або за контакту з чинниками передачі вірусу (будиночки, клітки для утримання тварин, тощо) (Reynolds M.G. et al., 2007). Під час спалаху захворювання в людей спостерігали генералізовані висипання й лімфаденопатію, що супроводжувались 2–4-добовою продромальною гарячкою, головним болем, болем у спині, летаргією й загальним нездужанням. Такі клінічні ознаки описували у людей в Центральній і Західній Африці. Дослідники зазначали про унікальність деяких випадків у людей, адже вони нагадували випадки коров'ячої віспи – везикулярні вузликові ураження навколо укусу або подряпини з вогнищевим геморагічним некрозом. Однак, на відміну від типових проявів коров'ячої віспи, у імунокомпетентних людей спостерігались дифузні висипання. Ці люди також страждали від більш серйозних системних захворювань і мали короткий інкубаційний період (Reed K.D. et al., 2004; Reynolds M.G. et al., 2007).

Під час спалахів віспи мавп в США степовим собакам були властиві летаргія, анорексія, лімфаденопатія, блефарит із витоками із очей і ураження верхніх дихальних шляхів (кашель, чхання, витоки з носа, в ускладнених випадках – пневмонія). З огляду на зазначене спершу цим тваринкам ставили діагнози – туляремія або чума. Іноді спостерігали папульозні висипання й раптову смерть (Reed K.D. et al., 2004; Garner J. et al., 2004; Langohr I.M. et al., 2004). Вірус віспи мавп було виявлено й у інших видів гризунів, які походили із африканської партії тварин, яких утримували разом для продажу (Hutson C.L. et al., 2007). Експериментальне зараження гризунів, включно з африканськими сонями й ховраками, призводило до виникнення анорексії, летаргії, респіраторних розладів й загибелі (Tesh R.B. et al., 2004; Sbrana E. et al., 2007; Schultz D.A. et al., 2009). Цим вірусом експериментально вдавалося

заразити нелюдиноподібних приматів (Arita I., Henderson D.A., 1968; Peters J.C., 1966; Sauer R.M. et al., 1960).

Нині епідеміологи всього світу попереджають про професійні ризики зараження поксвірусними інфекціями, наприклад працівників ветеринарної медицини і фермерів (*PPV*), медичних працівників (*VACV*), людей, які торгують тваринами (*MPXV*), утримують їх вдома (*MPXV*, *CPXV*) (Reynolds et al., 2007; Croft et al., 2003; Juncker-Voss et al., 2004; Trindade et al., 2007; Kurth et al., 2008; Essbauer S. et al., 2010).

Патогенез. Особливість інфекційного процесу за віспи зумовлюється епітеліотропністю збудників і їх здатністю спричинювати на шкірі своєрідну віспяну екзантему. Патологічний процес складається з низки послідовних стадій: а) *розеоли* – поява червоних цяток впродовж 1–2 діб; б) *папули* – перетворення цяток у вузлики впродовж 1–3 діб; в) *везикули* – впродовж 5–6 діб папули перетворюються в пухирці, заповнені сірувато-жовтою рідиною, в цей період гарячкові явища згасають; г) *пустули* – вміст везикул впродовж трьох діб мутніє і стає гнійним; д) *крусти (струпу)* – на місці висохлих пустул утворюється брунатний струп, епітелій відновлюється, а в разі глибокого ураження виникає сполучнотканинний рубець; струп відпадає через 5–6 діб.

Такий патологічний віспяний процес, здебільшого, розвивається у людей, великої рогатої худоби і коней, тоді як у овець, кіз та свиней зазвичай папула не переходить у помітну везикулу, а безпосередньо перетворюється у струп. Така особливість зумовлює тяжкість діагностування віспи овець, кіз і свиней. У птахів уражені епітеліальні клітини утворюють бородавчасті розростання і нашарування на шкірі або дифтеритні плівки на слизових оболонках. Здебільшого, віспяний процес має виражений генералізований прояв. Дифтеритний процес виникає окремо або разом з віспяною формою.

Проникнення вірусу через шкіру, зазвичай, спричинює лише місцевий віспяний процес і легке перехворювання тварини. Якщо збудник потрапляє в організм респіраторним і аліментарним шляхами, то виникає септицемія, віспяний процес на шкірі і слизових оболонках набуває генералізованих форм, що супроводжується високою температурою і тяжким клінічним станом тварини. В місцях первинної репродукції виникає вогнищеве запалення – первинний афект, звідки вірус через 3–4 доби лімфогенним або гематогенним шляхом розповсюджується по всьому організму, проникаючи в епітеліальні клітини шкіри і слизових оболонок. Останнє призводить до появи вторинних віспяних утворень і ге-

нералізації віспяного процесу. В таких випадках віспяний процес нерідко ускладнюється гноєтворними та гнильними бактеріями, що призводить до глибоких уражень тканин і навіть вторинного сепсису (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Нині з'явилися повідомлення про те, що за генералізованої форми віспи у кіз виявляють значну кількість фрагментованих форм еритроцитів у крові. Це є свідченням формування синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (Гарькин А.В., 2006). Враховуючи подібність патогенезу віспи та наявність септичних форм перебігу такі зміни можуть виникати у тварин інших видів.

Перебіг і симптоми. Тяжкість клінічного прояву хвороби і широта розповсюдження віспяної екзантеми залежить від видової та індивідуальної стійкості тварини, вірулентності збудника, способу зараження і стану шкірних покривів. Тому у ссавців різних видів хвороба проявляється в абортивній, зливній і геморагічній формах.

За *абортивної* форми на тілі тварини з'являється незначна кількість віспин, які, не пройшовши всіх стадій віспяного процесу, швидко зникають. Порушення загального стану й гарячка виражені слабо, тварина одужує.

За *зливної* форми окремі везикули на значних ділянках шкіри зливаються між собою і утворюють великі пухирі. Згодом з'являються таких же розмірів струпи, під якими скупчується гній. Зливна віспа супроводжується значною гарячкою і сильним пригніченням загального стану.

Для *геморагічної* (чорної) форми віспи характерні численні крововиливи в середині пустул і шкірі, кровотечі з носа, криваве блювання, пронос з домішкою крові в фекаліях. Тварини швидко худнуть і гинуть.

У *великої рогатої худоби* інкубаційний період в середньому становить 3–10 діб. Продромальний період, для якого властиві гарячка (40–41 °С), легке пригнічення, зниження апетиту й надою, нерідко залишається непоміченим. Здебільшого, у корів на шкірі вимені і сосках (у бугаїв – на шкірі мошонки), рідше в інших частинах тіла (голова, шия, спина, стегна) з'являються розеоли, які послідовно (через 12–24 год) перетворюються в щільні горбкуваті вузлики – папули, останні в пухирці наповнені лімфою – везикули (через 1–2 доби), які згодом нагноюються й перетворюються в округлі довгасті з червоним обідком та заглибленням у центрі – пустули і, насамкінець, – сухі утворення – струпи (через 10–12 діб після почат-

ку захворювання). Віспини з'являються та дозрівають неодноразово і хвороба триває 14–20 діб. У разі захворювання, спричиненого вірусом віспи корів, спостерігають більш глибокий некроз тканин, ніж від вірусу вісповакцини, а віспини виглядають порівняно плоскими. Внаслідок крововиливів віспини набувають синювато-чорного кольору. Вузлики розміщені близько один від одного, зливаються й на їх поверхні утворюються тріщини. Хворі корови проявляють неспокій, не підпускають до себе доярок, стоять, широко розставивши кінцівки. Вим'я стає твердим, кількість молока зменшується.

У телят віспини здебільшого з'являються в ділянці голови, на внутрішній поверхні стегон, слизовій оболонці губ, рота і носа. Хвороба може тривати до 14–22 діб і супроводжуватись чітко вираженими ознаками генералізації з утворенням виразок.

Віспа у корів, яку спричинює вірус вісповакцини, перебігає легше, ніж натуральна. Віспини з'являються лише в місцях первинного проникнення, захоплюють поверхневі шари шкіри і виглядають більш випуклими. Хоча патологічний процес у корів розвивається місцево, хвороба може перебігати з чітко вираженими ознаками генералізації, ускладнюватися виразками і маститами. У таких випадках одужання тварини затягується, молочна продуктивність знижується, і корів нерідко вибраковують з цих причин.

У *овець* інкубаційний період в середньому становить 3–15 діб. Хвороба починається пригніченням, анорексією і гарячкою (41–42 °С). Часто ці ознаки супроводжуються катаральним кон'юнктивітом, ринітом і набряками підшкірної клітковини. Ця, так звана, стадія передвісників хвороби триває, зазвичай, 1–2 доби. Потім припухають повіки і з'являються серозно-слизові, а згодом серозно-гнійні витоки з очей і носа. Віспяна екзантема здебільшого і більш чітко проявляється на малошерстих ділянках голови, внутрішніх частинах кінцівок, хвоста і вимені, слизових статевих органів у самок, у баранців – на мошонці. Спочатку з'являються роzeоли у вигляді округлих рожевих цяток, які через 1–2 доби перетворюються у щільні темно-червоні папули. Останні мають вигляд сіро-білих і жовтуватих щільних припухань з червонуватими обідками, які дещо піднімаються над поверхнею. Тонкий шар епідермісу, який їх покриває, некротизується і легко знімається. Оголоється волога запалена поверхня шкіри. Іноді папули зливаються і, коли підсихають, утворюються кірочки, після відпадиння яких залишаються білі або рожеві цятки. Якщо некротизуються глибокі шари шкіри, утворюються товсті струпи, які відпадають через 5–6 діб або пізніше. Краї рано некротизованих папул злегка підняті, а центр дещо запа-

лий. Такі папули називають сплющеними. Іноді розвиваються везикульозні папули розміром 4–6 мм. Це багатокамерні пухирці з натягнутим сіро-білим некротизованим епідермісом із запалою серединою. Нерідко віспа ускладнюється пневмонією, гастроентеритом і гнійними артритами, домінуючими стають ознаки секундарних інфекцій. Слабкі тварини, здебільшого, гинуть від сепсису.

Більш ніж у 90 % хворих овець спостерігають *пеликульовані* папули, які мають різні розміри і темно-червоне припухання шкіри. У міру формування папули бліднуть, стають сіро-білими або сірувато-жовтими з рожевим обідком. У цей час епідерміс легко відділяється у вигляді плівки (пеликула, шкірка). Іноді з'являється мало папул, у такому разі вони зливаються. Везикули і пустули в цьому випадку не утворюються. В уражених ділянках шкіри під струпом формуються сполучнотканинні рубці, які залежно від ступеня ушкодження тканин слабо заростають або зовсім не вкриваються волоссям. Струп відпадає через 5–6 діб. Ускладнення віспаного процесу секундарною мікрофлорою супроводжується пневмоніями і розладами травлення.

Іноді у овець утворюються так звані *верукоїдні (бородавчасті)* папули. Це щільні, сухі, кольору кави утворення, які зверху вкриті лусочками, у такому разі епідерміс шкіри може бути сильно потовщений і перероджений.

Іноді окремі папули, зливаючись між собою, уражують значні за площею ділянки шкіри. Виявляють гнійне запалення. Перебіг захворювання супроводжується значним підвищенням температури тіла, особливо в період нагноєння, значним погіршенням загального стану тварини. Таку форму віспи називають *зливною*. Здебільшого реєструють у ягнят.

Від сепсису гине до 50–80 % захворілих особин. Так само тяжко перебігає і *геморагічна* форма віспи.

Вірус спричинює низку типових змін у шкірі: гіперплазію епітелію і проліферацію клітин ендотелію, який вистеляє капіляри; формування мікросудин епідермального шару; утворення елементарних тілець; утворення цитоплазматичних включень у місці розмноження. Численні овальні цитоплазматичні включення розміщуються поряд з ядром і подібні до тілець Гварнієрі. Вони є місцем реплікації вірусу й оточені його зрілими частками.

Тривалість хвороби 20–28 діб, у виснажених і слабких тварин – довше. Гине 50–80 % захворілих особин (особливо молодняку), переважно від сепсису. За *доброякісної форми* перебігу і в дорослих

тварин смертність досягає 5–10 %. Особливо тяжко хворіють вівці тонкорунних порід. Досить сприйнятливі романовські вівці, менш сприйнятливі тушинські та вівці деяких інших порід. За abortивного перебігу на тілі тварини з'являється незначна кількість віспин, температура тіла підвищується незначно, і віспини, не пройшовши всіх стадій розвитку, швидко зникають.

Віспа *кіз*, здебільшого, перебігає гостро у вигляді епізоотій, гинуть до 25 % захворілих тварин, особливо молодняк. У випадку ускладнення віспяного процесу загибель досягає 80 % і більше. Досить тяжко хвороба перебігає у кіз ангорської і придонської порід. Часто супроводжується абортами, у лактуючих самиць ускладнюється паренхіматозними або гнійними маститами, які призводять до сепсису і загибелі тварин.

Саторов И.Т. и соавт. (2003) зазначали, що за природних умов після інкубаційного періоду тривалістю від 5 до 8 і рідше до 14 діб проявлялись передвісники захворювання у вигляді гарячкового стану і катарального ураження слизових оболонок. Спочатку припухали повіки та з'являлись серозно-слизові витікання з очей і носа. Слизова оболонка й кон'юнктива були гіперемійовані. Пульс і дихання прискорені. Потім наставала стадія екзантеми, коли на шкірі й слизових оболонках з'являлись червоні цятки (розеолі). Значну кількість висипань виявляли на вимені, голові, губах, крилах носа, щоках, навколо очей, на внутрішній поверхні кінцівок, хвоста й на мошонці. Через 2 доби цятки перетворювались в щільні круглі вузлики (папули). Впродовж 3–4 діб епідерміс на периферії папул помітно піднімався, утворюючи валик. На 6–7 добу на місці везикули з'являлись пустули. В цей період у тварин погіршувався загальний стан. Припухали повіки й відмічали серозно-гнійні витікання з очей і носа. Дихання у хворих тварин було утруднене і супроводжувалось шумами, слизові оболонки гіперемійовані, пульс і дихання прискорені. Температура тіла підвищувалась до 41,2–41,8 °С. Хвороба тривала 3–4 тижні й залежно від тяжкості перебігу закінчувалась по-різному. Суягні кози в цьому разі здебільшого абортували. Козенята хворіли значно тяжче, ніж дорослі тварини. У сисунів, що заразились після народження, хвороба перебігала досить тяжко, процес локалізувався на слизовій оболонці рота й, переважно, у сичугу. У хворих спостерігали кашель, прискорене дихання та гнійні витікання з носа, пізніше утворювались кірки навколо ніздрів і губ.

Нерідко віспа у кіз перебігає атипово, без характерних ознак віспяної екзантеми, з локалізацією хвороботворного процесу в легенях, з

частими ускладненнями і смертельними наслідками. У разі розтину трупів таких тварин в легенях виявляють сірі вузлики, вогнища бронхопневмонії або ділянки гепатизації. Відмічали випадки абортивного перебігу віспи, без віспяної екзантеми, або з недорозвинутими, сухими, дрібними, швидко підсихаючими у вигляді сосочків утвореннями.

Клінічні ознаки *SwPV*-інфекції у свиней залежать від віку. Свині всіх вікових груп уражуються *SwPV*, однак захворювання найбільш тяжко проявляється у поросят і молодих свиней до 3–4-місячного віку. *SwPV*-інфекція у дорослих тварин перебігає легко. У молодняку свиней захворюваність висока, однак смертність низька. В разі уродженої інфекції уражені поросята народжуються мертвими (мертвороди) або гинуть впродовж декількох діб після народження, хоча свиноматки які їх народили виглядають цілком здоровими (Delhon et al., 2012).

Інкубаційний період у свиней становить 4–14 діб. У свиней перші ознаки хвороби – роzeоли з'являються майже одночасно на багатьох ділянках тіла, слабо вкритих щетиною (на рилі, вухах, череві, внутрішній частині стегон). Через 2–3 доби роzeоли перетворюються в папули з червонуватими обідками. Везикулярна стадія може зовсім не проявлятися. Отже, везикули у свиней утворюються рідко. Макроскопічно видимих пухирців здебільшого не буває, і папули відразу перетворюються в пустули, заповнені гноем. Вони жовтувато-сірого кольору, з некротизованою тканиною, іноді зливаючись між собою, такі віспини досягають 2,5 см в діаметрі. Підсихаючи, вони перетворюються в чорно-брунатні кірочки, які через 5–8 діб починають відпадати. На їх місці залишаються білі цятки, що швидко зникають. У окремих тварин відмічають напружену, нестійку ходу, свербіж, іноді пронос. З появою на шкірі віспин, температура тіла, здебільшого, знижується і апетит дещо погіршується. Під час нагноєння і прориву пустул, а також перед появою вторинних віспин і в разі розвитку ускладнень температура тіла може підвищуватися (De Voer G.F., 1975).

Хвороба триває 19–30 діб, але може затягуватися до 45–60, особливо за появи вторинних віспин.

У разі ураження значних ділянок шкіри і слизових оболонок (зливна форма) хвороба перебігає тяжко і набуває затяжного прояву. В цьому випадку прогноз несприятливий. Приблизно такий же прогноз і за геморагічної форми віспи (чорна віспа). В інших випадках, якщо відсутні ускладнення, віспа перебігає доброякісно. Перебіг часто ускладнюється збудниками секундарних інфекцій – пастерелами, стрептококами, стафілококами, протеєм, ешерихіями. Летальність за віспи, особливо її ускладнених форм, серед поросят-сисунів

може досягати 40–80 %. Віспа у свиней, спричинена вірусом віспи корів, перебігає більш доброякісно. Легко вона також перебігає у свиней, інфікованих вірусом вісповакцини (Borst et al. 1990; Kasza L. et al., 1960; Kasza and Griesemer, 1962).

Для віспи *коней* характерне утворення вузликів і пустул на слизовій оболонці ротової порожнини і на шкірі ніг у місцях згину суглобів. Раніше це захворювання у коней називали контагіозним пустульозним стоматитом. Розвиток дерматиту призводить до болючості і кульгавості. Тривалість хвороби до 14 діб. У перехворілих жеребних кобил можуть виникати аборти. У коней віспа переважно перебігає доброякісно.

Інкубаційний період за віспи *верблюдів* становить 3–15 діб. Верблюденята, отримані від неімунних верблюдиць, можуть захворіти через 2–5 діб після народження. Більш короткий інкубаційний період буває у верблюдів після зараження їх вірусом вісповакцини (2–3 доби). У продромальному періоді у захворілих верблюдів температура тіла підвищується до 40–41 °С, проявляється пригнічення і відмова від корму, кон'юнктива та слизові оболонки рота і носа гіперемійовані. Однак ці ознаки важко помітити, особливо на початку захворювання в господарстві.

Перебіг віспи у верблюдів залежить від віку. У молодняку захворювання перебігає тяжче і гостро (до 9 діб). У дорослих реєструють підгострий і хронічний, іноді латентний перебіг (здебільшого у вагітних верблюдиць). Більш характерна форма перебігу у верблюдів – шкірна з підгострим проявом цього захворювання. За підгострого перебігу з рота і носа виділяється прозорий, згодом мутнуватої сірувато-брунатного кольору слиз. Тварини трясуть головою, хриплять і форкають, викидаючи разом із вірусомісним слизом уражений вірусом епітелій. Згодом в ділянці губ, ніздів і повік виявляють набряклість, яка іноді розповсюджується на міжщелепну ділянку, шию і навіть на підгруддя. Підщелепні та нижньошийні лімфатичні вузли збільшені. У тварин знижується апетит, вони більше лежать і тяжко піднімаються. До цього часу на шкірі губ, носа і повік, на слизовій рота й носа з'являються червонувато-сірі цятки; під ними утворюються щільні вузлики, які, збільшуючись, перетворюються на папули сірого кольору, а потім утворюються пустули розміром із горошину чи квасолину, із запалим центром і валикоподібним потовщенням на кінцях.

Пустули розм'якшуються, розкриваються і з них виділяється липка рідина світло-сірого кольору. Набряклість голови до цього часу зникає. Через 3–5 діб розкриті пустули вкриваються кірками. Якщо

вони не травмуються грубими кормами, то хвороба закінчується. Зняті та відпалі первинні кірочки мають зворотню кратероподібну форму пустул. На місці віспин утворюються рубці. Всі вказані ураження на шкірі утворюються впродовж 8–15 діб.

Віспини у хворих верблюдів можуть локалізуватись на голові, ніздрях, кінчиках вух, повіках, слизових губ, носа, порожнинах рота, шії, кінцівках, статевих органах, молочних залозах, промежині, мошонці (Wernery U. et al., 1997, 2000, 2002).

Тварини віком від 1 до 4 років хворіють у легкій формі. Ураження локалізуються на шкірі голови, переважно в ділянці губ і носа. У верблюдиць часто уражується вим'я. Через декілька діб після розкриття первинних пустул в ділянці голови віспяні ураження утворюються на шкірі та інших малошерстих ділянках тіла (в ділянці підгруддя, підм'язових западин, промежини й мошонки, навколо анального отвору, внутрішньої частини передпліччя та стегна), у верблюдиць також і на слизовій оболонці піхви. В цей час у верблюдів знову підвищується температура тіла, іноді до 41,5 °С, а верблюдиці на останньому місяці вагітності приносять недоношених і слаборозвинутих верблюденят, які, здебільшого, невдовзі гинуть.

В окремих тварин мутніє рогівка очей (більмо), внаслідок чого на 5–10 добу настає тимчасова сліпота на одне око, у верблюденят, переважно, на обидва ока. У верблюденят, захворілих одразу після народження, з'являється пронос. У цьому випадку впродовж 3–9 діб після початку захворювання вони гинуть.

За порівняно доброякісного підгострого перебігу віспи, і здебільшого після зараження вірусом вісповакцини, через 17–22 доби тварини одужують.

У дорослих верблюдів на слизовій оболонці ротової порожнини розкриті пустули часто зливаються і кровоточать, особливо в разі травмування грубими кормами. Останнє утруднює приймання корму, тварини худнуть, процес загоювання затягується до 30–40 діб, а хвороба набуває хронічних форм перебігу.

У разі генералізації віспяного процесу іноді розвиваються піємія та ускладнення (пневмонії, гастроентерити, некробактеріоз тощо). В цих випадках хвороба затягується до 45 діб і довше. Відмічаються випадки розладів травлення, що супроводжуються атоніями й запорами. В окремих тварин спостерігають набряк кінцівок.

У верблюдиць у разі латентного перебігу віспи (без прояву характерних клінічних ознак хвороби, лише з наявністю гарячки) за 1–2 місяці до родів відбуваються аборти (до 17–20 %). Прогноз у

дорослих верблюдів за цього захворювання сприятливий, у верблюжат за гострого перебігу, особливо у віці до 15–20 діб і в народжених від неімунізованих від віспи маток, несприятливий. Верблюденята хворіють тяжко і до 30–90 % їх гине. Верблюди 1–3-річного віку хворіють на віспу достатньо легко, а якщо хворіють у старшому віці навіть із генералізацією процесу, летальність незначна (до 4–7 %) (Wernery U. et al., 1997, 2000, 2002).

Інкубаційний період за віспи *кролів* становить від 2 до 20 діб. Більш тривалим він може бути на початку та наприкінці епізоотії. Розрізняють миттєвий (смерть настає раптово, без клінічних проявів), гострий і хронічний перебіг хвороби. За хронічного перебігу віспи у кролів, крім зниження апетиту, спостерігається розслаблення м'язів черева, атонія кишечника, схуднення. Часто віспа набуває рецидивного прояву.

За гострого перебігу віспи у кролів спочатку спостерігають зниження апетиту, апатію, підвищення температури тіла, слизовий і слизово-гнійний кон'юнктивіт та риніт, значну саливацію, пізніше появу набряку в підшкірній клітковині та в ділянці голови й черева, збільшення лімфатичних вузлів (іноді лімфаденіт є єдиною ознакою віспи) і появу вузликів висипань на вухах, повіках, у ділянці губ, носа, потилиці, тулуба, ануса, зовнішніх статевих органів. Ці симптоми є типовими за ураження віспою. Віспини проходять стадії везикул і пустул. Характерним є ураження слизової оболонки слізного каналу, ураження очей у вигляді крайового блефариту, кератиту, який закінчується іноді гнійним офтальмітом. У самців спостерігають дифузний або вузликовий орхіт із набряком мошонки. Нерідко уражається нервова система. Із 6–10-ї доби хвороби на місці набряків утворюється некроз шкіри. Ускладнення можуть проявлятися у вигляді бронхопневмонії, ларингіту або гастроентериту. Особливо тяжко хворіють вагітні самиці, які часто абортують, і ті, що мають кроленят-сисунів. Наприкінці епізоотії збільшується кількість кролів із доброякісним перебігом віспи, яка досить швидко закінчується одужанням з утворенням на шкірі струпів (абортивна форма).

За віспи кролів, спричиненої вірусами віспи корів і вісповакцини, везикули й пустули досить швидко вкриваються кірочками, і настає одужання (Корнієнко Л.Є. зі співавт., 2003).

Інкубаційний період у *птиці* становить 15–20 діб, у разі експериментального зараження – 10–14 діб. Загальний стан хворої птиці погіршується, з'являється пригнічення; у курей-несучок різко знижується несучість. Згодом на шкірі гребеня, борідок, кутів ока, повік, іноді на оперених ділянках голови, шиї, потилиці, черева, кінцівок, навколо

клоаки, з'являються блідо-жовті цятки. Досить швидко віспинки вкриваються жовто-сірим або червоно-брунатним кров'янистим струпом, стають окресленими і твердими. Поряд розміщені віспини зливаються одна з одною, утворюючи невеликі горбики-бородавки. Процес висихання і утворення струпа триває 2–3 тижні. Хворі кури часто скльовують одна в одній віспинки, зумовлюючи розповсюдження інфекції.

Дифтеритна форма у птиці проявляється ураженням слизових оболонок ротової порожнини, підочної ямки і носової порожнини, глотки, носа та додаткових його пазух (порожнин), гортані, трахеї, бронхів, іноді кишечнику. Ця форма часто ускладнюється секундарною мікрофлорою (пастерели, гемофільні бактерії), що призводить до виснаження птиці та її загибелі. На слизовій оболонці ротової порожнини спочатку виникають дрібні, чітко окреслені округлі жовтувато-білі горбисті цятки завбільшки від макової насінини до 10-копійчаної монети, які розростаючись, зливаються і перетворюються у хибні перетинки – м'які, іноді кашкоподібні (особливо у голубів), що легко знімаються, або сухі щільні сирнисті, які знімаються важко. Дифтеритні плівки виникають, переважно, під язиком або по його краях, на щоках, у кутах рота, вздовж піднебіння, у зіві, навколо гортані і, навіть, трахеї. Для віспяних плівок типовим є глибоке вrostання їх у слизову оболонку. Гортань уражується практично завжди. Дихання стає утрудненим, хвора птиця витягує шию, дихає з відкритим дзьобом. Приймання їжі утруднене, дзьоб часто відкритий. За розповсюдження дифтеритного (фібринозного) процесу на носову порожнину – з'являється нежить. З ніздрів витікає серозна або слизова, надалі гнійна рідина брудно-жовтого кольору, яка, підсихаючи, склеює носові ходи. За ураження носоглотки в процес утягується слізний канал і підочна ямка. Остання заповнюється очним ексудатом і випинається під оком у вигляді гарячої болючої пухлини щільної консистенції завбільшки з лісовий горіх.

Часто спостерігається фібринозне ураження очей. З'являються світлобоязнь, слезотеча, почервоніння і набряклість. Слизово-гнійний ексудат висихає близько кінців повік і склеює їх. За штучного розкривання очної щілини з неї витікає гнійно-сирниста рідина, а на різних стадіях процесу виявляється засохлий білуватий гній. Здебільшого уражуються обидва ока (“голова сови”). Запалення може розповсюджуватись на склеру і рогівку.

Перебіг хвороби переважно хронічний. Віспа, яка перебігає без ускладнень, закінчується впродовж 5–6 тижнів. Шкірна форма часто перебігає доброякісно. Нерідко відмічають стерті форми віспи.

У перехворілих курей розвивається кахексія, багато з них сліпнуть на одне або обидва ока. Летальність серед дорослих курей досягає 10–20 %, серед молодняку, особливо в холодну пору року – 50–70 %. Прогноз за дифтеритної форми переважно несприятливий.

За шкірної форми віспи часто виявляють бородавчасті утворення, вкриті брунатним кров'яним струпом, здебільшого на гребені, борідках, сережках, навколо дзьоба, на щоках, іноді на шкірі по всьому тулубу.

Найвні повідомлення про зміни клінічного перебігу віспи птиці, які спостерігали з 1973–1974 рр. Тяжкі ураження відмічали лише в трахеї, де виявляли некротичні нашарування, які зумовлювали звужування і закупорку дихального проходу, що спричинювало високу смертність птиці (10–35 %) внаслідок задухи.

Трахеальну форму віспи птиці відмічали в Новій Зеландії, Південній Америці. Нею уражувались лише кури-несучки, яких утримували в клітках.

Описані й атипові випадки перебігу віспи птиці у молодих несучок в зимовий період. Процес перебігав атипово і характеризувався незначним зниженням несучості, ламкістю печінки та казеозними нашаруваннями у верхній частині трахеї.

За змішаної форми віспи зміни виявляли на шкірі і слизових оболонках ротової порожнини.

Катаральна форма віспи характеризується запаленням кон'юнктиви ока, слизової оболонки носової порожнини і підочних синусів. Гратцл і Келлер (1967) за обстеження 960 хворих на віспу курей виявили в 93,2 % випадків дифтеритну, в 4,7 – змішану віспяну і дифтеритну і в 1,9 % – лише шкірну форми.

Поштові голуби заражаються віспою частіше за голубів інших видів. Серед них, здебільшого, відмічають віспяну форму хвороби з ураженням повік, кутів дзьоба у вигляді масивних бородавчастих розростань. У ротовій порожнині можуть бути дифтеритні нашарування. Перебіг процесу такий, як у курей.

У індичок, хворих на віспу, формуються на неоперених ділянках голови невеликі жовті віспинки. Згодом вони зливаються, уражаючи повіки і кути дзьоба. Досить часто відмічають дифтеритну і катаральну форми з ураженням кон'юнктиви без типових віспяних змін у перехворілої на віспу птиці знижується несучість, летальність досягає 15–60 %. За неускладненої шкірної форми віспи прогноз несприятливий.

З огляду на зазначене вище, клінічно значиму коров'ячу віспу здебільшого виявляли у *Felidae sp*, особливо у домашнього kota, але також ця інфекція була описана у домашньої собаки, шурів, мавп, слонів та інших тварин (Wolfs T.F. et al., 2002; Hemmer C.J. et al., 2010; Girling S.J. et al., 2011; Smith K.S. et al., 1999; von Bomhard W. et al., 2011; Matz-Rensing K. et al., 2006; Wisser J. et al., 2001; Marennikova S.S. et al., 1984; Martina B.E. et al., 2006).

У більшості котів спостерігаються генералізовані папульозні або везикулярні висипання, які могли початися як єдине “укусоподібне” ураження навколо голови, шиї або передньої кінцівки приблизно за 1–2 тижні до цього. Спочатку у клініках ветеринарної медицини у котів підозрюють бактеріальні дерматити. Приблизно у 20 % інфікованих котів з'являються ураження порожнини рота, у 20 % буває легка інфекція верхніх дихальних шляхів із серозно-слизово-гнійними витоками з носа і очей, аналогічні тим, які спостерігаються під час каліцивірусних інфекцій і герпесу котів. Летальні випадки у домашніх котів здебільшого пов'язані з основною хворобою. Однак основне захворювання, таке як вірус імунодефіциту котів, не завжди вказує на гірший прогноз (Bennett M. et al., 1990).

Клінічні ознаки у хатніх шурів характеризуються ураженням верхніх дихальних шляхів і загибеллю, однак у деяких “порід” шурів виявляють ураження шкіри на лапах (Becker C. et al., 2009; Nonove L. et al., 2009; Campe H. et al., 2009; Kalthoff D. et al., 2011). Клінічні ознаки у собак характеризувались везикулярними виразковими ураженнями (Smith K.C. et al., 1999; von Bomhard W. et al., 2011). У спеціальній літературі є повідомлення про захворювання й загибель левів (*Panthera leo*), захворювання мурашкоїдів (*Mymecophaga tridactyla*), оцелотів (*Leopardus pardalis*), гепардів (*Acinonyx jubatus*), мавп і слонів (Kurth A. et al., 2008, 2009; Girling S.J. et al., 2011; Waxby D. et al., 1982; Matz-Rensing, K. et al., 2006; Wisser J. et al., 2001; Marennikova S.S. et al., 1984).

Патолого-анатомічні зміни. Залежно від стадії розвитку віспяного процесу в *корів* можна виявити папули, везикули і пустули, вкриті брунатними кірочками, іноді поряд із віспинами – фурункули, абсцеси, флегмони. Епітелій слизової оболонки ротової порожнини відшаровується, внаслідок чого утворюються ерозії та виразки незначного діаметра (1,5–2 см). Регіонарні лімфатичні вузли дещо збільшені, капсула їх напружена, судини повнокровні. За гістологічного дослідження в епітеліальних клітинах епідермісу виявляють внутрішньоплазматичні включення типу тілець Гварнієрі. Віспа корів,

спричинена вірусом вісповакцини, перебігає доброякісно з утворенням везикул і пустул на сосках та шкірі вимені. У випадку зараження вірусом віспи корів утворюються пустули більш плоскі, нерідко забарвлені в синювато-чорний колір (крововиливи), некроз захоплює глибокі шари дерми. У телят переважає ураження шкіри в ділянці голови, слизових оболонок губ, рота і носа.

Крім характерних віспяних уражень, які виявляють у тварин зажиттєво, у загинув тварин спостерігають ознаки геморагічного діатезу. Серозні покриви всіяні численними крововиливами. Слизові оболонки травного каналу і респіраторної системи геморагічно запалені, з наявністю ерозій, іноді й виразок. У легенях часто виявляють крупозну пневмонію і гангренозні ділянки. Лімфовузли збільшені і гіперемійовані. Печінка, серце і нирки з ознаками паренхіматозної дегенерації.

Більш тяжкі зміни спостерігаються у *овець* з ураженням всього шкірного покриву, особливо, чутливих ділянок шкіри. На ній знаходять обмежені горбисті щільні папули діаметром 0,5–1 см, спочатку забарвлені в темно-червоний (до фіолетового) колір, який переходить у сірий. Епідерміс папул відмирає і відділяється у вигляді плівочки (пеликули), залишаючи мокру поверхню дерми, яка потім загоюється під струпом із утворенням невеликого рубця. Одночасно можуть виникати й інші типи папул. Нерідко пласкі сіруваті круглої або овальної форми папули, ерозії та виразки (на місці папул) виявляють на слизових оболонках ротової порожнини, верхніх дихальних шляхів і травного каналу. Віспяні вузлики виявляють в легенях, рідше в інших органах. За тяжкої форми відмічають гастроентерити, бронхопневмонію або крупозну пневмонію, ускладнену гангреною, дистрофічні процеси в паренхіматозних органах, іноді геморагічне запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів. У глотці й трахеї виявляють ерозії та виразки. Спостерігають збільшення всіх поверхневих і регіонарних лімфатичних вузлів, крововиливи на серозних покритвах, у легенях – вогнища гепатизації.

Патолого-анатомічні зміни у *кіз* різнобічні, залежно від тяжкості й тривалості віспяного процесу, особливостей уражень.

Віспа *коней* перебігає як папуло-пустульозний стоматит. Одночасно може уражатися шкіра на згинах поверхні кутового суглоба, рідше в інших місцях, а також слизові оболонки носа, очей і статевих органів.

Для віспи *свиней* характерна локалізація уражень на ділянках шкіри, слабо вкритих щетиною. Діаметр віспин може досягати 1,5–2,5 см. Стадія везикул виражена дещо слабше, ніж у інших видів. Можливі

ураження слизової оболонки рота, верхніх дихальних шляхів, а також круглі ерозії в шлунку і кишечнику. Під мікроскопом в епітелії віспин або в місці пустул виявляють елементарні (до 0,25 мкм) тільця Пашена (за пофарбування за Гімза або сріблом за Морозовим), а також цитоплазматичні включення (до 10 мкм) – тільця Гварнієрі.

Трупи *кіз* або козенят, що загинули від віспи, виснажені, повіки склеєні гнійними витіканнями, іноді у вигляді кірок. На поверхні легень виявляють вогнищеві ущільнення, на розрізі за консистенцією вони нагадують лімфоїдну тканину, оточену зоною почервоніння. Слизова оболонка носа гіперемійована, набрякла, на ній видно сірувато-білі вузлики різного розміру. Такі ж вузлики виявляють на слизовій оболонці гортані, трахеї, губ і язика. В нирках віспяні вузлики виявляють у кірковому шарі. Вони мають вигляд білуватих цяток або променистих сірувато-білих смуг. Підщелепні, залоткові й мезентеріальні лімфатичні вузли збільшені, почервонілі, набряклі, поверхня розрізу соковита. Селезінка переважно не збільшена. Нирки кровонаповнені, кірковий і мозковий шари на розрізі обмежені.

За надгострого й гострого перебігу віспи патолого-анатомічні зміни у *кролів* нехарактерні й подібні до тих, які спостерігаються за деяких інфекційних хвороб та інтоксикацій. За підгострого й хронічного перебігу віспи реєструють виснаження, сухість підшкірної клітковини, у носовій порожнині – слизовий або слизово-гнійний секрет. Характерні зміни (віспини й дифузні вогнища набряку й некрозу) виявляють у шкірі, підшкірній сполучній тканині і слизових оболонках. У легенях виявляють міліарні вузлики, які на пізніх стадіях хвороби некротизовані, або гнійні вогнища; просвіти бронхів заповнені пінистою рідиною. Печінка повнокровна, темно-вишневого кольору, пронизана численними білими і сірими вузликами, іноді видно некротичні вогнища. Селезінка темно-червоного або синювато-фіолетового кольору, з вогнищами некрозу. У нирках межі між шарами розмиті, мозковий шар повнокровний, спостерігаються крововиливи. Серце ніздрювате, сірувато-червоного кольору, коронарні судини повнокровні, мають дрібні крововиливи. У товстому кишечнику міститься значна кількість газів; стінки його розтягнуті. Сіруваті вузлики-віспини виявляють у кістковому мозку, лімфатичних вузлах, у м'язах матки і сім'яників, у скелетних м'язах.

Для шкірної форми віспи у *птиці* характерне утворення на шкірі голови, гребені, сережках і кінцівках віспин завбільшки від просяної насінини до горошини, щільної консистенції, світло-брунатного або темно-брунатного кольорів. Поверхня віспин може бути гладкою або

шорсткою внаслідок підсихання краплинок серозного ексудату. На місці струпів, що відпали, утворюються рубці або виразки, які довго не загоюються. Дифтеритна форма хвороби проявляється дифтеритними нашаруваннями на слизових оболонках рота, глотки, носа, гортані, трахеї, бронхів, стравоходу і кишечнику. Спочатку фібринозні нашарування тонкі, обмежені, а потім сирнисті, з вираженим розшаруванням, жовто-сірого кольору. Після їх зняття утворюються виразки. Ураження виявляють у стравоході і кишечнику. Гістологічними дослідженнями встановлюють розростання епітеліальних клітин, а також запальну інфільтрацію нижче розміщених шарів тканини. Епітеліальні клітини, які розмножуються, піддаються дистрофічним процесам за типом ретикулоючої або балонуючої дистрофії. За пофарбування суданом III гістологічних зрізів віспинок в епітеліальних клітинах виявляють специфічні тільця-включення (тільця Болінгера).

Діагноз встановлюють на підставі епізоотологічних, клінічних, патолого-анатомічних і, остаточно – лабораторних методів досліджень. В епізоотології захворювання враховують, що вівці уражуються незалежно від віку і породи, серед диких тварин таке явище проявляється в сайгаків і козерогів. У клінічному перебізі тварин усіх видів проявляється стадійність віспяного процесу.

Для дослідження в лабораторію ветеринарної медицини надсилають вміст папул і везикул, поверхню яких попередньо очищають ватним тампоном, змоченим ефіром або спиртом. Потім везикулу проколюють близько основи тонко відтягнутим на полум'ї горілки капіляром пастерівської піпетки. Кінець піпетки згинають донизу, що полегшує відбір везикулярної рідини. Папули зіскрібають скальпелем, кірки збирають пінцетом. Крім того, для вірусоскопічного дослідження роблять тонкі мазки везикулярної або пустульозної рідини на знежирених предметних скельцях. Мазки краще готувати із свіжих везикул або пустул. З цією метою їх обережно (для уникнення кровотечі) зрізають лезом безпечної бритви і внутрішньою поверхнею зрізу пустули одноразовим рухом проводять по предметному скельцю. Мазки висушують просто неба. Патологічний матеріал для вірусологічних досліджень на віспу тварин слід надсилати в замороженому або охолодженому (до 4–6 °С) вигляді.

В лабораторії ветеринарної медицини вірус культивують на курячих ембріонах або в культурі клітин, виділяють та ідентифікують збудник. Для гістологічних досліджень готують тонкий мазок з поверхні зрізаної папули, фіксують його просто неба і фарбують за Морозовим. Виявлення елементарних тілець в пофарбованих препаратах має діаг-

ностичне значення, а їх відсутність не є підставою для виключення віспи (Kato S. et al., 1963; Buller R.M., Palumbo G.J., 1991; Karem K.L. et al., 2005; Mast J., Demeestere L., 2009; Essbauer S. et al., 2010). Під час діагностичних досліджень необхідно застосовувати кілька діагностичних методів для підтвердження діагнозу (Bhanuprakash V. et al., 2010). Це може бути імунна електронна мікроскопія, виділення вірусу на культурі клітин, стандартна ПЛР, імуногістохімія, реакція нейтралізації, секвенування геному (Elliot H., Tuppurainen E., 2008).

У овець для гістологічного дослідження вирізають змінені ділянки шкіри на межі з незміненими. Товщина кусочків не має перевищувати 0,5–1 см. Матеріал поміщають у фіксуючу рідину (10 % розчин нейтрального формаліну, 70 % або 80 % етиловий спирт, рідина Карнуа, Буена, Ценкера тощо). Рідини беруть в 20–50 разів більше, ніж матеріалу. Іноді роблять пункцію локальних лімфатичних вузлів. Взяті зразки фіксують впродовж 1–2 діб за кімнатної температури. У практичних умовах матеріал для транспортування готують наступним чином. Фіксовані кусочки загортають у марлю або вату, добре просякнуту розчином формаліну, і поміщають у целофановий мішок або скляну банку з притертою кришкою, щоб виключити можливість випаровування рідини.

За підозри на віспу корів ставлять біопробу на кролях. Кролів заражають у рогівку (проба Пауля). Здебільшого, за абортивного або нечіткого перебігу хвороби в овець ставлять біопробу на неімунних молодих тваринах. Досліджувану суспензію, виготовлену загальноприйнятним методом у розведеннях 1:20 та 1:200, вводять внутрішньошкірно в безшерсту поверхню хвоста в дозі 0,1–0,15 см³. Спостерігають за тваринами впродовж 10 діб. За позитивної реакції на місці ін'єкції розвивається місцевий віспаний процес (розеола, папула, везикула, пустула, некроз), специфічність якого вдається підтвердити методом вірусоскопії мазків, виготовлених із зрізаного епітелію розеоли, на наявність елементарних тілець.

Для індикації вірусу також використовують метод пофарбування за Морозовим на виявлення елементарних тілець-включень (що вже є діагностичним), РДП, МФА, ІФА, ПЛР. У разі виявлення тілець-включень за пофарбування, а також позитивної біопроби необхідність в інших методах лабораторної діагностики відпадає. Вірус віспи овець добре культивується в культурі клітин нирки вівці, кози, а також тестикулів барана і ягняти, гірше – в м'язовій тканині ембріона великої рогатої худоби. Для виявлення антитіл (з'являються через 5–7 діб від початку хвороби) в усіх видів тварин застосовують

РН, РДП, ІФА (ретроспективна діагностика). Слід враховувати, що серологічні тести під час підозри віспи будь-якого виду тварин доступні, однак їх застосування доволі обмежене через наявність перехресної антигенної близькості різних поксвірусних родів (Karem K.L. et al., 2005). Постінфекційний імунітет можна підтвердити зараженням тварин заздалегідь відомим активним вірусом віспи того або іншого виду тварин.

Під час діагностики віспи у кіз слід враховувати, що виділення вірусу, відбір і підготовка матеріалу, зберігання, консервування й пересилання матеріалу, ідентифікація (вірусоскопія, біопроба), ретроспективна і диференційна діагностика аналогічні лабораторній діагностиці віспи овець. Аналогічним способом, не менше ніж із 5–10 ділянок відбирають патологічний матеріал від свиней.

Індикацію вірусу проводять методом вірусоскопії (пофарбування за Морозовим), електронної мікроскопії, ІФА, ПЛІР і виявлення специфічних тілець-включень. Зі свіжих папул роблять декілька мазків на предметних скельцях. У разі проведення вірусоскопічних досліджень уражених ділянок шкіри виявляють характерне розміщення віріонів ніби розсипаних у полі зору. Однак відсутність вірусних часток не дає підстав для виключення віспи.

Електронна мікроскопія уражених ділянок шкіри хворих на віспу поросят і виявлення характерних вірусних часток – один із методів експрес-діагностики віспи. Для проведення цього методу потрібно близько 30 хвилин.

Виявлення специфічних тілець-включень. Розвиток віспяних уражень в шкірі хворих добре прослідковується за гістологічного дослідження результати якого наведено в таблиці 7.

Таблиця 7 – Результати гістологічних досліджень шкіри свині, хворої на віспу (за Касца та Гризмером, 1962)

Доба після зараження	Гідропічна дистрофія	Гіперплазія	Внутрішньоклітинні включення	Клітинна інфільтрація	Некрози	Регенерація епідермісу
3-я	+	+	+	–	–	–
5-а	++	++	++	–	–	–
7-а	+++	+++	+++	+	+	–
11-а	+	+	+	+++	+++	+
13-а	–	–	–	+	+	+++

21-a	-	-	-	-	-	+
------	---	---	---	---	---	---

Примітка: (+, ++, +++) – ступінь реакції; (-) – відсутність реакції або внутрішньоклітинних включень.

Діагноз на віспу свиней вважається встановленим за наявності в гістологічних препаратах ацидофільних включень і внутрішньоядерних вакуолей у гіперплазованих кератиноцитах епідермісу шкіри. Цитоплазматичні включення за оригінальної віспи свиней належать до групи Б, тобто включень, матеріал яких бере участь в репродукції вірусу.

Для виділення вірусу проби відібраного вірусомісного матеріалу розтирають у ступці і готують 10 % суспензію на фізіологічному розчині.

Якщо матеріал консервують гліцерином, його попередньо відмивають фізіологічним розчином. Суспензію центрифугують 15 хв за 2000 об/хв. Надосадову рідину відсмоктують і додають до неї 500 ОД/см³ бензилпеніциліну натрієвої солі, 250 мкг/см³ стрептомицину сульфату і 50 ОД/см³ ністатину, струшують і витримують 12 год за 4 °С. Біопробу на поросятах ставлять за нечітких симптомів хвороби і отримання негативних або сумнівних результатів вірусоскопічних досліджень. Біопробу ставлять на 2–3-місячних поросятах. Надосадову рідину (0,6 см³) втирають у ділянки скарифікованої шкіри черева. Біопробу вважають позитивною за утворення за ходом насічок через 6–8 діб характерних везикульозно-пустульозних висипань і за виявлення елементарних тілець у разі мікроскопії (Kato S. et al., 1963; Buller R.M., Palumbo G.J., 1991; Karem K.L. et al., 2005; Mast J., Demeestere L., 2009; Essbauer S. et al., 2010).

Для дослідження від курей відбирають свіжі віспяні ураження переважно з лицьової частини голови (гребінь, борідки, сережки) або свіжі дифтеритні ураження гортані і трахеї. Беруть пінцетом акуратно зрізану безпечною бритвою віспяну бородавку (краще незначну кількість вмісту віспяного пухирця) і роблять мазки.

Для виділення вірусу з патологічного матеріалу на курячих ембріонах (КЕ) або курчатах готують 10 % суспензію, як і під час зараження поросят. Кожним розведенням (по 0,2 см³) заражають на ХАО по чотири 10–12-добових ембріони, які інкубують впродовж 6 діб. Загиблих на 3-тю добу і пізніше, та тих, що залишилися живими, на 6-ту добу після зараження ембріонів охолоджують і проводять роз-

тин. За позитивної реакції на ХАО виявляють окремо розміщені або злиті віспини.

Віруси віспи курей і голубів добре розмножуються на ХАО курячого ембріона, відрізняючись між собою особливостями уражень мембрани та ступенем генералізації в тілі зародка. Штами, що належать до вірусу віспи курей, здебільшого, уражують ХАО і виявляються в тканинах та органах зародка, а голубиний вірус віспи не спричинює генералізації процесу в ембріоні і розмножується переважно у відшарованій ділянці ХАО. У разі виявлення на ХАО віспин слід враховувати, що під впливом вірусу віспи голубів виникають найбільші, товсті, компактні, з випуклою серединою вогнища віспаних уражень діаметром 5–6 мм, які не некротизуються. За значної дози зараження відмічаються велике потовщення і драглеподібний набряк усієї оболонки (вигляд медузи). Під дією вірусу віспи курей з'являються більш дрібні (3–5 мм у діаметрі) плоскі ураження, іноді з нерівними краями. За значної дози зараження спостерігають велике потовщення оболонки, яка має білувате забарвлення. Вірус віспи індичок формує білуваті слабко виражені вогнищеві ураження діаметром 2–3 мм, часто оточені кільцеподібною зоною, які нагадують вплив вірусу віспи голубів. Вірус віспи канарок зумовлює виникнення диференційних вогнищ. Первинні вогнища середніх розмірів, розлиті й подібні до уражень, які спричинює вірус віспи голубів. Вторинні вогнища мають вигляд дрібних білуватих точок. Під дією вірусу вісповакцини виникають добре видимі вогнища вже на 3-тю добу після інфікування. Вони плоскі, мають діаметр 2–3 мм, з чітким центральним некрозом у первинних вогнищах.

Із віспаних уражень ХАО роблять тонкі мазки або відбитки на предметних скельцях і фарбують за Морозовим або Пашеном для виявлення елементарних віспаних тілець. Виділення вірусу на курячих ембріонах проводять до трьох пасажів.

Індикацію вірусу проводять методом вірусоскопії (пофарбування за Морозовим), електронної мікроскопії і виявлення специфічних тілець-включень (тілець Болінгера). У цитоплазмі інфікованих клітин виявляють два типи тілець-включень: перші являють собою волокнистий матеріал, який відповідає зрілим віріонам (тільця-включення типу Б), інші – зрілі віріони (тільця-включення типу А), мають структуру, ідентичну структурі інших штамів вірусу віспи курей. Для індикації збудника в патологічному матеріалі можна використовувати ІФА та ПЛР.

Віруси віспи курей здатні аглютинувати еритроцити курей. Однак різні штами цих вірусів мають неоднакову гемаглютинабельну активність. Для серологічної ідентифікації використовують РДП, РІФ, ІФА. Для серологічної діагностики і ретроспективної діагностики вірусу віспи птахів розроблені РНГА, РДП, ІФА (Mercer A.A. et al., 2007).

Молекулярні методи діагностики віспи передбачають звичайну ПЛР, ПЛР в реальному часу. Різні модифікації цієї реакції (*LAMP*) нині використовують для виявлення ДНК із клінічних зразків (Yousif A.A. et al., 2010). За до допомогою ПЛР можна чітко визначати тип поксвірусу (Meyer H. et al., 2004; Schelkunov S.H. et al., 2011; Scagliarini A. et al., 2004; Nitsche A. et al., 2006; Gallina L. et al., 2006).

Диференційна діагностика. У великої рогатої худоби і овець необхідно виключити *ящуру*. За ящуру в розвитку афт відсутня стадійність. Враховують локалізацію афтозних уражень (коли крім вимені, уражується шкіра кінцівок і слизова, оболонка ротової порожнини), проводять індикацію антигену в матеріалі із застосуванням РЗК або ІФА, біопробу на морських свинках. *Паравакцина* на відміну від вірусу віспи в корів спричинює доброякісний перебіг, відсутня стадійність у розвитку патологічного процесу, виразки загоюються без утворення рубців. Паравіспяні висипання не мають значного впливу на загальний стан тварини, однак можуть зберігатись впродовж 2 міс. у вигляді червоних крапочок, вузликів та струпів, які вкривають значні ділянки вимені.

Віспу овець і кіз у стадії утворення пустул і кірок слід диференціювати від парші, сверблячки, пустульозної ектими та контагіозного пустульозного дерматиту (ектими овець і кіз). *Екзема* як захворювання незаразної етіології виключається ґрунтуючись на епізіотологічних даних. Для *сверблячки* овець характерна присутність кліщів у зскрібках з ураженої шкіри (струпах). *Парша* – грибкове захворювання, яке діагностують методом мікроскопічного аналізу. *Контагіозна ектима* може бути діагностована перехресною реакцією зараження перехворілих овець вірусом віспи овець, здебільшого, уражує шкіру в ділянці губ та інших ділянок лицьової частини голови. У разі *дерматитів гнійного* і *папульозного* характеру для уточнення діагнозу іноді ставлять біопробу на козах, через їх сприйнятливість до вірусу контагіозного пустульозного дерматиту. Елементарні тільця збудника пустульозного дерматиту більші за віспяні. Пустульозний дерматит овець, здебільшого, перебігає більш доброякісно, якщо відсутні ускладнення. Слід враховувати, що віспа

і контагіозний пустульозний дерматит у овець можуть перебігати одночасно.

Хворобу у свиней можуть спричинити вірус оригінальної віспи свиней, вірус віспи корів, вірус вісповакцини і, за даними деяких дослідників, вірус віспи курей.

Диференціацію збудника, який спричинює віспу у свиней, проводять на курячих ембріонах, культурах клітин кролів або поросятах. З цією метою використовують двох поросят, перехворілих на віспу (піддослідні), і двох здорових (контрольні). Дослідним і контрольним тваринам втирають у скарифіковану шкіру по 2 краплі розчину сухої вісповакцини. Розвиток віспяних уражень у дослідних і контрольних тварин через 5–8 діб після нанесення вірусу вісповакцини вказує на наявність у господарстві віспи, зумовленої оригінальним вірусом віспи свиней. Відсутність їх у дослідних тварин за позитивної поствакцинальної реакції у контрольних свідчить про наявність у свиней віспи, спричиненої вірусом віспи корів або вісповакцини. Більш простим способом диференціації цих інфекцій є зараження кроля через введення досліджуваного матеріалу в скарифіковану шкіру. Вірус віспи свиней не зумовлює у цих тварин шкірної реакції, у той час як віруси вісповакцини і віспи корів її спричинюють. Обидва віруси можна виділити також через зараження курячих ембріонів і культур клітин. Диференціація віспи свиней за Е.И. Скалинским і Ю.Ф. Борисовичем (1966) наведена в таблиці 8.

Віспу у свиней слід диференціювати від *везикулярної екзантеми, везикулярної хвороби свиней* (вірусологічне дослідження з проведенням індикації вірусу з наступною його ідентифікацією), *екзантем незаразного походження*, які проявляються за авітамінозів, алергій і порушень обміну речовин, *ензоотичної бронхопневмонії, стрептококового сепсису, сальмонельозу, сверблячки і везикулярної екзантеми*. За екзантем незаразної етіології, здебільшого, не буває гарячки і біопроба негативна. Екзантема за сверблячки, сальмонельозу та інших хвороб перебігає без стадійного розвитку, як за віспи, а з патологічного матеріалу виділяють відповідних збудників.

У деяких країнах VACV є ендемічною інфекцією великої рогатої худоби й буйволів. Також диференціюють SwPV від VACV за допомогою мультиплексної ПЛР (Medaglia et al., 2011, 2015; Singh et al., 2007).

Віспу верблюдів потрібно диференціювати від *некробактеріозу* мікроскопією мазків патологічного матеріалу та зараженням сприйнятливих до захворювання білих мишей; від *ящуру* – зара-

женням морських свинок суспензією патологічного матеріалу в плантарну поверхню шкіри задніх лап; від *грибкових уражень* і *сверблячки* – виявленням відповідних збудників у досліджуваних зскрібках, відібраних із уражених ділянок шкіри; від *бруцельозу* – дослідженням сироваток крові верблюдиць в РА, РБП, РЗК, ІФА і бактеріологічним дослідженням плодів із виділенням чистої культури збудника тощо. Під час діагностики віспи у верблюдів необхідно виключати таке незаразне масове захворювання як *янтак-баш* (туркменською) або *джантак-бас* (казахською), яке характеризується ураженням шкіри в ділянці губ і носа і виникає внаслідок травмування їх за поїдання чагарників, названих верблюжою колючкою (янтак, джантак, *Alhagi*). Це захворювання спостерігають здебільшого восени у молодих верблюдів, переважно до 1-річного віку. Дорослі верблюди травмуються верблюжою колючкою незначно. За янтак-баш ні вузликів, ні папулоподібних утворень на відміну від віспи на слизовій оболонці рота, здебільшого, не виявляють. Сіруваті нашарування, які з'являються за янтак-баш, достатньо легко знімаються. Однак слід враховувати, що янтак-баш нерідко зумовлює захворювання верблюдів на віспу, а часто навіть перебігає одночасно з нею (Борисович Ю.Ф., 1973).

Таблиця 8 – Диференційна діагностика віспи свиней

Сприйнят- ливість	Методи зараження	Інкуба- ційний період, дів	Морфологія віспин	Поява вторинних віспин	Перебіг захворю- вання	Тривалість хвороби, дів	Імунітет через, дів	Культиву- вання вірусу на ХАО КЕ	Розмно- ження в куль- турі клітин
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Натуральна віспа свиней									
Часто і в легкій фор- мі, перева- жно молод- няк	Нашкірно, внутрішньовенно	4–7, 10–14	Центральна частина впродовж трива- лого часу оточе- на червоно- брунатним вали- ком з кірочками	Виникає через 15–20 дів	Повільний, з явищами гарячки	20–60	21–22	–	Лише в культурі клітин ембріона свині
Вісповакцина									
Часто і в легкій фор- мі, свині будь-якого віку	Нашкірно, внутрішньовенно	2–3, 4–5	Пухирці з світло- брунатним під- нятим центром	–	Швидкий, з явищами гарячки	9–14	10–14	+	На куль- турах клітин різних видів
Віспа корів									
Іноді і в легкій фор- мі, свині будь-якого віку	Нашкірно	4–5	Здебільшого дрібні пухирці, що швидко під- сихають	–	Здебільшого гарячка не спостерігає- ться (за відсутності ускладнень)	6–8	10–14	+	На куль- турах клітин різних видів

Продовження табл. 8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Віспа курей									
Іноді, здебільшого підсвинки до 6-міс. віку	Нашкірно	4-5	Великі, в центрі з пухирцем і заглибленням, на краях вторинні пухирці, згодом в центрі утворюється кірочка	Виникає через 15-20 діб	Здебільшого гарячка не спостерігається (за відсутності ускладнень)	6-8	12-16	+	На культурах клітин різних видів

Примітка: свині віспою від овець і кіз практично не заражаються. Серед вказаних вірусів перехресний імунітет проявляється лише між вірусами віспи корів і вісповакцини.

Віспу кролів необхідно диференціювати від *інфекційного кератокон'юнктивіту* і *риніту*, використовуючи бактеріологічні (бактеріоскопія, отримання чистої культури) і вірусологічні дослідження (індикація вірусу).

У птиці необхідно виключити *авітаміноз А*, за якого розвивається метаплазія покривного епітелію слизових оболонок дихальних шляхів. За *інфекційного ларинготрахеїту* ураження локалізується здебільшого в трахеї, фібринозні плівки легко знімаються під час розтину, за віспи вони ніби “врастають” у слизову, в епітеліальних клітинах слизової оболонки виявляють внутрішньоядерні включення. За *інфекційного бронхіту* патологічний процес не розповсюджується на слизову ротової порожнини і на шкіру. Респіраторний мікоплазмоз супроводжується ураженням, переважно, легень і повітряних мішків. *Парші, аспергільоз* і *кандидамікоз* диференціюють за даними гістологічного дослідження патологічного матеріалу і виявлення спор та міцелію відповідних грибів.

Нині ПЛР дає змогу диференціювати різні віспяні віруси (Huemmer H.P. et al., 2008; Marodam V. et al., 2006; Meyer H. et al., 1994). Для диференціації використовують також видоспецифічні праймери *HA ORF OPVs*. Відповідно, *HA-PCR* амплікон *Taq I* з поліморфізмом довжини рестрикційних фрагментів

(*RFLP*) дає змогу розрізнити різні види віспяних вірусів (Ropp S.L. et al., 1995). Наприклад, стратегії ПЛР, направлені на ген *HA* (Ropp S.L. et al., 1995) і *B2L* ген (Khalafalla A.I. et al., 2003) були розроблені для виявлення й диференціації *CMLV* від *OPV* і *PPV*. Мультиплексні ПЛР для диференціації *OPV* від *CaPV* і *PPV* в основі своїй передбачають націлення на різні гени (Venkatesan G. et al., 2009).

Лікування. Хворих тварин ізолюють в сухі теплі приміщення і забезпечують повноцінними кормами, які легко засвоюються. До питної води додають йодистий калій. Овець утримують у місцях, захищених від дощу і вітру. Застосовують хіміотерапевтичні препарати і антибіотики для попередження й ліквідації ускладнень, спричинених секундарною мікрофлорою.

Уражені місця обробляють розчином калію перманганату (1:3000), 2 % розчинами заліза закисного сульфату, міді сульфату, лізолу або креоліну; після підсушування змащують сумішшю 10 % спиртової настоянки йоду з гліцерином (1:2 або 1:3); після розтину віспини змочують 2–3 рази на добу 5 % емульсією синтоміцину на вітамінізованому риб'ячому жирі, з додаванням настоянки йоду в співвідношенні 1:15–1:20; змащують мазями – цинковою, йодофор-

мною, іхтіоловою, пеніциліновою тощо. Можна застосовувати 2 % саліцилову і борну мазі і 20–30 % прополісову мазь на вазеліні. У теплу пору року використовують 3 % креолінову мазь, дьоготь. У корів вим'я має бути сухим і чистим. Віспини розм'якшують нейтральними жирами і мазями (прополісова, борна, цинкова, стрептоцидова, синтаміцинова тощо), молоко обережно видоюють або відціджують через катетер. Виразкові поверхні обробляють окиснювачами і антисептичними рідинами (настоянка йоду, буровська рідина, 3 % розчин хлораміну). Слизіві оболонки промивають антисептичними і в'язучими рідинами. Уражену слизову оболонку рота промивають 2–3 рази на добу 1 % розчином калію перманганату, 3% розчином перекису водню, відваром шавлії, ромашки та іншими антисептичними і в'язучими засобами. За кон'юнктивітів промивають 0,1% розчином цинку сульфату або 0,5 % таніном.

З метою попередження розвитку вторинної мікрофлори і можливих ускладнень рекомендують застосовувати: внутрішньом'язово драксин – розчин для ін'єкцій, який містить тулатроміцин (перший триамлід). Доза – одна ін'єкція на курс лікування із розрахунку 1 мл/40 кг маси тіла; перстреп-джект (склад 1 мл: бензилпеніциліну прокаїн – 200000 МО, дигідрострептоміцин сульфат – 200 мг, прокаїну гідрохлорид – 20 мг). Дозування: свині і велика рогата худоба – 1 мл на 10–20 кг маси тіла внутрішньом'язово 1 раз на добу; галіміцин (дозування 0,5–1,5 мл на 50 кг маси тіла; інтраміцин (бензилпеніциліну прокаїн і стрептоміцин сульфат). Для великої рогатої худоби – 5 мл на 100 кг маси тіла, 3–5 мл на тварину для овець і кіз, 1 мл на 10 кг маси тіла для свиней тощо.

У разі загальної слабкості і ускладнень застосовують серцеві засоби (20 % камфорну олію, підшкірно коням і великій рогатій худобі – 20–40 см³, вівцям, козам і свиням – 3–6 см³; кофеїн великій рогатій худобі і коням – 2–5, вівцям, козам і свиням – 0,5–2 см³). Із специфічних засобів лікування використовують сироватку або кров перехворілих тварин, яку ін'єктують хворим підшкірно із розрахунку 1–2 см³ на 1 кг маси тіла тварини.

Хворим і підозрілим у захворюванні тваринам дають пити воду вволю, бовтанку з дерті, зелені корми, м'яке сіно.

У птиці застосовують симптоматичне лікування, раціон збагачують кормами, багатими на вітамін А і каротин (морква, трав'яне борошно, риб'ячий жир, дріжджі). Умовно здоровій птиці дають лікувальні препарати у вигляді преміксів з набором вітамінів і антибіотиків широкого спектру дії.

Нині для ефективного лікування поксвірусних захворювань у людей використовують різні противірусні препарати (Smee D.F., 2008; Snoeck R. et al., 2007). Це препарати, які належать до ациклічної родини нуклеозидфосфонатів (*ANP*), тобто цидофовір (*Gilead*, Каліфорнія, США) й його ліпідна похідна *CMX001* (*Chimerix Inc.*, NC, USA) (De Clercq E. et al., 1987; Kern E.R. et al., 2002), сполука *ST-246* (*SIGA Inc.*, OR, USA) (Yang G. et al., 2005). Сидофовір і *CMX001* активні від широкого спектру ДНК-вірусів, включно з поксвірусами. Обидві сполуки націлені на вірусну ДНК-полімеразу ортопоксвірусів і пригнічують її функції (Andrei G. et al., 2006). Використовують також клітинні ферменти (*IMP*-інгібітори дегідрогенази, такі як рибавірин, а також інгібітор тирозинкінази – *STI-571*, так званий мезилат іматиніба або *Gleevec*), вірусні ферменти, включно з інгібіторами вірусного морфогенезу (*TTP-6171*), і препарати, які впливають на синтез вірусної ДНК (аналоги *ANP*, включно з *HPMPC*), речовини, які самі є сильними інгібіторами саме щодо ортопоксвірусів (*ST-246*) (Snoeck R. et al., 2007). Масово ці препарати не використовували на тваринах, однак в досліджах на дрібних жуйних тваринах було підтвержено їх ефективність (Scagliarini A. et al., 2007; Sonvico F. et al., 2009).

Імунітет. У природно перехворілих на віспу тварин формується тривалий імунітет (наприклад, в овець до 2 років), в окремих випадках, особливо в корів і верблюдів – зажиттєвий. У крові реконвалесцентів з'являються нейтралізуючі, преципітувальні та комплекментозв'язувальні антитіла і аглютиніни, у тканинах (шкірі) – специфічна несприйнятливність. Однак високі титри гуморальних антитіл не завжди корелюють із захистом тварин від контрольного зараження вірусом. Більше значення має клітинний імунітет.

Вакцинація людей від віспи захищає людей від ортопоксвірусних інфекцій і рекомендується для лабораторного персоналу, який працює з вірусами вітряної віспи, коров'ячої віспи, вісповакцини й натуральної віспи (Rotz L.D. et al., 2001). Для специфічної профілактики віспи у корів застосовують вірус вісповакцини (*VACV*) (іноді). Вакцину від коров'ячої віспи зі штаму Анкара (*MVA*) застосовують слонам для захисту від цього вірусу (Kurth A. et al., 2008; Wolters M. et al., 2008).

Фахівці зазначають, що використання вірусвакцини *VACV* як профілактичного засобу для профілактики віспи у ВРХ та верблюдів недоцільне, адже в цьому разі існує небезпека для нещеплених людей (Hafez S.M. et al., 1992).

Для специфічної профілактики віспи верблюдів використовують вакцину зі штаму *Jouf-78* (препарат *Orthovac R*) Йорданської компа-

нії JOVAC (Hafez S.M. et al., 1992). Вакцинні препарати від віспи верблюдів випускають компанія *Onderstepoort Biological* – препарат зі штаму *CaPV298-2* (Pfeffer M. et al., 1996), компанія *Highveld* – вакцину *DucapoxR* (Wernery U., Zachariah R., 1999), компанія *Biopharma* – вакцину зі штаму *CMLV T8-1984* (El Harrak M., Loutfi C., 2000; Elliot H., Tuppurainen E., 2008). Живі вакцини від віспи верблюдів формують імунітет тривалістю до 6 і більше років, інактивовані – до 1 року (Wernery U., Zachariah R., 1999; Elliot H., Tuppurainen E., 2008; Tuppurainen E.S.M. et al., 2017).

Для специфічної профілактики віспи у овець застосовують живі та інактивовані вакцини. Впродовж 8–10 міс. у сироватці крові таких тварин виявляють вірусонейтралізуючі антитіла в титрах 1:20–1:40. Зниження титрів антитіл не супроводжується одночасним зниженням постінфекційного імунітету. Із 1944 року для специфічної профілактики використовували інактивовану ГОА-формолвакцину. Поряд із позитивними якостями вона має низку недоліків: труднощі у виготовленні, для отримання сировини потрібний вірулентний вірус та вівці високочутливих порід; імунітет у тварин формується повільно, триває 5,5 міс., тому необхідна дворазова імунізація впродовж року. В колишньому СРСР також використовували полівалентну концентровану вакцину від віспи, браздоту і ентеротоксемії. Повідомлялось про використання в багатьох країнах світу для специфічної профілактики овець живих вірусвакцин з атенуйованих штамів, отриманих на різних культурах клітин. Вакцину зі штаму “*RM/65*” застосовували в Іраку, штами “Перего” і “Фанар” у Тунісі та Румунії. Із 1978 р. в колишньому СРСР почали застосовувати живу культуральну відвіспову вакцину, виготовлену із атенуйованого штаму та культивованого на культурі клітин нирки кроля. Вівці набували несприйнятливості до експериментального зараження вже через 3–5 діб після вакцинації, імунітет зберігався впродовж 9–12 місяців. Жива вакцина характеризувалась як імуногенний і нешкідливий препарат. Нині в сусідній РФ застосовують живі вакцини (з атенуйованих штамів “ВНДІЗТ” та “НДСГГ”; після застосування препаратів імунітет формується через 4–5 діб і триває до 1 року) та інактивовані вакцини від віспи овець. Згадані вище вакцини зі штамів “ВНДІЗТ” та “НДСГГ” використовуються також для профілактики віспи у кіз (Корнієнко Л.Є. та ін., 2011). Автори за кордоном зазначають, що живі атенуйовані вакцини від віспи овець і кіз формують імунітет не менше ніж на 22 місяці після щеплення (Kitching R.P., 2003).

Перехворілі на віспу кози набувають стійкого імунітету. Козенята, народжені матерями-реконвалесцентами, у період підсисання стійкі до штучного і природного зараження. Після відлучення їх резистентність зникає. Для специфічної профілактики віспи кіз використовують також інактивовану ГОА-формолвакцину.

Імунітет у поросят-реконвалесцентів зберігається 3–6 міс. і довше. У дорослих тварин він триваліший. Для профілактики віспи у свиней як вакцину часто застосовують детрит (вісповакцину), яку використовували в медицині. Позитивний ефект від імунізації отримують лише у випадку, якщо віспа свиней у господарстві спричинена вірусом віспи корів або вісповакцини. За натуральної віспи свиней такі щеплення не забезпечують потрібного ефекту. У такому разі проводять імунізацію натуральним вірусом віспи свиней. Матеріал для імунізації беруть від свиней, у яких віспа перебігає без ускладнень. Віспяний детрит або вірус віспи свиней наносять на скарифіковану шкіру внутрішньої поверхні вуха або внутрішньої поверхні стегна. У разі щеплення детритом на шкірі тварин роблять 4–5 подряпин довжиною 1–1,5 см. За імунізації вірусом віспи свиней роблять не більше двох коротких подряпин. На щеплення однієї тварини витрачають 3–5 крапель розведеної вакцини. Місцева реакція у щеплених свиней зникає через 13–18 діб. Крім вакцинації, необхідно знищувати переносників вірусу – вошей *Haematopinus suis*. Несприйнятливість у щеплених тварин настає вже через 11–12 діб після появи першої папули (Kasza et al., 1960; Meyer R.C., Congroy J.D., 1972; Borst G.H. et al., 1990; Williams P.P. et al., 1989).

Для щеплень кролів фахівці РФ використовують суху віспяну вакцину, виготовлену зі штаму Л-ІВП, який культивують на шкірі теляти та таблетовану віспяну вакцину (для оральних щеплень) із штаму Б-51, який культивують на ХАО курячих ембріонів (Подкуйко В.Н. и соавт., 2005).

За віспи у птиці добре виражений клітинний імунітет. Після природного перехворювання на віспу у птиці формується імунітет тривалістю до 2–3 років.

Для профілактики цього захворювання застосовують живі атенуйовані вакцини. У випадку спалаху інфекції в стаді рекомендують негайно вакцинувати здорову птицю, попереджуючи подальший розвиток хвороби. У загрозованих господарствах птицю вакцинують одноразово у віці 60 діб і старше, у неблагополучних із віспи господарствах – у віці 30 діб з обов'язковою ревакцинацією через 3 міс. Через 7 діб після вакцинації відбувається формування напруженого

імунітету тривалістю 3 міс. у птиці, імунізованої у віці 30–60 діб, і захиттєвого імунітету у птиці, щепленої у віці старше 60 діб. Нині у птахівничих господарствах застосовують сухі вірусвакцини з різних штамів. Препарати можна вводити уколом спеціальною голкою в перетинку крила (Гуєнєков В.В. и соавт., 1990; Доник М., 1997).

Компанія “*Intervet*” для профілактики віспи у курей та індичок пропонує вакцину *Nobilis® Ovo-Diphtherin+“UNISOL”*. Препарат застосовують у вигляді ін’єкції в перетинку крила. Поголів’я майбутніх курей-несучок і батьківських стад щеплюють з 10-тижневого віку, і після линьки. Бройлерів щеплюють у будь-якому віці. Для профілактики віспи у голубів запропонована вакцина *Nobilis® Pigeon Pox+Diluent*. Препарат вводять у м’язи стегна або грудей після 5-тижневого віку. Ревакцинацію проводять кожного року. Компанія “*Ceva*” для профілактики віспи у птиці пропонує вакцину живу ліофілізовану СЕВАК® ФП Л. Метод введення в перетинку крила – “*wing-web*” метод). Вакцинацію потрібно проводити не пізніше ніж за 4 тижні до початку періоду несучості. Хорватська компанія “*Veterina*” пропонує препарат Бодікал® *SPF* – ліофілізована вакцина від віспи птахів (вакцинний курячий штам в 1 дозі містить не менше 10^4 EID₅₀ атенуйованого вірусу). Компанія “*Lohmann animal health*” для профілактики цього захворювання пропонує живу вакцину *AviPro POX* зі штаму *HP-B*. Вакцину вводять проколом перетинки крила. Вакцинувати птицю рекомендовано у віці 7–14 тижнів. Цією компанією запропоновано також живу бівалентну вакцину від пташиного енцефаломієліту та віспи – *AviPro AE-POX (VI-TREMPOX)*. Вакцина призначена для вакцинації курчат у перетинку крила у віці 12 тижнів, або старших. Її використовують на територіях, де є випадки захворювання на пташину віспу та пташиний енцефаломієліт. Компанія “*Merial*” для профілактики віспи пропонує живу суху вірусвакцину *Diftosec CT®*. Для введення вакцини використовують внутрішньошкірний метод, проколюючи мембрану крила або скарифікуючи зовнішню частину стегна. Дозування: одна доза 0,01 см³ незалежно від маси тіла. У благополучному регіоні вакцинацію починають з 4-тижневого віку. Ревакцинують птицю у випадку вирощування її більше 18 тижнів. У неблагополучному регіоні птицю вакцинують із 4-тижневого віку, з повторною ревакцинацією через 3 міс. Компанія “*Biovac*” для профілактики віспи пропонує живу вакцину – *VIR 102 F.Pox*. Ізраїльська компанія “*ABIC*” для профілактики віспи пропонує живу вакцину *Fowl Pox* (Корнієнко Л.Є. та ін., 2013).

Профілактика і заходи захисту. Для попередження віспи необхідно постійно і надійно проводити ветеринарно-санітарні заходи. Особливе значення має загальна профілактика віспи: обов'язкове карантинування новоприбулих тварин, виключення контактів між тваринами різних господарств у разі перегонів і випасання, ветеринарний контроль за надходженням кормів, а також звільнення від обслуговування тварин осіб на 14 днів після щеплення їх вісповакциною (якщо таке проводиться). У господарствах, раніше неблагополучних і загрозливих із віспи овець, кіз і верблюдів, до комплексу профілактичних заходів слід вводити планову вакцинацію всього сприйнятливої поголів'я.

Для попередження занесення збудника віспи в птахогосподарство потрібно витримувати новоприбулу птицю ізольовано впродовж 3 днів. Після кожної партії птиці приміщення ретельно очищають від решток корму і посліду. Сідала, гнізда годівниці напувалки миють гарячою водою з додаванням 2–3 % їдкого натрію. Ретельно контролюють збалансованість раціону за поживністю, вітамінами і мікроелементами.

У разі виникнення віспи овець, кіз, верблюдів, кролів і птиці на господарство (ферму, населений пункт) накладають *карантин*; за віспи корів, коней, свиней та інших ссавців – *обмеження*. Хворих і підозрюваних у захворюванні тварин ізолюють та лікують. Клінічно здорових овець і кіз переводять в інше приміщення або на іншу ділянку пасовища та вакцинують. За вакцинованими тваринами спостерігають 14 днів. У неблагополучних із віспи овець господарствах беруть на облік усе поголів'я овець незалежно від їх належності і 1 раз на 10 днів здійснюють клінічний огляд. Приміщення дезінфікують 3% розчином їдкого натрію або 20 % суспензією свіжогашеного вапна. Труп овець, кіз і верблюдів, які загинули від віспи, знищують разом із шкурою і шерстю. Молоко від тварин неблагополучної ферми використовують у господарстві після пастеризації за режимів 85 °С впродовж 30 хв., або кип'ятіння впродовж 5 хв. Після кожного випадку виявлення хворих корів та овець, а також падежу не рідше одного разу в 5 днів проводять поточну дезінфекцію. Гноївку знезаражують хлорним вапном у співвідношенні 5:1, гній – біотермічним способом. Молоко від хворих і підозрілих у захворюванні корів після пастеризації згодують молодняку цього ж господарства. Навколо господарств неблагополучних із віспи овець, кіз і верблюдів виділяють загрозливу зону, де проводять профілактичні щеплення впродовж 3-річного періоду після ліквідації віспи в

неблагополучному господарстві. У разі появи віспи овець у місцевості, де її не реєстрували впродовж 3 років і більше, необхідно провести негайний забій всіх овець неблагополучної групи. В разі встановлення віспи у корів, свиней і коней до комплексу оздоровчих заходів включають вакцинацію за тенденції розповсюдження спалахів по території.

Успішний контроль і викорінення *SPPV* і *GTPV* значною мірою залежить від раннього виявлення випадків захворювання й знищення всіх заражених і, тих що були у контакті із хворими тварин. Запроваджують суворий контроль руху, карантин і поточну дезінфекцію. Якщо хвороба виникає в тих місцевостях, де її раніше не реєстрували, негайно інформують представників ветеринарної служби усіх рівнів, фермерів, персонал із догляду за тваринами, задіюють діагностичні установи усіх рівнів. Нині для профілактики *SPPV* і *GTPV* застосовують живі атенуйовані вакцини. Такі препарати є відносно дешевими (1,5–2,0 євро за дозу) й забезпечують надійний захист, якщо імунітет у стаді досягає 80 %, що відбувається завдяки проведенню щорічних щеплень (Turpurainen E.S.M. et al., 2017).

Дослідники з країн, де реєструють віспу верблюдів вказують, що хвороба потенційно може бути ліквідована в разі комбінування епідагляду, вакцинації й карантину (Duraffour S. et al., 2011).

У неблагополучному з віспи кролів пункті забивають усіх хворих і підозрілих у захворюванні кролів. Тушки тварин після зачищення направляють на промислову переробку. Припиняють переміщення решти кролів, їх парування, зважування, бонітування й татування. Клінічно здорових дорослих тварин імунізують сухою віспяною вакциною, яку розводять 25–50 % стерильним гліцерином. Забороняють будь-яке переміщення кролів і реманенту. Після видалення хворих і підозрюваних у захворюванні кролів проводять ретельне механічне очищення й дезінфекцію приміщень і кліток 2 % розчином їдкового натру, 2 % розчином формальдегіду, освітленим розчином хлорного вапна, що містить 2 % активного хлору.

Карантин знімають з господарства через 20 діб після повного одужання, падежу або забою хворих на віспу овець, кіз і верблюдів. Перед його зняттям проводять остаточну дезінфекцію і санацію шкірних покривів тварин (всього поголів'я згідно з чинними інструкціями).

Обмеження за віспи корів знімають через 20 діб, а за віспи свиней – через 14 діб, керуючись тими ж вимогами, що й за зняття карантину.

У птахогосподарствах у разі встановлення діагнозу на віспу хвору птицю забивають, м'ясо використовують після проварювання. Вивезення птиці всіх вікових груп забороняється. Яйця з неблагополучних пташників використовують лише для харчових цілей. У випадку загрози значного розповсюдження віспи в господарстві доцільно провести забій усієї неблагополучної групи пташника, а умовно здорове поголів'я благополучних пташників щепити вакциною. Одночасно вакцинують птицю приватних господарств у загрозовій зоні. Для дезінфекції пташників застосовують гарячий 4 % розчин їдкого натрію, аерозолі формальдегіду, 20 % суспензію свіжогашеного вапна. Пух і перо дезінфікують 3% розчином формальдегіду на 1 % розчині їдкого натрію. Послід складають у гноєсховища для біотермічної обробки.

Карантин з господарства знімають через 2 міс. після ліквідації хвороби. Перед зняттям карантину проводять ретельну дезінфекцію пташників. Вивезення курчат і дорослої птиці в інші господарства дозволяють через 6 міс. після зняття карантину.

ЗАРАЗНИЙ ВУЗЛИКОВИЙ ДЕРМАТИТ

Заразний вузликовий дерматит (лат. *Dermatitis nodularis bovum*; англ. *Lumpy skin disease*; рос. “бугорчатка”; син. нодулярний дерматит, вузликова екзантема; *Neethling virus disease*; *Exanthema nodularis bovis*; абр. ЗВД) – вірусна хвороба великої рогатої худоби, що характеризується стійкою гарячкою, утворенням численних вузликів у шкірі (горбиків, звідси “бугорчатка”), які з часом некротизуються, характеризується генералізованим лімфаденітом, агалактією, набряками підшкірної клітковини, внутрішніх органів та кінцівок, ураженням очей і слизових оболонок респіраторної та травної систем.

Хвороба завдає значних економічних збитків. Останні пов'язані з високою захворюваністю (смертність великої рогатої худоби низька). Значні збитки виникають внаслідок вагомого скорочення виробництва молока, поганого споживання корму, зниження маси тіла тварин. Крім того, захворілі корови можуть абортувати, в них виникає безпліддя, субклінічні форми перебігу захворювання. Заразний вузликовий дерматит обов'язково підлягає реєстрації, а в країнах, де встановлено захворювання, запроваджуються, значні обмеження міжнародної торгівлі (Turpurainen E.S., Oura C.A., 2012). Заразний вузликовий дерматит належить до транскордонних інфекційних за-

хворювань (*TAD*) через значні економічні збитки під час виробництва молока й м'яса, торговельних обмежень для неблагополучних країн. Епізоотії заразного вузликового дерматиту швидко перетинають кордони і значно поширюються, захоплюючи нові території (МЕБ, 2016).

Історична довідка. Вперше заразний вузликовий дерматит описано в 1929 р. у Замбії (колишня північна Родезія) Мак-Дональдом (MacDonald R.A.S., 1931). Вчені назвали хворобу – хибна кропив'янка. Бакстром у 1943–1945 рр. довів заразний прояв нодулярного дерматиту, у 1944 р. виявлено спалахи цього захворювання в ПАР і Ботсвані, у 1946 р. – у Свaziленді і Мозамбіку. Приблизно в цей період хвороба з'явилася на території Намібії і Малаві. Під час цієї епізоотії захворіло 8 млн голів великої рогатої худоби, спричинивши значні збитки. Влітку 1954 р. почалася нова епізоотія хвороби, що охопила ПАР, Мадагаскар, Конго (1955), Кенію (1957), Уганду (1958) та інші країни Африканського континенту. За даними МЕБ, у 1976–1980 рр. заразний вузликовий дерматит реєстрували у 29 країнах Центральної і Південної Африки. Отже, ЗВД вважають ендемічним захворюванням у більшості африканських країн.

У 1970 р. нодулярний дерматит зареєстровано в Судані, 1974 р. – в Нигерії, а в 1977 р. – у Мавританії, Малі, Гані і Ліберії. Ще одна епізоотія нодулярного дерматиту, у період з 1981 до 1986 рр., охопила Танзанію, Кенію, Зімбабве, Сомалі і Камерун (була підтверджена 20 % смертність серед інфікованої великої рогатої худоби). Однак справжні масштаби цієї епізоотії не встановлено, ймовірно, постраждала значна територія Центральної Африки. У 1988 р. хворобу виявили в Єгипті, в 1989 р. спалах захворювання зареєстровано в Ізраїлі, що вказувало на поширення за межами Африки. У 2000–2001 рр. зареєстрований ще один великий спалах, що охопив країни на південь від Сахари (Turpurainen E.S., Oura C.A., 2012). Раніше хвороба розповсюджувалась лише в країнах Африки на південь від Сахари (Yeruham I. et al., 1995; Radostits et al. 2007). Спалахи цього захворювання були зареєстровані на Близькому Сході з 1990 року. Хворобу зареєстрували в Кувейті в 1991 році, Лівані – 1993, Ємені – 1995, Об'єднаних Арабських Еміратах – 2000, Бахреїні – 2003, Єгипті – 2006, Ізраїлі – 2006–2007 рр., Омані – 2010 році (Turpurainen E.S., Oura C.A., 2012). У 2012 р. хвороба знову виникла в Ізраїлі. В 2013 році захворювання розповсюдилось в регіоні й було зареєстровано в Іраку, Лівані, Палестинській автономії, Йорданії (Abutarbush S.M. et al., 2013), Туреччині, Єгипті (Wainwrigth et al., 2013; Al-Salihi and Hassan, 2015).

За повідомленнями МЕБ, загалом у період 2005–2019 років ЗВД реєстрували у наступних країнах: Албанії (2016–2017, 2019), Анголі (2005–2018), Вірменії (2015–2016), Азербайджані (2014), Бахреїні (2005–2009, 2015), Бангладеш (2019), Беніні (2005–2019), Болгарії (2016), Буркіна Фасо (2005–2019), Бурунді (2005, 2008–2010, 2012, 2015–2018), Камеруні (2005–2016), Китаї (2019), Коморах (2013–2018), Республіці Конго (2005–2019), Кот д'Івуарі (2005, 2007–2013, 2016–2019), Джибуті (2009, 2016–2018), Єгипті (2006, 2013–2019), Єритреї (2007–2012, 2014–2019), Ефіопії (2005–2018), Республіці Македонії (2016–2017), Гамбії (2008, 2018), Грузії (2016–2018), Гані (2006, 2008, 2010–2014, 2016, 2018–2019), Греції (2015–2017), Гвінеї (2005, 2011–2014), Гвінеї Бісау (2014), Ірані (2014–2019), Іраці (2013–2019), Ізраїлі (2006–2007, 2012–2013, 2019), Йорданії (2013–2014, 2016–2017), Казахстані (2016), Кенії (2005, 2007, 2012–2015, 2017–2019), Кувейті (2014–2016), Лівані (2012–2013), Лесото (2005–2008, 2011–2013, 2015, 2017–2019), Мадагаскарі (2005–2019), Малаві (2005–2018), Малі (2005–2010, 2012, 2014–2019), Мавританії (2008, 2014–2018), Маврикії (2008), Чорногорії (2016), Мозамбіці (2005–2012, 2015–2019), Намібії (2005–2019), Нігері (2005–2013, 2015–2019), Нігерії (2008–2019), Омані (2006, 2009–2019), Палестинській Автономії (2006–2008, 2013, 2019), РФ (2015–2019), Руанді (2007–2015, 2016–2018), Саудівській Аравії (2015–2019), Сенегалі (2005–2012, 2014–2019), Сербії (2016), Сомалі (2015–2019), Південній Африці (2005–2019), Південному Судані (2016–2017), Судані (2007–2019), Свазіленді (2005–2019), Сирії (2019), Танзанії (2005–2019), Того (2005–2019), Туреччині (2013–2019), Уганді (2005, 2009–2019), Замбії (2006–2018), Зімбабве (2005, 2007–2019).

Із 2016 року завдяки скоординованим кампаніям вакцинації гомологічними вакцинами, запроваджених в усіх постраждалих від ЗВД країнах, розпочалось зниження напруження епізоотичної ситуації. Крім того, дві благополучні країни також провели вакцинації від ЗВД з профілактичною метою. Це були Хорватія (2016–2017 рр.) й Боснія і Герцеговина (2017 р.). Загалом, після проведення кампаній вакцинації напруженість епізоотичної ситуації значно знизилась і в неблагополучних країнах. У 2016 р. в Балканському регіоні було зареєстровано 7483 спалахи, в 2017 р. – 385 спалахів. Останнє підтверджує ефективність вакцинації, що ґрунтувалась на застосуванні гомологічного вакцинного штаму ЗВД й тривала впродовж 2018 року. Було вакциновано 2,5 мільйони тварин, в цьому разі середнє охоплення вакцинацією становило більше 70 %. Щодо щеп-

лень від цього захворювання в кінці 2018 року найбільш низьке значення було зареєстровано в Албанії (близько 22 %), 58 % в Косово, 71 % в Греції, 80 % в Чорногорії і більше як 90 % в Болгарії, Сербії й Північній Македонії. У 2018 році спалахи ЗВД було зареєстровано в Росії, Туреччині й Грузії, однак не було зареєстровано в Балканському регіоні, в якому окремі країни продовжували щеплення тварин і в 2019 році (Calistri P. et al., 2019). Отже, ефективне стримування недавніх спалахів вірусу ЗВД в Європі (Балкани) відбулось завдяки використанню живих атенуйованих вакцин, й нині їх застосування є кращим інструментом для контролю цього захворювання. Однак використання живих вакцин завжди має ризик в еволюційній перспективі. Адже внаслідок рекомбінації з польовими штамами вакцинний вірус може відновити вірулентні властивості під час одночасного перебування обох вірусів в організмі тварини. Крім того, як зазначають дослідники, вакцинний препарат під час виробництва може бути контамінований сторонніми вірусами (наприклад, пестирусами) (Sprygin A. et al., 2018).

Під час спалахів хвороби в Йорданії вартість підтримувального лікування й антибіотиків на одну хвору тварину становила в середньому 27,9 британських фунтів. В іншому дослідженні загальна вартість лікування й втрати на одну тварину (включно із вартістю тварини внаслідок її загибелі) становили за оцінкою власника 27–2210 фунтів (середнє значення склало 486 фунтів) у невакцинованої великої рогатої худоби. Середнє значення втрат на одну тварину серед вакцинованої худоби становило 78 британських фунтів (Abutarbush, 2014, 2015, 2016).

Характеристика збудника. Збудником заразного вузликового дерматиту є вірус (*LSDV*), що належить до родини *Poxviridae* роду *Capripoxvirus* підродини *Chordopoxvirinae*. Рід *Capripoxvirus* включає *LSDV*, вірус віспи овець (*SPPV*) і вірус віспи кіз (*GTPV*). Прототип *LSDV*, штам *Neethling*, було виділено в Південній Африці (Alexander R.A. et al., 1957). За розмірами, електронно-мікроскопічною будовою і антигенною спорідненістю збудник найбільш подібний із вірусом віспи овець (цеглоподібний – 170–260 на 300–450 нм) (Buller R.M. et al., 2005).

LSDV – це дволанцюговий ДНК-вмісний вірус (Weiss, 1968). Аналіз ДНК з використанням ендонуклеаз рестрикції польових зразків і вакцинних штамів показав 80 % гомології між штамми капріпоксвірусів (*CaPV*) (Black et al., 1986). Генони *SPPV* і *GTPV* подібні з геномом *LSDV*, мають однакову нуклеотидну послідовність всере-

дині роду 96 % (Tulman E.R. et al., 2002). Нейтралізуючі антитіла до одного із вірусів нейтралізують інших збудників цього роду. Неможливо відрізнити штами *CaPV* за допомогою серологічних тестів (Kitching R.P., 2003). Молекулярні дослідження показали, що *LSDV*, *SPPV* і *GTPV* є філогенетично відмінними (Tulman E.R. et al., 2001, 2002) і, шляхом секвенування рецептора хемокіну, пов'язаного зі специфічним для господаря *G*-протеїном (*GPCR*), або генами РНК-полімерази (*RPO30*), видоспецифічні молекулярні тести було розроблено для диференціації *CaPV*. Ці розробки дають змогу філогенетично групувати *CaPV* (Le Goff et al., 2009; Lamien et al., 2011). Згідно із сучасними відомостями, відсутні жодні докази відмінностей вірулентності різних штамів ЗВД. Тяжкість перебігу захворювання залежить переважно від імунного статусу господаря, породи, фізіологічних особливостей організму й умов експлуатації, віку тварин.

Зрілі віріони вірусу округлої форми, мають подвійну оболонку, щільну серцевину і бічні тільця. За морфологією вони ідентичні збудникам віспи (Burdin M.L., 1959; Radostits O.M. et al., 2007).

Вірус репродукується в 5–7-добових курячих ембріонах за температури 33,5–35 °С. На хоріоналантаоїсній оболонці він спричинює віспоподібні ураження: дрібні каламутні фокуси навколо білого центру, що піднімається. Цей вірус добре культивується в культурах клітин нирки і тестикул телят і ягняти, ембріона вівці. Цитопатичні зміни розвиваються повільно (не раніше 14 діб), однак після адаптації вже через 24 год з'являються веретеноподібні клітини, які пізніше округляються; утворюються внутрішньоцитоплазматичні тільця-включення, подібні до включень, властивих вірусу віспи овець, але синцитій не утворюється. В організмі інфікованих тварин утворюються вірусонейтралізуючі, комплементозв'язувальні і преципітувальні антитіла (Alexander R.A. et al., 1957; van Rooyen P.J. et al., 1969).

У разі експериментального зараження великої рогатої худоби цим вірусом після 2–7-добового інкубаційного періоду з'являються гарячка, хворобливе набрякання місця ін'єкції і регіонарних лімфовузлів. У шкірі виникають глибокі некротичні процеси із значною інфільтрацією тканин моноцитами і гістіоцитами, інтрацитоплазматичними клітинами, що містять тільця-включення.

У кролів після внутрішньошкірної ін'єкції вірусу розвивається генералізований процес.

Вірус зберігається життєздатним в уражених частинах шкіри не менше 33 діб, в слині – до 11 діб, в крові, сечі, молоці, спермі, виді-

леннях з носової порожнини та очей, слизових оболонках та внутрішніх органах інфікованих тварин – до 4 діб. Холод консервує вірус: за 4 °С він зберігається до 6 міс., добре переносить триразове заморожування і відтавання. За температури навколишнього середовища збудник залишається життєздатним в ураженій шкірі висушеній просто неба до 18 діб. Прогрівання за 37°С впродовж 5 діб у рідині з рН 6,6–8,6 не знижує його вірулентності. За температури 55 °С вірус інактивується впродовж 2 годин, за 60 °С впродовж 30 хвилин.

Збудник чутливий до 20 % розчину ефіру, хлороформу, 1 % формаліну, 2 % фенолу, 2–3 % гіпохлориту натрію, а також дезінфектантів на основі четвертинних амонієвих сполук (Weiss, 1968; Plowright and Ferris, 1959). Вірус чутливий до сонячного світла й детергентів, які містять ліпідні розчинники, але в забруднених приміщеннях для тварин, може зберігатися впродовж декількох місяців (OIE, 2014).

Епізоотологічні відомості. Нодулярний дерматит реєструють у великої рогатої худоби, буйволів і зебу. Наявні переконливі докази зараження азійського (індійського, водяного) буйвола. Є повідомлення про захворювання овець. Окремі дослідники зазначають, є штами які можуть розмножуватись в організмі овець і кіз. Тварини інших видів і людина за природних умов до збудника цього захворювання не сприйнятливі. Кози, жирафи, імпали і газелі Гранта високочутливі до експериментального зараження. Антитіла до вірусу виявлено в окремих видів диких тварин – антилопи-стрибуна, блакитної гну, кантрі, жирафів, імпал, великої куду (Young E. et al., 1970; Ali B.H., Obeid H.M., 1977; Davies F.G., 1982, 1991; Barnard B.J.H., 1997; Le Goff C. et al., 2009; Lamien C.M. et al., 2011; El-Nahas E.M. et al., 2011; Fagbo S. et al., 2014).

Тяжкі генералізовані форми інфекції та значна смертність спостерігаються за природних спалахів. Інші спалахи пов'язані з доволі типовими клінічними ознаками, однак без смертельних наслідків. Загалом більш серйозні за наслідками спалахи спостерігаються у разі первинного виникнення захворювання в регіоні. З часом гострота спалахів зменшується внаслідок розвитку імунітету в більшості тварин стада (Radostits et al., 2007). Показники захворюваності, смертності й летальності залежать від багатьох факторів, включно з імунним статусом і наявністю векторів (Thomas and Mare, 1945; Turrugainen and Oura, 2012). Рівні захворюваності можуть коливатись у межах від 1–2% до 80–90% (Davies F.G., 1991). Дослідники зазначали, що захворюваність становила 80% в первинних вогни-

щах, і близько 20 % в ензоотичних із цього захворювання регіонах. Наприклад, показники захворюваності 31 % і 10 % були зареєстровані під час деяких спалахів в Єгипті й Ізраїлі в 1994 році відповідно. Набагато нижчий рівень захворюваності спостерігали в Кенії (Radostits et al., 2007). В спеціальній літературі також повідомлялось що смертність зазвичай становила 10–40 %, водночас її реєстрували також у межах 1–5 % (Davies F.G., 1991). Інші автори вказували, що за природних спалахів захворюваність і смертність становили 3–85 % і 1–3 % відповідно (Thomas and Mare, 1945; Coetzer J.A.W., 2004). Під час спалахів в Йорданії загальна захворюваність і смертність становили відповідно 26 і 1,9 % (Abutarbush S.M. et al., 2015). Коефіцієнт летальності під час спалаху захворювання в Йорданії становив 7,5 %, в Єгипті – 1,8 % (Salib and Osman, 2011).

Встановлено, що здебільшого уражуються (від 50 до 100 %) і тяжче хворіють (летальність до 10 %) тварини європейських порід великої рогатої худоби, корови в період лактації, виснажені особини і молодняк. Легше хворіють тварини місцевих порід (аборигенні). Загибель серед них зазвичай незначна (1–4 %). Якщо відсутні ускладнення, хворі тварини видужують впродовж 30 діб.

Джерело збудника – хворі, а також перехворілі та латентно інфіковані тварини-вірусоносії (персистування вірусу). У зовнішнє середовище вірус потрапляє зі шматочками ураженої шкіри, що відпадають, із секретами (спермою, слиною) і кров'ю, які містять збудник. В ущільнених шкірних вузлах вірус виявляють впродовж 120 діб після їх утворення. Виділення вірусу із спермою продовжується до 60 діб після клінічного одужання бугая.

Прямий контакт тварин вважається відносно неефективним шляхом передачі, однак можливим. Уражені тварини виділяють вірус із слиною, виділеннями з очей та носа, сечею, молоком, спермою. Тварини можуть інфікуватись через контаміновані корми, воду, через предмети, що облизують, реманент, через голки, які використовуються під час щеплень. Як зазначено вище, струпи, які можуть містити вірус у високих титрах, виділяються (відпадають) в зовнішнє середовище інфікованими тваринами з ураженої вузликами шкіри. У зовнішнє середовище вірус потрапляє зі шматочками ураженої шкіри та вірусомісною спермою, слиною, кров'ю. Зі спермою вірус виділяється впродовж 60 діб після клінічного одужання бугаїв-плідників (Davies, 1991; Hunter and Wallace, 2001; Annandale et al., 2014).

Вірус заразного вузликового дерматиту розповсюджується на нові території з тваринами носіями збудника, а також через колючих

векторів (останні на значні відстані можуть переноситись вітром) (Yeruham I. et al., 1995).

Вважають, що більшість випадків передачі вірусу заразного вузликowego дерматиту відбувається через членистоногого вектора. Історично, вірус цього захворювання був виділений із *Stomoxys calcitrans* і *Musca confisicata* і може передаватися експериментально через *S. calcitrans*. Також підтверджено можливість передачі збудника через інші вектори, включно з *Culicoides*, *Glossina* і *Musca spp.* Саме завдяки комахам епізоотичні спалахи цього захворювання в Африці збігалися із сезонами дощів. Хвороба значно поширювалася в річкових басейнах і районах, які зумовлюють розмноження комах. Однак недавнє дослідження показало, що хоча в окремих колючих комах й було виділено вірус, можливість його передачі сприйнятливим тваринам в експериментах не була доведена (*Anopheles stephensi*, *Culex quinquefasciatus*, *Culicoides nebeculosis*) (Chihota S.M. et al., 2003). В одному з досліджень доведено трансстадійну й трансваріальну передачу цього вірусу кліщами *Rhipicephalus (Boophilus) decoloratus* та механічну передачу *Rhipicephalus appendiculatus* і *Amblyomma hebraeum* (Turpurainen et al., 2011; Lubinga J.C. et al., 2015).

На стаціонарно неблагополучних територіях хворобу реєструють переважно в низинній місцевості, за вологої й теплої погоди. Спалахи захворювання мають виражений сезонний прояв. На літній період (грудень – лютий у Південній Африці) припадає 47% річних спалахів, на березень-травень – 30, червень – серпень – 10 і на вересень – листопад – 13 %. У Замбії (100 км північніше) пік захворюваності припадає на березень. Чинниками екологічного ризику є водні шляхи, а значні епізоотичні спалахи часто співпадають із високими рівнями опадів і значними рівнями активності комах влітку й на початку осені (Глушков А.А., 1990; Hunter and Wallace, 2001).

Вважають, що збудник передається здебільшого трансмісивним шляхом за допомогою комарів, москітів, гедзів і мух-жигалок, що є векторами цього захворювання. Висока концентрація хворих тварин припадає на ті місцевості, де реєструють значну щільність комах. Відмічали, що вірус можуть поширювати також птахи, зокрема чаплі. Можлива передача вірусу за безпосереднього контакту хворих і здорових тварин, статевим шляхом, у телят – через молоко. Велику рогату худобу і зебу вдається заразити експериментально парентеральним введенням слини, крові, матеріалом зі шкірних горбиків, селезінки та лімфатичних вузлів хворих тварин. У спеціальній літе-

ратурі є повідомлення про можливість персистування цього вірусу в організмі овець, що дає підстави вважати цих тварин резервуаром збудника інфекції.

Сезонність ЗВД чітко проявилась в Туреччині, Ізраїлі й на Балканах (Sevik M. et al., 2016; Kahana-Sutin E. et al., 2017; Mercier A. et al., 2017). Така сезонність пояснювалась збільшенням кількості *Stomoxys calcitrans* (Kahana-Sutin E. et al., 2017; Gubbins S. et al., 2018).

Дослідники вказували на більш високу сприйнятливість до захворювання худоби, яку імпортують з Європи, порівняно із аборигенними породами тварин (Davies, 1991). Наприклад, зебуподібна худоба виявилась значно менш чутливою. Ефіопські дослідники (Gari G. et al., 2011) вказували, що кумулятивна захворюваність і летальність на заразний вузликовий дерматит у голштинофризської породи й її кросів становила відповідно 33,93 % і 7,43 %, а в зебуподібної худоби – 13,41 % і 1,25 %.

Заразний вузликовий дерматит – висококонтагіозна хвороба. У свіжих вогнищах вона проявляється у вигляді епізоотичних спалахів, виникає раптово одночасно в декількох стадах, що знаходяться на відстані багатьох десятків і сотень кілометрів один від одного. У деяких країнах Африки хвороба набула стаціонарного прояву (її ареал – зони паркових саван і лісів), тому часто її виявляють у формі незначних спалахів і спорадичних випадків.

Поширення заразного вузликового дерматиту відбувається стрибкоподібно на відстані до 50–100 км через переносників, безконтрольне переміщення тварин, контаміновані корми, предмети догляду, транспортні засоби тощо.

Фахівці ANAW повідомили, що під час спалахів *LSD*, лише приблизно у 50 % інфікованих тварин розвиваються генералізовані ураження шкіри, тобто на вигляд здорові тварини можуть бути вірусноносіями й виділяти вірус у зовнішнє середовище. Африканські дикі види жуйних можуть мати певне значення в епідеміології цього захворювання. Інформація про чутливість до цього вірусу деяких видів може бути недостовірною через неможливість диференціації антитіл до збудника заразного вузликового дерматиту й антитіл до вірусів віспи овець і кіз. *LSDV* може бути виявлений в секретах тварин (наприклад, у витоках із очей і носа) впродовж 15 діб після зараження. Якщо відсутнє пряме сонячне світло збудник може виживати у струпах до 6 місяців, у сухих шкурах від уражених тварин – до 18 діб. Із 2012 року ЗВД почав розповсюджуватись епізоотично в

усіх країнах Близького Сходу, включно з Ізраїлем і Туреччиною (в якій він став ендемічним). Спалахи, які відбулись в Туреччині, ймовірно, спричинені вірусом, який було занесено із Сирії. Грунтовні епідеміологічні дослідження проведені в Ізраїлі, підтвердили участь колючих векторів (гематофагів) у передачі *LSDV* серед великої рогатої худоби. Однак вірус може розповсюджуватись за ситуацій коли концентрація векторів доволі незначна, що підтверджує можливість прямої й непрямой передачі (наприклад, через чинники передачі, контаміновані виділеннями від інфікованих тварин). Швидко розповсюдження ЗВД зафіксовано в деяких районах, де реєструють мінімальну кількість кліщів і колючих комах. Однак, лабораторні дослідження показують, що кліщі можуть мати певне значення в передачі, а також в стаціонарності *LSDV*. Значення різних механічних векторів для передачі *LSDV*, ймовірно, буде варіюватися в різних географічних регіонах, залежно від зовнішнього середовища, температури, вологості й кількості векторів. З урахуванням виявлених або ймовірних переміщень тварин у відповідних регіонах, переміщення живих тварин із третіх країн в басейні Середземного й Чорного морів в ЄС нині заборонено, відповідно до законодавства ЄС про здоров'я тварин щодо імпорту живих тварин із країн, які є ендемічними щодо ЗВД. Однак незаконні переміщення тварин не можуть бути визначені кількісно. Адже, наприклад, в Туреччині відбувається значна частина внутрішньодержавних переміщень живої худоби із провінцій, які постраждали від ЗВД у 2013–2014 роках. Відбувається торгівля шкурами великої рогатої худоби між ЄС і країнами, неблагополучними з ЗВД. Щоб здійснювати оцінювання ризиків імпорту, необхідна достовірна інформація, чи пройшла кожна така партія відповідний режим інактивації щодо *LSDV*. Шкури оброблені лише сушкою, можуть становити ризик проникнення цього збудника в ЄС, якщо вони імпортуються з уражених районів, хоча подальше розповсюдження цим шляхом малоімовірне. Вважають, що основними можливими шляхами потрапляння збудника ЗВД у благополучні райони є переміщення інфікованих тварин і переносників. Розповсюдження ЗВД здебільшого обмежується відстанями, на які можуть бути переміщені тварини-носії вірусу в благополучні регіони. Активний рух літаючих векторів може бути шляхом потрапляння вірусу в благополучну країну із сусідніх неблагополучних держав, особливо із заражених районів, які знаходяться близько до кордонів.

На основі моделей передачі збудника ЗВД, досліджених в Ізраїлі, було розроблено математичне моделювання розповсюдження

вірусу між фермами. Коли заходи контролю передбачають забій тварин із типовими клінічними ознаками, приблизно 90 % спалахів не переходять кордони регіонів навколо першопочаткового місця вторгнення. Однак, 10 % змодельованих епідемій були більш масштабними: вірус розповсюджується приблизно на 300–400 км від місця зараження через шість місяців після вторгнення.

Патогенез нодулярного дерматиту дещо подібний до віспи, але без стадійного утворення шкірних уражень. Під час підшкірного і внутрішньошкірного зараження у великої рогатої худоби через 4–7 діб виникає запальна продуктивна реакція, що охоплює епідерміс, дерму і розміщені нижче м'язи, а в разі генералізації процесу – і внутрішні органи. У горбиках, що утворюються, скупчується ексудат, а потім унаслідок тромбозу кровоносних судин розвивається некроз.

Вірус у крові виявляють через 3–4 доби після підвищення температури і масового утворення горбиків. Запалення лімфатичних судин і вузлів, утворення вкритих виразками ран, септичні ускладнення можуть виникати внаслідок дії збудників секундарної інфекції. Септицемія й інтоксикація організму призводять до швидкого виснаження і смерті тварин. Місцеві ураження можуть розвиватись локально, в місці зараження, без віремії та генералізації (Prozesky L., Barnard J.H., 1982; Radostits O.M. et al., 2007).

Клінічні ознаки і перебіг. Зазвичай інкубаційний період становить від декількох діб (3–5) до 5 тижнів. За експериментального зараження він становить 6–20 діб. Тривалість інкубаційного періоду залежить від сприйнятливості, фізіологічної резистентності й віку тварин, виду та вірулентності збудника, а також шляхів його проникнення в організм (Carn V.M., Kitching R.P., 1995; Coetzer J.A.W., 2004).

Перебіг захворювання здебільшого *підгострий* і *хронічний*. Промальний період короткий, непомітний, особливо за появи перших випадків захворювання в господарстві. Температура тіла у хворих тварин підвищується до 40–41,5 °С, кон'юнктива і слизові оболонки носа, рота і статевих органів у корів гіперемійовані й набряклі; з очей і носа виділяються водянисті витоки; дихання й серцебиття прискорені, лімфатичні вузли збільшені; з'являється набряклість вимені, ніг і підгруддя. Тварини відмовляються від корму і швидко худнуть, прагнуть лягти; хода стає скутою, надої зменшуються; шерсть скуйовджена, без блиску. Гарячка може бути тимчасовою або тривати до 4 місяців.

Через декілька днів (7–19) після підвищення температури на шкірі різних ділянок тіла (у ділянці шиї, грудей, черева, промежини, пахвини, ніг, морди, очей, вимені тощо) з'являються внутрішньошкірні висипання у вигляді щільних, круглих або витягнутих вузликів з пласкою поверхнею (діаметром 0,2–7,0 см, заввишки до 0,5 см). Кількість вузликів може коливатися від 1–10 до декількох сотень. Вони міцно пов'язані з основою шкіри, неболючі, легко пальпуються й помітніші у тварин з короткою шерстю та гладкою шкірою, на безшерстих або вкритих рідким волосом місцях. Набряклість вимені, підгрудка і ніг, що з'являється на початку хвороби, може розповсюджуватися на найближчі ділянки.

Вузлики на слизовій оболонці очей, носа, рота, прямої кишки, вимені й геніталій швидко покриваються виразками. Вузлики також можуть виникати в роті, підшкірному шарі і м'язах, у трахеї та шлунково-кишковому тракті, особливо в сичузі, легенях, внаслідок чого виникає первинна та вторинна пневмонія. З появою клінічних ознак, витоки з очей і носа стають слизово-гнійними, часто розвивається кератит. Іноді вузлики, що утворилися, можуть швидко і повністю розсмоктуватися. Однак, здебільшого, через декілька годин після їх появи по краях вузлів починається відшарування епідермісу, а в центрі утворюється характерна западина з некротизованою та ущільненою тканиною, оточена валом з грануляційної тканини розміром 1–3 мм. Через 7–20 днів після появи вузла тканину, що змертвіла, можна витягнути у вигляді пробки розміром 1x2 см, або вона, підсихаючи, відпадає. Порожнина (глибока виразка), що утворилася, за неускладненого процесу заживає з утворенням грануляційної тканини і заростає шерстю менш інтенсивного кольору. В разі ускладнення процесу секундарною бактеріальною інфекцією, а також за нападів личинок мух перебіг захворювання утруднений, виразки, що утворилися, довго не заживають.

Тільна велика рогата худоба може абортувати, абортвані плоди можуть бути вкриті вузликами. Бугаї можуть стати постійно або тимчасово безплідними, а вірус може екскретуватися зі спермою впродовж тривалого часу. Відновлення після перенесеного захворювання відбувається повільно. Перехворілі тварини здебільшого виснажені, іноді виявляють ознаки пневмонії, маститу. Некротичні пробки в шкірі можуть приваблювати мух для нападу. Такі некротичні ураження можуть розкриватися й залишають глибокі діри в шкірі.

Вузли, що не секвеструють, ущільнюються і в такому стані залишаються на тривалий час, іноді на роки. У тварин, що одужують,

набряки і вузли зникають, шерсть на уражених ділянках тіла випадає; шкіра тріскається і відпадає клаптями (*Lumpy Skin*), поступово замінюючись новою.

У лактуючих корів часто уражується вим'я. Окрім набрякlostі, на його шкірі з'являються вузли. Молоко густе, з рожевим відтінком, здоюється краплями, а в разі нагрівання застигає на гель. Тільні тварини можуть абортувати. У корів через 4–6 міс. після розтелення затримується тічка. Бугаї впродовж цього ж терміну можуть бути безплідними (статева стерильність). У буйволів часто уражується мошонка.

Для нодулярного дерматиту характерне ураження лімфатичних вузлів. Поверхневі лімфовузли (особливо передлопаткові і колінної складки) збільшені, мають вигляд пухлинних утворень, іноді абсцедують. Інколи вузлики з'являються на носовому дзеркальці, у носових ходах, на слизовій оболонці носа і щік. Через ускладнення хвороби збудниками секундарних інфекцій спостерігають сильні ураження слизових оболонок органів дихання (трахеїт, аспіраційна пневмонія) і шлунково-кишкового тракту з утворенням на них пласких, округлих ерозій та сірувато-жовтих некротичних бляшок з подальшим нагноєнням і утворенням виразок; з ротової порожнини хворих тварин виділяється густа, тягуча слина, з носової – гнійний слиз із смердючим запахом. Виразки і набрякання слизових дихальних шляхів призводять до утруднення дихання, атрезії трахеї, а в деяких випадках – до смерті від задухи.

В разі підсихання слизових витоків навколо очей утворюються кірочки. На повіках з'являються ерозії і виразки; рогівка мутніє, настає часткова або повна втрата зору. За ускладнення збудниками секундарних інфекцій уражуються суглоби, легені та інші органи.

Згодом, із розвитком хвороби, вузлики некротизуються, що призводить до формування глибоких струпів; такі ураження називають фіксованими. Вторинна бактеріальна інфекція може ускладнювати одужання. Внаслідок генералізації процесу, що супроводжується набряками, у тварин спостерігають кульгавість та небажання рухатись. Кульгавість може також виникнути внаслідок запалення сухожилків, оболонки сухожилків (тендосиновітів), суглобів (синовітів), і м'якушевого хряща (ламініти). Можуть утворюватися тяжкі набряки грудини й ніг. Вторинна бактеріальна інфекція, що розвивається в оболонці сухожилків і суглобів, може призвести до постійної кульгавості. Поверхневі лімфатичні вузли (нижньощелепні, привушні, передлопаткові і передстегнові) або тканина близько них, значно

набрякають внаслідок порушення дренажної функції судинної системи (Radostits O.M. et al., 2007).

F.G. Davies (1991) описав аборти, які виникали як наслідок тривалої гарячки. Автор повідомляв про можливість внутрішньоутробного зараження наприкінці терміну тільності, за яких телята народжувалися вже ураженими нодулярним дерматитом. Тимчасове або постійне безпліддя бугаїв може виникати як наслідок гарячки або ушкодження статевих органів. Так само у корів тічка могла бути відсутня впродовж декількох місяців після переохворювання.

Хвороба триває близько 4–6 тижнів, за ускладненого перебігу – довше. Прогноз за легкого, неускладненого перебігу сприятливий. Кінцево запалення шкіри може зникати через 2–6 міс., а вузлики можуть залишатись видимими 1–2 роки (Davies F.G., 1991; Radostits O.M. et al., 2007).

Наявні повідомлення, що заразний вузликовий дерматит характеризується анемією, тромбоцитопенією, зниженням концентрації креатиніну, гіперхлоремією і гіперкаліємією. Такі зміни були описані під час запальних процесів та ускладнень, пов'язаних із анорексією і зниженням м'язової маси (Abutarbush S.M., 2015).

Патолого-анатомічні зміни. У всіх шарах шкіри, у підшкірній клітковині, нирках, печінці, легенях, мускулатурі; на слизових оболонках рота, носа, трахеї, бронхів, піхви і передшлунків виявляють характерні вузлики, які складаються із сполучної тканини, що розрослася, або сметаноподібної речовини. Лімфатичні вузли збільшені, соковиті на розрізі. Підшкірна клітковина набрякла. Під вісцелярною плеврою, на раковинах носових ходів, селезінці, печінці й в рубці видно зірчасті крововиливи діаметром до 1 см. У носових ходах і сальнику знаходять ознаки застійних процесів, під капсулою нирок – вузлики діаметром 2–3 мм, у сичузі – дифузне запалення, іноді виявляють виразки дна й пілоруса, у слизовій оболонці кишечника (здебільшого тонкого) – крововиливи.

Слизові оболонки порожнини рота і носової порожнини можуть мати віспини, які генералізуються у разі тяжкого і ускладненого перебігу. Віспини можуть виникнути в горлі, надгортаннику і трахеї. Віспини не досить добре видно в легенях. Однак ураження проявляються у вигляді ателектазу та набряку. У такому разі реєструють плеврит із розширенням медіастенальних лімфатичних вузлів. Іноді виявляють синовіт і теносиновіт із наявністю фібрину в синовіальній рідині. Віспини можуть перебувати в тестикулах і сечовому міхурі (Prozesky L., Barnard J.H., 1982; Radostits O.M. et al., 2007).

Діагностика. Діагноз на заразний вузликовий дерматит ставлять на підставі епізоотологічних, клінічних, патолого-анатомічних, а остаточно – лабораторних досліджень, які включають гістологічне дослідження, виділення та індикацію вірусу з подальшою ідентифікацією його типів в РН, РІФ, ІФА; електронну мікроскопію, ПЛР і біопробу на сприйнятливих тваринах (Radostits O.M. et al., 2007).

Для вірусологічного дослідження в лабораторію ветеринарної медицини направляють матеріал не менше як від 3-х тварин. Тканини для ізоляції вірусів та виявлення антигену мають бути зібрані методом біопсії або посмертно зі шкірних вузликів, уражених лімфатичних вузлів. Матеріал для дослідження направляють у термосі з льодом. Для серологічних досліджень направляють матеріал на початку хвороби і через 2–3 тижні (парні сироватки).

Виділення вірусу зі шкірних горбиків, поверхневих лімфатичних вузлів, сперми, слини і крові вдається в разі зараження моношару культур клітин нирок телят, ембріонів овець, тестикулів статевонезрілих бичків і баранчиків й епітелію нирок вівці в модифікації. Розмноження вірусу характеризується цитопатичною дією (ЦПД). Специфічність дії вірусу, який виявляють в культурах клітин, можна підтвердити біопробою на телятах, коровах, козах, вівцях, кролях, морських свинках і новонароджених мишенятах, різною мірою сприйнятливих до того або іншого типу вірусу. Матеріал тваринам можна вводити внутрішньовенно, внутрішньошкірно або підшкірно. У заражених кіз на 5–8-у добу після введення вірусу в скарифіковану шкіру утворюється потовщення та струп, які через 7–11 діб відпадають. У овець реакція характеризується розвитком некротичних процесів. У кроля через 4–6 діб з'являється чітко виражена місцева запальна реакція, а потім утворюється струп. У морської свинки з'являється набряк шкіри, центральна частина ураженої ділянки чорніє й некротизується. Новонародженим мишенятам вірус вводять інтрацеребрально. Мишенята здебільшого гинуть через 36–48 год. У головному мозку останніх виявляють застійні явища, на слизових – гіперкератоз, у щитоподібному шарі – дегенеративні зміни, в деяких клітинах – еозинофільні цитоплазматичні включення. Характерним вважається наявність багатоядерних гігантських клітин, подібних до клітин, які виявляються в заражених цим вірусом культурах клітин і у великої рогатої худоби.

Слід зазначити, що антиген для індикації вірусу в МФА чи ІФА має бути зібраний до появи вірусонейтралізуючих антитіл (впродовж першого тижня після появи клінічних ознак). Генوم вірусу

можна також виявити полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) (Orlova E.S. et al., 2006; Tuppurainen E.S. et al. 2005, 2011; Zheng M. et al. 2007; Tuppurainen E.S., Oura C.A., 2012).

Антитіла до вірусу можна виявити в РН, РДП, МФА, ІФА. Виділення вірусу з біологічного матеріалу може бути успішним через 1–12 діб після появи віремії. ПЛР дає змогу виявляти елементи вірусу на 4–11 добу. Цей метод дозволяв виявляти вірусну ДНК до 92-ї доби після інфікування тварини. Вірус також виявляли під час біопсії шкірних уражень впродовж 39 діб після зараження (Tuppurainen E.S. et al., 2005).

Для гістологічного дослідження вузли з уражених ділянок шкіри направляють у лабораторію ветеринарної медицини в 10 % формаліні, а для виділення вірусу – в забуференому 50 % розчині гліцерину. Діагностичне значення має гістологічне дослідження – виявлення в цитоплазмі гістіоцитів, епітеліальних і м'язових клітин тілець-включень розміром 2–10 мкм (тілець-включення виявляють також із культуральних суспензій), округлої або овальної форми, які зафарбовуються еозином у пурпурово-червоний колір, однак за тривалого процесу мають тенденцію сприймати основні фарбники.

Додатково може бути проведене гістологічне дослідження вузликів, шкірних уражень та лімфатичних вузлів. У верхніх шарах сосочкового шару шкіри видно значний некроз епідермісу, ядра клітин у стані пікнозу та зруйновані клітини крові. По краях ділянок некрозу спостерігаємо потовщення й гіперкератоз, набряклість та інфільтрати з фібробластів, гістіоцитів і лімфоцитів. У периваскулярних інфільтратах лімфатичних вузлів виявляють плазматичні клітини, лімфоцити та еозинофіли, в разі некрозу – нейтрофіли.

Діагноз у неблагополучних господарствах згідно з положеннями “Інструкції щодо профілактики та захисту із заразним вузликовим дерматитом великої рогатої худоби” (2017) вважається встановленим за наявності: 1) клінічних ознак захворювання; 2) патолого-анатомічних змін, характерних для ЗВД; 3) виявлення вірусу заразного вузликового дерматиту (зокрема антигену або нуклеїнової кислоти) або антитіл до цього вірусу за результатами лабораторних досліджень. Підтвердження діагнозу здійснюють в уповноважених компетентним органом лабораторіях.

Диференційна діагностика. Нодулярний дерматит необхідно диференціювати від *дерматофільозу* (під час пофарбування за Грамом виявляють грампозитивно забарвленого збудника, у великій рогатої худоби за хронічного перебігу відмічають “слоновість” на

задніх кінцівках). Крім того, за дерматофіліозу не утворюються виразки. За *стрептотрихозу* ураження здебільшого поверхневі, часто вологі, у вигляді кірок, виявляють струпи або відкладання кератинізованого матеріалу діаметром до 2 см. Ураження можуть розміщуватись симетрично, їх виявляють на шкірі шиї, ділянці хребта, пахвини і промежини. За *демодекозу* (шкіра потовщена, жорстка, вузлики опуклі з гнійним вмістом, під час мікроскопії виявляють кліщів). *Онхоцеркоз* виключають гелмінтоовоскопією. За *ефемерної гарячки* виявляють ригідність і дрижання м'язів, кульгавість на одну або кілька кінцівок, явища міалгії, що переходять із одної кінцівки на іншу і навіть на м'язи спини й шиї, наявність набряків та підшкірних емфізем. Кінцево проводять вірусологічне дослідження. *Ящур* є надзвичайно контагіозним захворюванням, враховують локалізацію уражень, ставлять РЗК, РН, ІФА, проводять біологічну пробу на морських свинках, заражаючи останніх у плантарну поверхню лапок. Виключають шкірну форму *туберкульозу*, яка характеризується появою підшкірних вузликів за ходом лімфатичних судин. Поверхневі лімфатичні вузли не збільшені, гарячка відсутня. Диференціювати нодулярний дерматит від туберкульозу шкіри можна також і гістологічним методом. Шматочки ураженої шкіри фіксують у 10 % розчині формаліну, зрізи фарбують трихромгематоксилінеозином. Гістологічна картина за нодулярного дерматиту подібна як за туберкульозу шкіри, але має характерні особливості. За нодулярного дерматиту утворюються вузлики (гранульоми) у підшкірній сполучній тканині близько основи волосяних фолікулів у діаметрі від 1–2 мм до 3–4 см. Згодом розвивається специфічна гранульома з некрозом у центрі, оточена зоною епітеліоїдних і гігантських клітин, периферійною зоною, багатою на лімфоїдні та гістіоцитарні клітини, й зоною сполучної тканини. На відміну від туберкульозу шкіри за нодулярного дерматиту спостерігають виражену демаркаційну лінію з новоутворених судин, які тягнуться до зони епітеліоїдних клітин і навіть до центру зони некрозу. Судинна реакція з вираженою гіпертрофією судинних стінок і периваскулярною інфільтрацією супроводжує грануломатозний процес. Проводять також бактеріологічне дослідження, яке включає: посів матеріалу на середовища Левенштейна-Іенсена, Гейдельберга, Фінн-2; бактеріоскопію з пофарбуванням за Цілем-Нільсенем. За *вісти* враховують стадійність формування уражень, високу контагіозність, ураження завжди поверхневі і здебільшого локалізуються на сосках та вимені, виявляють специфічні тільця-включення і проводять повне вірусологічне до-

слідження. Гіподерматоз і різні вакцинальні ускладнення виключають за анамнестичними показниками (Глушков А.А., 1990; Radostits O.M. et al., 2007). Диференціювати також потрібно *герпесвірусні захворювання*, спричинені вірусом 2 типу (*BHV-2*) (маміліт ВРХ). За цих захворювань виникають більш поверхневі ураження шкіри що мають більш короткий перебіг. Захворювання більш легке за перебігом, ніж ЗВД. Крім того, характерними є гістопатологічні відмінності внутрішньодермних тілець-включень під час інфекції *BHV-2*, на відміну від внутрішньоцитоплазматичних включень під час ЗВД. Нині ЗВД може бути підтверджено молекулярними методами діагностики, а виявлення *BHV-2* в негативно пофарбованих зразках під час біопсії із застосуванням електронної мікроскопії або виділення вірусу можливе лише приблизно через один тиждень після розвитку шкірних уражень. В окремих випадках із ідентичними з ЗВД клінічними ознаками може перебігати *вірусна діарея великої рогатої худоби* і *злякiswa катаральна гарячка великої рогатої худоби*. Обидві інфекції доволі швидко диференціюються молекулярними методами діагностики (Barnard V. et al., 1994).

За *дерматомікозів* шкірні ураження сіруваті, підняті, бляшкоподібні, часто сверблять. Збудник виявляють, використовуючи лампу Вуда або середовище для швидкої ідентифікації дерматофітів *DTM*. За *гіподерматозу* у великої рогатої худоби паразитичні личинки цього паразита мають схильність до міграції на дорсальну шкіру спини, утворюючи вузлики з невеликими центральними отворами, через які личинки висовують тіла, що призводить до значних уражень шкіри. За *фотосенсибілізації* утворюються сухі, багаточарові, запалені ділянки, що обмежуються непігментованими частинками шкіри.

Папульозний стоматит великої рогатої худоби характеризується утворенням віспоподібних ушкоджень на шкірі морди, порожнини рота і стравоходу. За *парапоксвірусної інфекції* ураження виявляють лише на вимені й сосках. Не реєструють генералізованих форм перебігу цього захворювання. Після *укусів комах* виникає місцеве запалення, набряк і свербіж. Комахи іноді кусають слизові оболонки. Реакцію гіперчутливості сповільненого типу, так звану "*кропив'янку*" можна сплутати з нодулярним дерматитом. Таке ураження повністю зникає через 3–5 діб. Подібна ситуація описана в спеціальній літературі, коли виникала алергічна реакція після вакцинації тварин від ящуру. За *глобідіозу* (бесноітіоз) виявляють товстостінні кісти в шкірі, що утворюють паразити з роду *Besnoitia*, які переда-

ються механічно мухами під час укусу. Гістологічним дослідженням виявляють паразитів (Radostits O.M. et al., 2007).

Нині на основі молекулярних методів досліджень розроблений метод, який дає змогу диференціювати заразний вузликовий дерматит від віспи овець та кіз, віспи та псевдовіспи великої рогатої худоби, папульозного стоматиту (Gelaye E. et al., 2017).

Живі гомологічні вакцини від ЗВД зумовлюють незначні ускладнення, після введення тваринам. Виникають локальні реакції на місці введення препарату, нетривала гарячка, іноді загальна реакція організму, нетривале зниження продукції молока. У незначній частині тварин відбувається вакцинна генералізація вірусу. Однак на відміну від вірулентного вірусу вакцинний не спричинює утворення глибоких виразок і струпів, провокує лише поверхневі ураження, які проходять через 2–3 тижні. Диференціювати вірулентний штам від вакцинного із використанням молекулярних тестів не вдається (Menasherov S. et al., 2014, 2016), в цьому разі альтернативою є лише секвенування геному (Gelaye E. et al., 2015).

Лікування. Специфічні засоби лікування відсутні. Проводять симптоматичне лікування. Покращують умови утримання тварин і забезпечують їх повноцінними вітамінізованими кормами. Для профілактики тяжких бактеріальних секундарних інфекцій вводять антибіотики і сульфаніламідні препарати, а також захищають хворих тварин від нападу комах.

Лікування спрямоване, передусім, на запобігання ускладнення перебігу секундарною мікрофлорою (Abutarbush S.M., 2014).

Імунітет і специфічна профілактика. Перехворілі тварини набувають імунітету до повторного зараження в результаті появи в крові вірусонейтралізуючих антитіл. Однак тривалість і напруженість постінфекційного імунітету значно варіює, і в спеціальній літературі описано повторні випадки захворювання тварин через 9 міс. після клінічного одужання. Перехресний напружений імунітет між відомими нині типами вірусу нодулярного дерматиту не проявляється.

В ендемічних регіонах вакцинація є єдиним ефективним методом контролю захворювання (Hunter and Wallace, 2001; Radostits O.M. et al., 2007). Віруси, члени роду *Capripoxvirus*, забезпечують перехресний захист у тварин після щеплення. Тому для специфічної профілактики заразного вузликового дерматиту можуть бути використані живі атенуйовані вакцини від віспи овець і кіз, і атенуйовані вакцини із *LSDV* (Kitching R.P., 1983). Наприклад, як вакцинні засто-

совують атенуйовані кенійські віруси віспи овець і кіз (*KSGPV*) штами *O-240* і *O-180*, югославський штам віспи *RM65 (SPP)*, румунський штам *SPP*, штами вірусу козиної віспи (*GTP*) (Kitching R.P. et al., 1987; Kitching R.P., 2003; Turpurainen and Oura, 2012). Дослідники зазначають, що вакцина зі штаму віспи кіз *Gorgan* не поступалась за імуногенними властивостями гомологічним вакцинам від ЗВД (Gari G. et al., 2015).

В одному із досліджень в Йорданії (101 ферма) порівнювались показники захворюваності, смертності й летальності серед поголів'я великої рогатої худоби з вакцинованих і невакцинованих ферм. Автор встановив, що захворюваність на фермах серед нещепленого поголів'я становила 42,6 %, коефіцієнт смертності 10,2 %, коефіцієнт летальності 23,9 %, серед щепленого поголів'я ці показники склали відповідно 4,7, 1 і 22,9 % (Abutarbush S.M. et al., 2016). Brenner J. et al. (2009) вказував, що після щеплення вакциною зі штаму *RM65* й подальшого спалаху хвороби в цих господарствах клінічні ознаки заразного вузликового дерматиту було зареєстровано у 11,1 % великої рогатої худоби. У господарствах, де худобу не вакцинували, захворюваність була у 5 разів вищою ніж серед вакцинованої худоби. Водночас Ayelet G. et al. (2013) показав, що застосування вакцини із кенійських штамів віспи від заразного вузликового дерматиту майже не показало позитивного ефекту. Автори констатували після виникнення заразного вузликового дерматиту захворювання в клінічній формі у 22,9 % тварин, із них 2,31 % загинули. Неповний захист великої рогатої худоби щепленої живими атенуйованими штамами *KSGP O-240* від заразного вузликового дерматиту було зареєстровано під час спалаху захворювання в Єгипті в 2006 році (Marshall M., 2006). Введення вакцини зі штаму *Neethling* ПАР *Onderstepoort* спричинює значну реактогенність (місцева реакція) в місці ін'єкції (Weiss K.E., 1968).

Нині доступні на ринку вакцини від *LSD* – *Onderstepoort Biological Products*, Південна Африка (штам *LSDV Neethling*); *Lumpyvax – Merck, Intervet, SA* (атенуйований польовий штам *LSDV*); *Herbivac LS – Deltamune*, Південна Африка (штам *LSDV Neethling*); Югославська *SPPV PM-65 (Jovac/Jordan і Abic/Israel)* (10-кратна доза овечої вакцини); штам *Bakirköy SPPV* (Туреччина, 3–4 дози овечої вакцини); румунський штам *SPPV*. Штами *KSGP O-240* і *O-180* також використовували для профілактики *LSDV* (Tulman E.R. et al., 2002; Le Goff C. et al., 2009; Davies F.G., 1976; Davies F.G., Otema C., 1978).

Найявна значна кількість досліджень, які вказують на високу реактогенність вакцин після їх застосування на тваринах. Abutarbush S.M. et al. (2015) вказують, що принаймні фахівці із 56 господарств (із 63 вакцинованих) повідомили про реактогенність в місці введення вакцини. В окремих тварин навіть була реакція на вакцину, подібна на клінічний прояв заразного вузликового дерматиту. Крім того, в окремих тварин спостерігали гарячку, зниження споживання корму, зниження надоїв, шкірні вузлики (від декількох міліметрів до 2 см в діаметрі), які спостерігали на голові, шиї, тулубі, промежині, вимені і сосках. Ураження зазвичай були поверхневими. В поодиноких випадках навіть були зареєстровані аборти і припухання лімфовузлів. Процент уражених тварин варіював у межах 0,3–25%. Дослідники, порівнюючи ефективність застосування вакцини в стаді після спалаху, дійшли висновку, що вона загалом виправдана. Водночас Radostits O.M. et al. (2007) вказують, що в разі спалаху захворювання вакцинація має обмежену ефективність, а порушення правил асептики й антисептики, погана дезінфекція голки після кожної тварини зумовлюватиме розповсюдженню захворювання.

Група фахівців АНАВ дійшла до висновку, що вакцина від овечої віспи *RM-65* в рекомендованій дозі для овець має обмежену ефективність в захисті тварин від ЗВД. Є польові свідчення того, що 10-кратна доза *RM-65* більш ефективна з погляду захисту, хоча й менш ефективна, ніж вакцинація гомологічним штамом. Вакцинація тварин вакциною з гомологічного штаму *Neethling* ефективна в профілактиці захворюваності, що підтверджує необхідність застосування гомологічних вакцин для захисту від капріпоксвірусних інфекцій. Водночас, дослідники повідомляють про проблеми безпеки, пов'язані з генералізованими клінічними реакціями після вакцинації гомологічними штамми. Щодо ефективності заходів контролю, то, згідно з ізраїльським досвідом, під час використання атенуйованої вакцини *RM-65* в рекомендованій дозі для овець епізоотії в обмеженому ступені контролювали через видалення із стада лише тварин з генералізованими ураженнями шкіри. Епізоотичні спалахи можна контролювати за допомогою ефективної вакцинації. Епізоотії не обмежуються, якщо не застосовують ефективну вакцинацію або видалення зі стада захворілих.

Calistri P. et al. (2019) зазначали, що в 2013–2018 рр. в Туреччині спалахи ЗВД характеризувались значною активністю. Незважаючи на кампанії з вакцинації на основі гетерологічної вакцини (препарат *SGPV*), починаючи з 2014 року спостерігали спалахи зі значним

охопленням сприйнятливою поголів'я. Останнє лише підтверджує гіпотезу про недостатній рівень захисту тварин після застосування гетерологічних вакцин, навіть коли дози препарату в 10 разів перевищували рекомендовані для овець. У 2015–2018 рр. в Європі були застосовані вакцини із гомологічних штамів *Neethling*, таких як *LSD Vaccine for Cattle (Onderstepoort Biological Products; OBP, South Africa*11), *Bovivax (MCI Sante Animale, Morocco*12), *SIS Neethling (Lumpyvax, MSD Animal Health-Intervet, South Africa* 13) (Calistri P. et al., 2019). Як зазначено вище, кампанії з вакцинації гомологічними вакцинами проводили країни Південно-Східної Європи в 2015–2019 роках. У 2018 р. Хорватія не вакцинувала поголів'я, однак Албанія, Боснія і Герцеговина, Болгарія, Греція, Косово, Чорногорія, Сербія, Північна Македонія продовжували щеплення.

Наявна низка повідомлень про побічні ефекти вакцинації (Agianniotaki E.I. et al., 2017; Bedekovic T. et al., 2017; Abutarbush S.M., Tuppurainen E.S., 2018; Katsoulos P.D. et al., 2018). Bedekovic T. et al. (2017) провели дослідження 15 корів із вісьми випадково відібраних ферм до і після вакцинації двома гомологічними вакцинами – *Lumpyvax (MSD Intervet South Africa (Pty) Ltd., Spartan, RSA, 10⁴ TCID₅₀/см³ живого атенуйованого вірусу типу SIS Neethling)* і *LSD* вакциною для великої рогатої худоби (*Onderstepoort Biological Products SOC Ltd, Onderstepoort, RSA, 10^{3.5} TCID₅₀/см³, жива атенуйована зі штаму Neethling*). Загалом у 8 тварин із 4 ферм було виявлено локальну реакцію на місці вакцинації і в 10 тварин із п'яти ферм генералізовану шкірну реакцію (вузлики). Вакцинний вірус виділяли з вузликів, крові й молока деяких корів. Автори роблять висновок, що гомологічні живі вакцини не відповідають вимогам безпеки МЕБ, оскільки вакцинний вірус може спричинювати генералізацію. Katsoulos P.D. et al. (2018) провели дослідження в одному з молочних стад серед імунізованих корів (215 голів) у Греції з комерційною гомологічною вакциною зі штаму *LSD (LSD Vaccine for Cattle, Onderstepoort Biological Products SOC Ltd., South Africa)*. Виражений набряк спостерігали в місцях введення препарату у 12 % вакцинованих тварин. Набряк з'являвся через 6 діб після щеплення, й зникав через 2–4 доби. У 9 % вакцинованих тварин (19 голів), виникали дрібні горбики (менше 0,5 см в діаметрі). Горбики виникали на 8–18 добу після щеплення у дорослих тварин, однак були відсутні в телят і телиць. Через 10 діб після появи горбики зникали.

Водночас ізраїльські дослідники вказували, що вакцина від ЗВД спричинювала лише незначні побічні ефекти на тлі доволі низької

захворюваності (0,38 %) серед тварин (Ben-Gera J. et al., 2015). У Хорватії, яка попередила виникнення захворювання завдяки заздалегідь проведеній профілактичній вакцинації, гомологічна вакцина від ЗВД спричинила побічні реакції лише у 0,09 % щеплених тварин (EFSA, 2017). Результати досліджень, отримані в ендемічних із цього захворювання країнах, вказують на те, що після повторного щеплення у великої рогатої худоби більше не проявляються побічні реакції (Turpurainen E.S.M. et al., 2018).

Досвід Хорватії із застосування вакцин від ЗВД є унікальним. Країна не допустила виникнення захворювання на своїй території. Вакцинацію було припинено в 2018 році. Однак, в разі поширення захворювання в країні й запізненого застосування вакцини, як це було в Болгарії, 21 % спалахів виникли після застосування вакцинних препаратів, через 3–21 добу після щеплень (Calistri P. et al., 2019).

Через ризик розповсюдження ЗВД від Близького Сходу до вільних від захворювання країн Азії або Європи потрібна розробка безпечних, ефективних і нереплікуючих вакцин з наступною можливістю диференціації інфікованих від вакцинованих від цього захворювання тварин (*DIVA*). Крім того, ефективність доступних нині живих вакцин для великої рогатої худоби від ЗВД слід оцінювати, використовуючи експерименти із контрольного зараження з використанням заходів повної ізоляції й біобезпеки.

Профілактика і заходи захисту. Профілактика й заходи захисту із заразним вузликовим дерматитом ґрунтуються на положеннях “Інструкції щодо профілактики та захисту від заразного вузликового дерматиту великої рогатої худоби” (2017).

Заходи під час виникнення підозри на заразний вузликовий дерматит. В разі виникнення підозри щодо зараження тварин у господарстві вірусом ЗВД власнику або утримувачу тварин слід впродовж 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 (Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території) та розпочати епізоотичне розслідування з метою підтвердження або спростування наявності захворювання, а також брати участь у відборі зразків для лабораторного дослідження.

В 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 заходів щодо: 1) заборони переміщення сприйнятливих тварин та продукції від них, обліку тварин усіх категорій сприйнятливих тварин, у тому числі загиблих. Облік, який проводять постійно. Інформація про результати обліку надається уповноваженому (офіційному) лікарю ветеринарної медицини та має бути ним перевірена; 2) надання інформації про господарські зв'язки, переміщення тварин, місця захоронення трупів; 3) збору інформації про клінічний стан ВРХ у приватній власності громадян відповідного населеного пункту, де знаходиться неблагополучне господарство, в цьому разі особливу увагу приділяють ВРХ, яка знаходиться у власності працівників господарства; 4) ізолюваного утримання тварин сприйнятливих видів, їх приплоду, генетичного матеріалу від них у відповідних місцях, враховуючи значення переносників інфекції, недопущення переміщення зазначених тварин без погодження з уповноваженим (офіційним) лікарем 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 з уповноваженим (офіційним) лікарем ветеринарної медицини, що встановлюватиме умови для запобігання будь-яким ризикам поширення захворювання; 6) призупинення: збору молока, обробки, закладення на зберігання генетичного (племінного) матеріалу (сперма, ембріони, яйцеклітини); забою сприйнятливих тварин на м'ясо; 7) встановлення на входах та виходах з будівель або місць розміщення тварин, сприйнятливих до захворювання, та загалом господарства належних засобів дезінфекції та дезінсекції; 8) заборони використання і реалізації молока у сирому вигляді, можливості вивезення молока за межі господарства лише після його термічної обробки, яка забезпечує знищення збудника; 9) допуску на територію господарства працівників лише у спецодезії, які пройшли дезінфекцію; 10) проведення лабораторно-діагностичних досліджень усіх випадків загибелі ВРХ та інших сприйнятливих тварин з урахуванням клінічних ознак та результатів епізоотичного розслідування.

Під час проведення епізоотичного розслідування визначають:

1) тривалість часу, впродовж якого захворювання могло існувати у

господарстві, перш ніж про нього повідомили або запідозрили. В цьому разі враховують інкубаційний період 6–9 діб до початку підвищення температури; 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 ЗВД, до/з господарства, в якому підозрюється захворювання; 5) наявність та розповсюдження переносників захворювання.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території визначає осіб, відповідальних за координацію заходів із ліквідації ЗВД і проведення епізоотичного розслідування.

Власник або утримувач тварин, підозрюваних у захворюванні, забезпечує дотримання заходів, передбачених Інструкцією, до закінчення епізоотичного розслідування і отримання офіційних результатів лабораторних досліджень.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території може здійснювати будь-які заходи, передбачені Інструкцією, в інших господарствах, якщо їх розташування, їх побудова або контакти із господарствами, де є підозра на захворювання, дають підстави підозрювати можливе інфікування.

Відповідні заходи, зазначені у пунктах Інструкції, не припиняють до підтвердження або спростування підозри.

Підставою для підозри щодо ЗВД 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 ЗВД клінічних ознак або патолого-анатомічних змін; позитивні результати лабораторних досліджень у однієї або декількох тварин стада, господарства, населеного пункту, в якому не проводили вакцинацію.

У разі виявлення патолого-анатомічних змін, характерних для ЗВД, 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). Після діагностування ЗВД в епізоотичному вогнищі встановлюють карантин. Рішенням місцевої ДНПК затверджують межі неблагополучного пункту, зони захисту, зони спостереження (нагляду), план заходів з недопущення розповсюдження захворювання за межі неблагополучного пункту.

ту та його ліквідації. Розміри зон захисту та нагляду залежать від епізоотичної ситуації, особливостей збудника інфекції (тропізм, варіабельність, штам, спектр патогенності, вірулентність, стійкість у навколишньому середовищі, чутливість різних видів і статеві-вікових груп), шляхів передачі збудника, сезону, особливостей території, історичних, географічних та природно-кліматичних особливостей місцевості; рівня біобезпеки господарства; наявності господарських зв'язків, транспортних шляхів, синантропних птахів тощо.

Крім заходів, передбачених положеннями цієї Інструкції, у плані заходів із ліквідації та недопущення розповсюдження захворювання передбачають: усі тварини із клінічними ознаками сприйнятливих видів 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 рішенні ДНПК місці. Ці операції необхідно виконувати у такий спосіб, щоб мінімізувати ризик розповсюдження збудника захворювання; усі тварини сприйнятливих видів, що не мають клінічних ознак в епізоотичному вогнищі, підлягають обов'язковому щепленню відповідно до рішення ДНПК. Тварини, в яких після щеплення проявляються ознаки хвороби, підлягають забою згідно з положеннями Інструкції. У разі відмови власника від щеплення тварин всі сприйнятливі тварини в епізоотичному осередку підлягають знищенню; корм для тварин, гній, сміття та інші об'єкти, що можуть бути заражені, мають бути знищені або оброблені методом, який гарантує знищення збудника; після виконання операцій, наведених у положеннях Інструкції, приміщення, що використовували для розміщення тварин, сприйнятливих до захворювання, їх околиці, транспортні засоби для перевезення, усе обладнання, що може бути зараженим, мають бути очищені та продезінфіковані.

Захоронення туш, їх частин, решток тварин має бути достатньо глибоким, щоб унеможливити доступ тварин до туш, їх частин, решток і не заразити горизонт ґрунтових вод.

Поновлення поголів'я у господарстві здійснюють 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.

В цьому разі уповноважений (офіційний) лікар ветеринарної медицини здійснює нагляд за тим, щоб: 1) використовували зареєстровані в Україні засоби дезінфекції та дезінсекції, які гарантовано діють на збудника і переносників захворювання, згідно з інструкціями щодо їх застосування; 2) заходи з очищення, дезінфекції та дезінсекції проводили під офіційним контролем відповідно до вимог чинного законодавства та у спосіб, що обмежує ризик поширення захворювання; 3) після закінчення заходів, зазначених положеннях, переконатися, що вони були виконані належним чином і що минуло не менше 28 днів з моменту загибелі чи забою останньої хворої тварини або щеплення.

М'ясо, інші продукти забою, отримані від тварин, підозрюваних у захворюванні ЗВД, але забитих до встановлення підозри, направляють на промпереробку або проварювання з урахуванням стійкості збудника відповідно до розділів 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 з 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 проводять заходи з дезінфекції, дезінсекції та дератизації усіх місць, де знаходились забиті тварини.

У випадку, коли господарство складається з двох або більше окремих виробничих одиниць, рішення щодо поводження та застосування обмежувальних заходів до них приймає ДНПК.

Тварин, що були піддані щепленню від ЗВД та внесені до реєстру щеплених тварин, забороняється переміщувати, крім випадків переміщення до забійного пункту з метою негайного забою.

Заходи в зоні захисту. Після підтвердження діагнозу рішенням місцевої ДНПК навколо зараженого господарства з урахуванням ландшафтно-географічних та природно-кліматичних умов створюють захисну зону із мінімальним радіусом у три кілометри. Межі таких зон визначаються з урахуванням епізоотичної ситуації, особливостей збудника інфекції (тропізм, варіабельність, штам, спектр патогенності, вірулентність, стійкість в навколишньому середовищі, чутливість різних видів і статеві-вікових груп), шляхів передачі збудника, сезону, 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 розташовують на території більш ніж одного адміністративного району, територіальні органи компетентного органу відповідних районів співпрацюють у визначенні зон, та затверджують рішенням обласної ДНПК.

Місцевою ДНПК може бути прийнято рішення змінити (зменшити або збільшити) межі захисної зони і зони нагляду, тривалість обмежувальних заходів, враховуючи: географічне розташування та екологічні чинники; наявність, розповсюдження та тип переносників; результати епізоотичних розслідувань; результати лабораторних досліджень; результати моніторингу; контрольні заходи, що застосовують.

У цьому разі територіальні органи компетентного органу забезпечують застосування у зоні захисту таких заходів: 1) ідентифікація і реєстрація усіх господарств у зоні, в яких є тварини сприйнятливих видів; 2) перевірка клінічного стану тварин сприйнятливих видів в усіх господарствах незалежно від форми власності, включаючи у разі необхідності відбір зразків для лабораторного дослідження; 3) заборона переміщення та перевезення тварин сприйнятливих видів дорогами загальнодержавного та/або місцевого значення, за винятком службових доріг господарств. Однак 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, в якому їх утримують, крім випадків транспортування під офіційним наглядом безпосередньо до бойні, розташованої у цій зоні, для екстреного забою або у разі відсутності бойні під ветеринарним наглядом – до бойні у зоні нагляду, визначеної компетентним органом.

Заходи, вжиті у зоні захисту, тривають не менше 28 днів після знищення усіх клінічно хворих тварин в епізоотичному вогнищі або з дати останньої вакцинації відповідно до розділів Інструкції та проведення операцій з очищення та дезінфекції. Однак якщо захворювання поширилося, Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території продовжує тривалість заходів і у разі необхідності запроваджує введення індикаторних тварин. Територіальні органи невідкладно інформують компетентний орган про вжиті заходи. У цій зоні проводяться лабораторно-діагностичні дослідження усіх загиблих тварин сприйнятливих видів з урахуванням

клінічних ознак, результатів епізоотологічних даних; організовують заходи захисту від комах-переносників.

Забороняється проведення виставок, ярмарків, аукціонів тощо із залученням живих тварин, сприйнятливих до збудника ЗВД.

За рішенням компетентного органу, підтвердженим рішенням ДНПК, можуть проводити вакцинацію ВРХ з метою захисту конкретної породи.

Поводження з вакцинованою ВРХ здійснюють відповідно до положень Інструкції.

Продукти забою, отримані від щеплених тварин в перші 28 діб після щеплення, піддають промисловій переробці, шкури знищують.

У випадку проведення вакцинації слід дотримуватись таких правил: 1) вакцинують усіх ідентифікованих тварин. Неідентифіковані тварини підлягають примусовій ідентифікації, у разі відмови власника тварин знищують; 2) усіх вакцинованих тварин вносять до реєстру, який веде компетентний орган; 3) усіх вакцинованих тварин залишають в межах господарств, де була проведена вакцинація, доки їх не відправлять до бойні, призначеної компетентним органом, для негайного забою. У разі потреби переміщення тварин (зокрема для спільного випасання) дозволяють лише після проведення державним інспектором ветеринарної медицини перевірки усіх підозрілих тварин у господарстві/домогосподарстві і підтвердження, що жодна тварина не підозрюється в інфікуванні, але не раніше ніж через 28 діб після завершення вакцинації.

Територіальні органи щодня до закінчення вакцинації інформують компетентний орган про пербіг вакцинації.

Заходи в зоні нагляду. 1. У зоні нагляду відповідно до рішення ДНПК здійснюються такі заходи: 1) реєстрація усіх господарств у зоні, в 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. Однак 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 тери-

торіального компетентного органу. Після цього тварин можна переміщувати з цієї зони за умови, що це здійснюється за погодженням територіального органу компетентного органу лише після проведення уповноваженим (офіційним) лікарем ветеринарної медицини перевірки усіх тварин сприйнятливих видів у господарстві та підтвердження відсутності підозри в інфікуванні.

Якщо заборони, передбачені у пунктах Інструкції, залишаються діючими понад 30 діб через подальші випадки захворювання та у 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 у межах зони захисту або зони нагляду за умови, якщо: проведено перевірку усіх тварин у господарстві, з якого планується переміщення; тварини, що переміщуватимуться, пройшли лабораторні дослідження згідно з положеннями Інструкції та отримали негативний результат; кожна тварина ідентифікована; вжито усіх запобіжних заходів, зокрема очищення та дезінфекція вантажівок перед завантаженням та після перевезення, з метою уникнення ризику поширення збудника захворювання у під час переміщення.

Місцева ДНПК забезпечує інформування населення про обмеження та заходи з ліквідації хвороби у зонах захисту та нагляду і вживає необхідних організаційних заходів для їх виконання.

Зняття карантинних обмежень. 1. 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 ВРХ із урахуванням положень 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 ЗВД, за умови отримання негативних результатів лабораторних досліджень згідно з положеннями Інструкції відповідно до репрезентативної вибірки, яка гарантує 95 % вірогідність виявлення збудника; на території оздоровленого неблагополучного пункту перед вигоном на пасовище усіх тварин обробляють репелентами.

Після зняття карантину впродовж 12 місяців: тварин, що були завезені для комплектування стада в раніше неблагополучне господарство, піддають лабораторним дослідженням відповідно до репрезентативної вибірки, яка гарантує 95 % вірогідність виявлення збудника.

ІНФЕКЦІЙНИЙ РИНОТРАХЕЇТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Інфекційний ринотрахеїт великої рогатої худоби (лат. *Rhinotracheitis infectiosa bovis*; син. міхурцевий висип, “червоний ніс”, інфекційний риніт, інфекційний катар верхніх дихальних шляхів, інфекційний вульвовагініт ВРХ, везикулярна хвороба статевих органів, пустульозний вульвовагініт-баланопостит; абр. ІРТ) – екомічно значиме, контагіозне захворювання домашніх і диких жуйних підродини *Bovinae*, уражує велику рогату худобу будь-якої породи й віку, характеризується гарячкою, перебігає в респіраторній (катарально-некротичне запалення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів), кон’юнктивальній (кератокон’юнктивіт), генітальній (ураження статевих органів), нервово-енцефалітній, шкірній формах. У телят може розвинутих системне захворювання з ураженням внутрішніх органів (Wyler R. et al., 1989). Захворюваність неімунної худоби може досягати 100 %, летальність коливається у межах від 2 до 10 %, вимушений забій до 15 % (Glotov A.G. et al., 2006).

Історична довідка. Büchner і Trommsdorf в Німеччині в ХІХ ст. описали захворювання великої рогатої худоби під назвою *Bläschenausschlag* (коїтальна везикулярна екзантема). Reisinger і Reimann в 1928 р. довели вірусну етіологію цього захворювання.

Прояв інфекції *BoHV-1* характеризувався у корів пустульозним вульвовагінітом, тому останню й було названо у 20–50-х роках минулого століття інфекційний пустульозний вульвовагініт (ІПВ), у бугаїв – “інфекційний пустульозний баланопостит” (ІПБ). Після масового продажу й завезення молочної худоби з Європи в Північну Америку *IBR* (респіраторна форма) швидко розповсюдилась в молочних стадах. За цього симптома також виділили збудник *BoHV-1*. Захворювання назвали інфекційним ринотрахеїтом великої рогатої худоби (Schroeder R.J., Moys M.D., 1954).

Характеристика збудника. Хворобу спричинює *BHV-1* – вірус, що належить до підродини *Alphaherpesvirinae* родини *Herpesviridae*. Вірус має сферичну форму, вкритий зовнішньою ліпопротеїновою оболонкою, діаметр віріону становить 100–140 нм.

Геном *BoHV-1* складається з довгої дволанцюгової лінійної молекули ДНК, розташованої як геноми класу *D*. Загальний розмір становить 135,3 кілобайт пар основ (*kpb*). Геноми класу *D* включають дві унікальні послідовності: унікальну довгу (*UL*) і унікальну коротку (*US*). Послідовності повторення терміналу (*TR*) та внутріш-

нього повторення (*IR*), можуть фіксувати унікальні послідовності (*UL*, *US*) як *L*, так і *S* або лише *S*. Віруси герпесвірусу містять більше 30 структурних білків, з яких 6 наявні в нуклеокапсиді, а 2 пов'язані з ДНК. Під час реплікації ДНК обидва регіони, і *UL*, і *US* можуть переміщуватись в інший унікальний регіон, генеруючи у такий спосіб, чотири ізомерні форми вірусного геному всередині конкатемерної ДНК (Schyns F. et al., 2003). Віріони герпесвірусів складаються з 30 структурних протеїнів, 6 з яких наявні в нуклеокапсиді і 2 асоційовані з ДНК. Близько 11 глікопротеїнів асоційовані з оболонкою (Murphy F.A. et al., 2006).

Відомий лише один серотип цього вірусу, але на підставі результатів рестрикційного аналізу вірусної ДНК виділяють респіраторні (*BoHV-1.1*) і респіраторно-генітальні (*BoHV-1.2a* і *BoHV-1.2b*) підтипи (Fulton R.W. et al., 2015). Більшість штамів *BoHV-1.1* було виділено під час захворювань дихальних шляхів або абортів. Ізоляти вірусу підтипу 1 поширені в Європі, Північній та Південній Америці. Цей підтип часто виявляють у великої рогатої худоби, яка страждає на інфекційний ринотрахеїт (*IBR*), та ураження дихальних шляхів абортіваних плодів. Штами підтипу *2a* поширені в Бразилії й асоційовані з інфекціями дихальних шляхів та статевих шляхів, включаючи *IBR*, інфекційний гнійничковий (пустульозний) вульвовагініт (ППВ), баланопостит (ППВ) та аборти (Oirschot J.T., 1995). Штами підтипу *2b*, які часто виділяють в Австралії або Європі (Edwards S. et al., 1990), асоціюються з респіраторними ураженнями та *IPV/IPB*, однак не абортами (Straub O.C., 1990; D'Arce R.C.F. et al., 2002). Серопревалентність *BoHV-1* коливається у межах 14–90 % залежно від віку великої рогатої худоби та географічного положення (Straub O.C., 1990; Wuycckhuise L. et al., 1994).

Штами *BoHV-1.2* виділяли здебільшого в разі генітальних уражень (Engels M. et al., 1981; Metzler A.E. et al., 1985; Miller J.M. et al., 1991; Jones C., 1998). Підтипи 1.1 і 1.2a були виділені від інфікованих плодів (абортіваних) (Miller J.M. et al., 1991). Штами *BoHV-1.2a* мають найбільший абортотенний потенціал (Pauli G. et al., 1982; Miller J.M. et al., 1991). Підтип 1.2b з абортіваних плодів і під час абортів не виділяли (Edwards S. et al., 1990; Smith J.A. et al., 1995; Whetstone C.A., Miller J.M., 1989).

Для виділення вірусу застосовують первинні культури клітин нирок або селезінки ембріона корови, нирок і тестикул телят. Цитопатогенний ефект з'являється через 48–96 год після інфікування у вигляді округлення і зернистості клітин, появи синцитію та скупчень

округлених клітин у формі виноградних грон, утворення внутрішньоядерних оксифільних тілець-включень, руйнування моношару.

Лабораторні тварини до вірусу інфекційного ринотрахеїту не чутливі.

В організмі інфікованих тварин виявляють вірусонейтралізуючі, преципітувальні й комплементозв'язувальні антитіла.

Кип'ятіння вбиває вірус миттєво, за температури 22°C збудник гине через 50 діб, за температури 56 °C – впродовж 20 хв., сонячне випромінювання руйнує вірус через 48 год., ефір, хлороформ, ацетон інактивують вірус за 4 °C впродовж 18–20 год., за 37 °C – 15 хв. Розчини формаліну (2 %), гарячого розчину їдкого натру (2 %), суспензія хлорного вапна (10%), фенолу (3 %) руйнують вірус впродовж 5 хвилин.

Епізоотологія хвороби. За період 2005–2019 рр. захворювання реєстрували в наступних країнах: Андорі (2005–2008), Анголі (2006), Аргентині (2005–2019), Австралії (2005–2019), Австрії (2007, 2011), Беларусі (2005–2006, 2010–2019), Бельгії (2007–2019), Белізі (2007, 2009), Бутані (2009–2010), Болівії (2006–2007, 2010–2014), Ботсвані (2010), Бразилії (2005–2019), Болгарії (2008–2011), Канаді (2005–2019), Чилі (2005–2019), Китаї (2010–2019), Колумбії (2005–2019), Коста Ріці (2005–2019), Хорватії (2008, 2016, 2018), Кубі (2005–2009), Кіпрі (2006, 2008–2019), Чехії (2005), Данії (2005), Домініканській Республіці (2005–2019), Еквадорі (2005–2019), Єгипті (2005), Фолклендських островах (2005, 2007), Республіці Македонії (2005–2007, 2009, 2012–2018), Франції (2005–2006, 2010–2019), Французькій Полінезії (2005, 2009–2011), Німеччині (2005–2007, 2010–2019), Греції (2008–2009, 2016–2018), Гватемалі (2005–2019), Гондурасі (2006–2007, 2009–2018), Угорщині (2005–2007, 2009–2010, 2012–2017, 2019), Індії (2005–2012, 2017), Індонезії (2005–2007, 2009–2010, 2017–2019), Ірані (2005–2019), Іраці (2017), Ірландії (2005–2007, 2009–2019), Кувейті (2008–2018), Люксембурзі (2005–2007), Мальті (2015–2019), Мартиніці (французькій) (2005), Мексиці (2010–2019), Чорногорії (2007–2009, 2013–2019), Марокко (2006, 2012–2013), Намібії (2005–2012), Нідерландах (2005–2019), Новій Каледонії (2005–2009), Новій Зеландії (2005–2019), Нікарагуа (2005–2019), Палестинській Автономії (2016–2017), Панамі (2005, 2019), Парагваї (2005–2009, 2012–2019), Перу (2007–2010, 2013–2019), Польщі (2010, 2013, 2016–2017), Португалії (2005–2006, 2008–2009, 2011–2012, 2014–2019), Реюньйоні (французькому) (2005–2019), Румунії (2010–2013), РФ (2005–2019), Сербії і Чорногорії (2005–2006), Словачії (2005–2006), Словенії (2016, 2018), Південній

Африці (2005–2011, 2013, 2015–2018), Іспанії (2005–2019), Швейцарії (2005, 2009, 2013–2015), Тунісі (2007, 2012–2013), Великобританії (2006–2013, 2016–2019), США (2005–2019), Уругваї (2005–2019), Венесуелі (2005–2018), Замбії (2015–2018).

У природних умовах хворіє лише велика рогата худоба, особливо тяжко телята 10–20-добового віку й молодняк на відгодівлі. *BHV-1* здатний спричинювати латентну інфекцію (персистування вірусу) гангліїв трійчастого і крижових нервів (Jones С., 1998). У разі реактивації латентної інфекції *BHV-1* під дією стресу або інших чинників носії вірусу стають джерелами збудника інфекції (Engels М., Askermann М., 1996). Вірус передається контактним шляхом через секрет респіраторного тракту, очей і статевих органів, а також через свіжу і заморожену сперму інфікованих бугаїв-плідників (Engels М., Askermann М., 1996; Nuotio L., 2007; van Engelenburg, F.A.C. et al., 1995; de Gee, A.L.W. et al., 1996; Kupferschmied H.U. et al., 1986). Експериментально вдається заразити цим вірусом овець і кіз (водночас в овець можуть формуватись латентні форми перебігу), однак вони не мають значення альтернативного резервуара за цієї інфекції (Hage J.J. et al., 1997). Олені проявляють обмежену сприйнятливність до збудника *BoHV-1* (Thiry J. et al., 2006).

Природний шлях зараження вірусом *BoHV-1* слизові оболонки верхніх дихальних і статевих шляхів. Збудник також може передаватись через кон'юнктивальний епітелій. Дослідники вважають, що прямий контакт тварин є переважним способом передачі *BoHV-1*. Однак аерогенна передача на короткі відстані доволі поширена (Mars M.H. et al., 2000). Під час цієї інфекції реалізується статевий шлях передачі (генітальний). Зараження корів можливе через сперму (Kupferschmied H.U. et al., 1986).

Джерелом збудника хвороби є хвора і перехворіла велика рогата худоба та тварини з латентними формами перебігу інфекції (персистування вірусу). Вірус передається від хворих тварин здоровим аерогенним, контактним шляхом (через інфіковану сперму) чи аліментарним шляхом (через забруднені корми, різні предмети тощо). Механічним переносником вірусу може бути обслуговуючий персонал. Швидке поширення хвороби зумовлюють скупчене утримання й вільне парування тварин, використання для штучного осіменіння контамінованої вірусом ІРТ сперми. Хворобі властиві стаціонарність та залежність від стресових чинників.

У країнах Африки латентним носієм вірусу інфекційного ринотрахеїту є антилопа гну, яка часто стає джерелом збудника для диких

травоїдних тварин. У кліщах *Ornithodoros coriaceus* вірус може навіть реплікуватися й передаватися наступним поколінням.

Із організму інфікованих тварин вірус виділяється з витіканнями з носа, очей і статевих органів, а також зі спермою, молоком, сечею, калом. Зараження відбувається аерогенним, контактним шляхом та під час парування. Чинниками передачі збудника інфекції можуть бути контаміновані збудником корми, підстилка, предмети догляду за тваринами, одяг і руки обслуговуючого персоналу, інструменти. Захворювання не має вираженої сезонності і виникає у разі появи в стаді збудника. На неблагополучних підприємствах з промисловою технологією гострий перебіг захворювання періодично з'являється через 3–5 діб після чергового завезення тварин для комплектування стада. Спочатку хворіють окремі тварини, кількість хворих швидко зростає і досягає максимуму на 10–12 добу. Спалах триває впродовж 3 тижнів, може захворіти до 80 % тварин. Летальність за гострого перебігу становить до 20 %. На підставі серологічних досліджень виявлено провідні чинники ризику передачі *BoHV-1*. Ґрунтовно охарактеризовано такі чинники як вік тварини, стать, розмір стада (Solis-Calderon J.J. et al., 2003; Voelaert F. et al., 2005). Безпосередні контакти між тваринами, такі як купівля худоби й участь на виставках ВРХ, також виявились важливими чинниками ризику занесення *BoHV-1* в благополучні господарства (Van Schaik G., 2001; Van Schaik G. et al., 2001, 2002). Інші чинники, такі як щільність ферми або поголів'я великої рогатої худоби може збільшувати ризик занесення *BoHV-1* (Vonk Noordegraaf A. et al., 2004).

Хоча деякі країни досягли *IBR*-ерадикації (Ackermann M., Engels M., 2006), хвороба залишається ендемічною для молочного стада в багатьох країнах світу, включно з Великобританією та Ірландією (Velasova M. et al., 2017; Ring S.C. et al., 2018). Проведений нещодавно метааналіз виявив, що загальна поширеність *BHV-1* серед китайської худоби становить 40 % (Chen X. et al., 2018). Саме *BHV-1* зумовлює виникнення пневмонії телят, що є найпоширенішою причиною смертності та захворюваності у молочних телят 1–5-місячного віку (McGuirk S.M., 2008).

Особливістю хвороби є часті випадки ускладнення секундарною мікрофлорою, що зумовлює тяжчий перебіг хвороби та високу летальність (більше 30 %). Важливе значення у розвитку комплексу респіраторних хвороб великої рогатої худоби належить *BoHV-1*. Факторне захворювання, спричинене численними технологічними проблемами, за якого провідними чинниками є різні вірусні і бактеріа-

льні патогени. Експериментальні дослідження й польові спостереження підтвердили активну участь *BoHV-1* у виникненні бактеріальних суперінфекцій, які призводять до тяжких бронхопневмоній (Narita M. et al., 2000). Негативний вплив, який проявляє збудник *BoHV-1*, характеризується декількома складовими: ушкодження епітелію, внаслідок чого він втрачає свої фізіологічні функції з очищення слизової і її клітинної діяльності (Tikoo S.K. et al., 1995); зниження активності альвеолярних макрофагів і поліморфноядерних нейтрофілів (Brown T.T. et al., 1988; Leite F. et al., 2005; Warren L.M. et al., 1996). Останнє також може спричинити селективне виснаження популяції *CD4* + лімфоцитів (Warren L.M. et al., 1996; Wincler M.T. et al., 1999); синергізм між *BoHV-1* і бактеріями, який виникає внаслідок впливу лейкоцитів на запальні цитокіни, як відповідь на інфекцію *BoHV-1* (Leite F. et al., 2004; 2005). Комплекс респіраторних захворювань великої рогатої худоби (*BRDC*) є полімікробним захворюванням, ініційованим стресом та/або вірусною інфекцією, економічно доволі важлива хвороба, яка уражує м'ясну та молочну худобу. Щорічні втрати від *BRDC* у США становлять 1 млрд доларів (NAAS, 1996; Edwards A.J., 1996; Griffin D., 1997; Kapil S., Basaraba R.J., 1997).

Грамнегативна бактерія, *Mannheimia haemolytica* (*MH*), перебуває у верхніх дихальних шляхах здорових жуйних (Frank G.H., 1984; Songer J.G., Pos K.W., 2005). Після стресових подразників або супутніх інфекцій з іншими вірусами (Rice J.A. et al., 2008), цей коменсальний зв'язок порушується і *Mannheimia haemolytica* стає переважаючим організмом, який загрожує життю тварин у вигляді бронхопневмоній у багатьох випадках *BRDC* (Highlander S.K., 2001; Highlander S.K. et al., 2000; Shewen P.E., Hodgkins D.C., 2004; Zecchinon L. et al., 2005). *BoHV-1*-інфекція часто спричинює захворювання верхніх дихальних шляхів (Hodgson PD et al., 2005; Jones C., Chowdhury S., 2010), з гарячкою, кон'юнктивітом та ураженнями верхніх дихальних шляхів. Отже, відбувається колонізація збудником *Mannheimia haemolytica* нижніх дихальних шляхів (Highlander S.K., 2001; Highlander S.K. et al., 2000; Zecchinon L. et al., 2005), посилюється взаємодія між лейкотоксинами бактерій, мононуклеарами крові та нейтрофілами (Leite F. et al., 2004; Rivera-Rivas J.J. et al., 2009). У розвитку комплексу респіраторних факторних хвороб беруть участь респіраторно-синцитіальний вірус (*BRSV*), вірус парагрипу 3 (*PI-3*, *BVDV* та коронавірус), бактерії (наприклад, *Mannheimia haemolytica*, *Haemophilus somnus*, *Pasteurella spp.*, *Mycoplasma*) та деякі види грибів (наприклад, *Aspergillus*) (Johnson K.F. et al., 2011). Ко-інфекція телят з *BoHV-1* та *Mannheimia hae-*

molytica постійно призводить до пневмонії (Yates W.D., 1983). Насамкінець, у *BoHV-1* є білок необхідний для проникнення вірусу в дихальні шляхи голштинів (Neibergs HL et al., 2014), це підтверджує, що *BoHV-1* є важливим чинником *BRDC*.

Патогенез. Після потрапляння на слизові оболонки дихальних або статевих шляхів вірус проникає в клітини епітелію, де розмножується, спричинюючи їх загибель і злущування. Після проникнення в цільові епітеліальні клітини, *BoHV-1* зумовлює літичну реплікацію. Це відповідає послідовній експресії вірусних генів і призводить до збирання нових вірусів й загибелі клітин. *BoHV-1* спричинює цитопатичний ефект (*CPE*), який характеризується набряком клітин і формуванням внутрішньоядерних включень. Загибель клітин відбувається внаслідок процесів некрозу й апоптозу під час реплікації *BoHV-1*. Перше виявлення некрозу, спричиненого герпесвірусами спостерігали в інфікованих *HSV-2* клітинах ще в 1978 році. Було встановлено, що некроз і апоптоз є результатом інгібування протеосинтезу (Fenwick M.L., Walker M.J., 1978). Після участі в прямому цитопатичному ефекті (*CPE*), *BoHV-1* може також зменшувати можливість заміщення зруйнованого епітелію верхніх дихальних шляхів новим. Встановлено, що збудник пригнічує міграцію нових епітеліальних клітин до уражених ділянок. В моделі *in vitro* інфекція *BoHV-1* помітно впливає на взаємодію клітин бронхіального епітелію з позаклітинною матрицею, зменшуючи комірку міграції (Spurzem J.R. et al., 1995).

Згодом на поверхні слизової оболонки дихальних шляхів утворюються виразки, а в статевих шляхах – вузлики і пустули. Із первинних вогнищ уражень вірус з повітрям потрапляє в бронхи, а із верхніх дихальних шляхів може потрапляти в кон'юнктиву, де спричинює дистрофічні зміни в уражених клітинах, що провокує у відповідь запальну реакцію організму. Потім вірус адсорбується на лейкоцитах і розноситься до лімфатичних вузлів, а звідти потрапляє в кров. Вірусемія супроводжується загальним пригніченням тварини, гарячкою. Вірус має здатність проникати до багатьох тканин і органів, спричинюючи широкий спектр клінічних проявів (Wyler R. et al., 1989). У тільних корів вірус може спричинювати аборт (Miller J.M. et al., 1991), у серонегативних телят – системні смертельні інфекції (Bryan L.A. et al., 1994; Higgins R.J. et al., 1986; Kaashoek M.J. et al., 1996; Mechor G.D. et al., 1987). У телят вірус може з кров'ю заноситись в паренхіматозні органи, де він розмножується, спричинюючи дегенеративні зміни. В разі, якщо вірус долає гематоенцефалітний і плацентарний бар'єри патологічні зміни з'являються в мозку (нейроінвазія),

плаценті, матці й плоді (Engels M., Askermann M., 1996). Дослідники вважають, що вже за первинної реплікації вірусу *BoHV-1* на слизових оболонках, він реплікується в клітинах нервових закінчень й “піднімається” по нервах (переважно трійчастий) до центральної нервової системи (Gerdtz V. et al., 2000). На рівні індивідуальної чутливості *BoHV-1* в окремих тварин може навіть спричинювати менінго-енцефаліти у дорослої великої рогатої худоби (D’Offay J.M. et al., 1993; Roels S. et al., 2000). Патологічні зміни також залежать від ускладнень, спричинених секундарною мікрофлорою.

Отже, після первинного зараження вірусом *BoHV-1* худоба стає прихованим його переносником. *BoHV-1* зажиттєво персистує (латентна інфекція) в сенсорних нейронах периферійної нервової системи після реплікації в епітелії слизової оболонки. Вважають, що *BoHV-1* проникає в закінчення чутливих нервів і починає розповсюдження аналогічно до інших альфа-герпесвірусів (Enquist L.W. et al., 1998). Згодом вірус транспортується через мікротрубочки аксонів, щоб досягнути тіл нейронів в нервовому вузлі. Вірусний матеріал під час персистування вірусу зберігається в гангліозних нейронах глоткових мигдаликів. Реактивація вірусу можлива в зародкових центрах мигдаликів (Winkler M.T. et al., 2000). *IFN- α* і *- γ* діють як чинники контролю герпетичних уражень, які повторюються (Mikloska Z., Cunningham A.L., 2001).

Клінічні ознаки та перебіг захворювання. Інкубаційний період хвороби залежить від форми перебігу інфекції, вірулентності збудника, резистентності тварини, віку, наявності збудників секундарних інфекцій і може становити 2–21 добу (Kaashoek M.J. et al., 1996). Клінічні ознаки залежать від форми та перебігу хвороби.

Під час *респіраторної* форми перебігу в молодняку ВРХ реєструють гарячку (40,5–41,1 °С), пригнічення, гіперемію слизових оболонок, носової порожнини, часте дихання, кашель, серозні, а згодом слизово-гнійні витікання з носа, риніт, ринотрахеїт, високу смертність (до 40 % під час гострого перебігу). Тривалість перебігу становить 7–30 діб (Muylkens V. et al., 2006).

Генітальна форма в корів, телиць, іноді в телят характеризується пустульозним вульвовагінітом, оваріїтом, сальпінгітом, в бугаїв – ураженням препуція, пеніса та тестикулів (баланопостит, орхіт). Ця форма перебігу хвороби може супроводжуватися маститами, ендометритами, загибеллю плодів, некроспермією, аспермією, імпотенцією. Під час генітальної форми у *бугаїв* хвороба супроводжується гарячкою (40–41,5 °С), пригніченням, зниженням апетиту, нездатністю до

парування. На місці переходу складки слизової оболонки з головки пеніса на препуцій, а також на слизовій оболонці препуціального мішка виявляють дрібні рожеві вузлики, які на 4–5 добу розкриваються, утворюючи виразки та ерозії. З препуціального мішка виділяється гній. На 6–8 добу починається загоєння виразок та ерозій без утворення рубців. Через 12–14 діб тварини одужують. Спостерігаються випадки субклінічного безсимптомного перехворювання бугаїв, яке супроводжується прихованим виділенням вірусу зі спермою більше 600 діб (Gibbs E.P., Rweyemamu M.M., 1977; Yates W.D.G., 1982).

У корів спостерігається короткочасне підвищення температури тіла, зменшення апетиту, зниження лактації, часте сечовиділення. Слизова оболонка вульви та пристінка піхви набряклі, гіперемійовані, вкриті численними темно-червоними вузликами завбільшки з просяне зерно, які оточені яскраво-червоною зоною запалення. Згодом розвиваються везикули, пустули, дифтеритні плівки, після відшарування яких оголюються виразки. Спина вигнута, з піхви виділяється слизово-гнійний ексудат. Через 2–3 тижні загальний стан хворої тварини поліпшується, настає одужання. У вагітних корів бувають вульвовагініти й аборти, які супроводжуються метритами та затримкою посліду (Gibbs E.P., Rweyemamu M.M., 1977; Hage J.J. et al., 1998; Van Schaik G. et al., 1999).

Кератокон'юнктивальна форма може проявлятися самостійно або в поєднанні з іншими формами. Вона характеризується різним ступенем запалення кон'юнктиви, рогівки та слизової оболонки третьої повіки, що супроводжується сльозотечею і підвищеною чутливістю до світла, набряком та почервонінням слизової оболонки. Часто рогівка втрачає прозорість, мутнішає і з'являється більмо на рогівці одного або обох очей (Chow T.L. et al., 1964; Miller J.M., Van der Maaten M.J., 1986).

Нервова форма (герпетичний менінгоенцефаліт) у телят до 6-місячного віку і старших характеризується сильною депресією, атаксією або збудженням, іноді конвульсивними рухами та паралічами й загибеллю в стані опістотонусу через 12–24 години від початку появи клінічних ознак.

Шкірна форма ІРТ спостерігається здебільшого у бугаїв і характеризується ураженням шкіри близько ануса, кореня хвоста, промежини, сідниці та мошонки і проявляється алопеціями, нашаруванням екземоподібних висипань, крустозним дерматитом, а також зниженням якості сперми. Іноді шкірна форма перебігає у поєднанні з генітальною (баланопостит, орхіт).

Перебіг інфекції може відбуватися в асоціації зі збудниками інших хвороб (вірусної діареї, парагрипу-3, респіраторно-синцитіальної та аденовірусної інфекції, мікоплазмозу, хламідіозу, псевдомонозу, трихомонозу, телязіозу тощо) та ускладнюватися секундарними бактеріальними інфекціями (пастерельозом, сальмонельозом тощо).

Підгострий перебіг супроводжується підвищенням температури тіла до 41–42 °С, гіперемією слизової оболонки носа, почервонінням носового дзеркальця (“червоний ніс”), пригніченням, серозними витіканнями з носа, пінистою слинотечею. З розвитком хвороби на слизовій оболонці носа та дзеркальці з’являються дрібні осередки некрозу, поверхневі виразки. Витікання з носової порожнини стають слизово-гнійними, сморідними. Дихання прискорене, поверхове, виражена задишка. Відмічають сухий кашель, спочатку короткий, а згодом гучний, вологий, кон’юнктивіт, іноді діарею. Погіршується чи повністю зникає апетит, настає виснаження, хворі тварини лежать. Тривалість хвороби – 7–10 діб. У разі ускладнення секундарною мікрофлорою часто реєструють бронхопневмонію.

Хронічний і латентний перебіг ІРТ зумовлений персистенцією вірусу в організмі інфікованих та перехворілих тварин, характеризується вульвовагінітами, абортами та безпліддям корів, баланопоститами, орхітами та зниженням якості сперми в бугаїв-плідників, відставанням у розвитку і зменшенням приросту маси тіла у телят.

У новонароджених телят спостерігають мультисистемні інфекції, які можуть виникати до народження або в ранньому післяродовому періоді (Mechor G.D. et al., 1987). Телята, які не отримують або несвоєчасно отримують молозиво, знаходяться в групі ризику (Higgins R.J., Edwards S., 1986; Kaashoek M.J. et al., 1996; Mechor G.D. et al., 1987; Bryan L.A. et al., 1994).

Патолого-анатомічні зміни. Під час розтину тварин, забитих або загиблих з клінічними ознаками респіраторної форми, здебільшого спостерігають ознаки серозного кон’юнктивіту, катарально-гнійного риніту, ларингіту й трахеїту, а також ураження слизових оболонок придаткових порожнин. Слизова оболонка носових раковин набрякла й гіперемійована, вкрита слизово-гнійними нашаруваннями. Локально виявляють різної форми й розмірів ерозивні ураження. Гнійний ексудат скупчується в носовій і придаткових порожнинах. На слизових оболонках гортані й трахеї виявляють точкові крововиливи й ерозії. В тяжких випадках слизова оболонка трахеї піддається вогнищевому некрозу, у загиблих тварин часто виявляють ознаки бронхопневмонії. В легенях

рееструють вогнищеві ділянки ателектазів. Альвеоли й бронхи в уражених ділянках заповнені серозно-гнійним ексудатом. Сильно виражений набряк інтерстиціальної тканини.

В разі ураження очей кон'юнктива повік гіперемійована, набрякла, часто набряк розповсюджується й на кон'юнктиву очного яблука. Кон'юнктива вкрита салоподібними нашаруваннями. Часто на ній утворюються сосочкоподібні горбики розміром близько 2 мм, невеликі ерозії й виразки.

В разі генітальної форми на сильно запаленій слизовій оболонці піхви і вульви видно пустули, ерозії й виразки на різних стадіях розвитку. Крім вульвовагініту можна виявити серозно-катаральний або гнійний цервіцит, ендометрит, іноді проктит. У бугаїв-плідників у тяжких випадках до пустульозного баланопоститу приєднуються фімоз і парафімоз.

Щойно абортвані плоди здебільшого набряклі, з незначними аутолітичними явищами. На слизових і серозних оболонках незначні крововиливи.

В разі ураження вимені виявляють серозно-гнійний дифузний мастит. Поверхня розрізу набрякла, чітко гранульована внаслідок збільшення уражених часток. В разі натискання на неї стікає каламутний гноєподібний секрет. Слизова оболонка цистерни гіперемійована, набрякла, з крововиливами.

В разі енцефалітів в головному мозку виявляють гіперемію судин, набряклість тканин і дрібні крововиливи.

Діагностика. Згідно з положеннями Інструкції діагноз на ІРТ встановлюють комплексно на підставі епізоотологічних даних, клінічних ознак хвороби, патолого-анатомічних змін і остаточно за результатами лабораторних досліджень. Для дослідження в лабораторію ветеринарної медицини надсилають серозний слиз або зскрібки слизових оболонок носової порожнини, геніталій, які відбирають стерильним скарифікатором або ложкою Фолькмана (у ранній стадії захворювання). В разі вимушеного або діагностичного забою тварин беруть зскрібки або відбитки з органів і тканин: слизової оболонки носа, гортані, трахеї, вульви, сечового міхура в невелику кількість (2 см³) буференого фізіологічного розчину *pH* 7,2–7,4, а також невеликі шматочки (5x5 см) легень, печінки, нирок, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдаликів, уражених ділянок шлунково-кишкового тракту.

Від абортваних плодів відбирають шматочки печінки, легень, нирок, селезінки, черевну або грудну рідину, а від корів – проби котиледонів матки і плаценти.

За нервової форми перебігу хвороби, крім паренхіматозних органів та слизових оболонок носа, вульви, трахеї, відбирають шматочки різних відділів головного мозку. Зібраний патматеріал заморожують і доставляють у лабораторію в термосі з льодом. Відбір патологічного матеріалу від загиблих та вимушено забитих тварин слід проводити не пізніше двох годин після загибелі або вимушеного забою.

Для серологічної діагностики від тварин відбирають парні проби сироватки крові: першу – на початку захворювання, другу – через 21 добу. До відправлення в лабораторію сироватку крові зберігають у замороженому стані (не більше 1 місяця).

Від бугаїв відбирають, крім парних проб сироватки крові, також проби сперми, змиви з препуцію для вірусологічних досліджень. Проби з окремих партій сперми, одержані від одного бугая за останні 30 діб, об'єднують і досліджують як одну пробу. В разі отримання позитивних результатів кожену пробу досліджують окремо.

Абортовані плоди, одержані від корів та нетелей, підлягають дослідженню з метою ізоляції вірусу або виявлення антигену.

У лабораторіях ветеринарної медицини діагноз устанавлюють із застосуванням наступних методів.

Виділення вірусу ІРТ на культурі клітин з наступною ідентифікацією його в реакції нейтралізації (РН) або інші методи: у реакції імунофлуоресценції (далі – РІФ); у реакції імунного ферментного аналізу (ІФА); у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР); у реакції непрямой гемаглютинації (РНГА); у реакції дифузійної преципітації (РДП).

Також виявляють антиген вірусу ІРТ у патологічному матеріалі та в спермі за допомогою ІФА, РІФ, ПЛР, РДП або електронної мікроскопії.

Установлення 4-кратного приросту титрів специфічних антитіл у парних пробах сироватки крові в РН, РА, РНГА, РНБА, ІФА або вивчення рівня накопичення специфічних антитіл під час одномоментного відбору проб крові в різних вікових групах великої рогатої худоби (метод репрезентативної вибірки).

Виявлення специфічних антитіл у сироватках крові в діагностичних титрах: у РА – 1:16 і вище; у РН – 1:4 і вище; в ІФА – 1:100 і вище; в РНГА – 1:16 і вище є підставою для підозри на ІРТ та проведення діагностичних досліджень у повному обсязі.

Діагноз на захворювання вважається встановленим в разі одержання позитивних результатів в одному з наведених нижче випадків: 1) якщо вірус ізольовано з патматеріалу або сперми на культурі

клітин та ідентифіковано в одній із реакцій: РН, РІФ, ІФА, ПЛР; 2) в разі виявлення антигену вірусу ІРТ у патматеріалі та спермі за допомогою однієї з реакцій: РІФ, ІФА, ПЛР, РДП; 3) в разі встановлення 4-кратного приросту титрів специфічних антитіл у парних пробах сироватки крові або метод репрезентативної вибірки (ретроспективний метод).

Диференційна діагностика. Передбачає необхідність виключення злоякісної катаральної гарячки, вірусної діареї, кампілобактеріозу, ящуру, аденовірусної й респіраторно-синцитіальної інфекції. *Злоякісна катаральна гарячка* перебігає спорадично, за цього захворювання відсутня контагіозність, спостерігається характерне ураження очей (дифузний кератит, фібринозний ірит, іридоцикліт). В разі *вірусної діареї* виявляють пронос, захворювання охоплює до 50 % стада. За *кампілобактеріозу* у корів поряд з пустульозним вульвовагінітом спостерігаються аборти. Вирішальне значення в разі диференціації зазначених захворювань мають результати лабораторних досліджень. *Ящур* є надзвичайно контагіозною хворобою, уражує всі вікові групи тварин, враховують локалізацію уражень (афти). Прикінцево для диференціації від ящуру, *аденовірусної й респіраторно-синцитіальної інфекції* проводять повне вірусологічне дослідження.

Імунітет. Неспецифічні запальні й клітинні реакції є першою відповіддю організму на інфекцію *BoHV-1*. Окремі з неспецифічних механізмів є уродженими (активація комплементу), тоді як напрацювання *IFN* завжди індукується реплікацією вірусу. Напрацювання ранніх цитокінів призводить до рекрутування й активації різних клітин (макрофаги, поліморфноядерні нейтрофіли, великі гранулярні лімфоцити). Останні діють здебільшого як природні клітини-вбивці у великої рогатої худоби. Ці ефектори посилюють першу противірусну хвилю через секрецію цитокінів в інфікованому епітелії й вбивають інфіковані вірусом клітини (Campos M., Rossi C.R., 1986; Campos M. et al., 1989). Неспецифічно активовані імунні клітини також необхідні в ініціюванні й регулюванні специфічної імунної відповіді на *BoHV-1* (Babiuk L.A. et al., 1996; Denis M. et al., 1994). Специфічний клітинний імунітет починає діяти з 5 доби після зараження, й досягає піку через 7–10 діб (останнє співпадає з появою клінічних ознак) (Babiuk L.A. et al., 1996).

Специфічні *T*-хелперні лімфоцити опосередковано зумовлюють лізис клітин інфікованих *BoHV-1* через активацію макрофагів і *NK*-клітин через секрецію *IFN γ* і *IL2*, та зумовлюють проліферацію специфічних цитотоксичних *T*-лімфоцитів. Специфічний гумора-

льний імунітет починає діяти приблизно з 10 доби після зараження. Цей імунітет має значення для попередження виникнення вторинних інфекцій та обмежує реактивацію вірусу (Babiuk L.A. et al., 1996). Крім того, пасивний імунітет, який забезпечується колостральними антитілами від корів з імунітетом до *BoHV-1* є доволі ефективним у захисті новонароджених від системних і летальних уражень (Mechor G.D. et al., 1987).

Після перехворювання тварини набувають напруженого імунітету, який може тривати 6–24 міс. Виражений гуморальний імунітет не попереджає латентної інфекції з персистуванням вірусу у тварин-реконвалесцентів. Саме тому, тварин які мають антитіла до вірусу ІРТ, вважають латентно інфікованими. Описано декілька механізмів ухилення *BoHV-1* від дії на нього імунних реакцій (інгібування транскрипції *IFN* типу *I*, пригнічення противірусної передачі сигналів індукованих регуляторним фактором *3*, пригнічення презентації антигену головним комплексом гістосумісності (*MHC*) *I* класу тощо) (Henderson G. et al., 2005; Saira K., Jones C., 2006; Nataraj C. et al., 1997). Заражена *BoHV-1* худоба, у жодному разі не здатна елімінувати збудник, що призводить до формування латентної інфекції з персистуванням вірусу впродовж життя тварини.

Пасивний імунітет, який забезпечують колостральні антитіла від корів з імунітетом до *BoHV-1*, є повністю ефективним в захисті новонародженого від системних і летальних захворювань (Mechor G.D. et al., 1987; Lemaire M. et al., 2000). Однак, саме пасивно набутий колостральний імунітет може заважати активному формуванню антитіл після зараження (Bradshaw B.J., Edwards S., 1996; Lemaire M. et al., 2000). Як наслідок, серонегативні тварини можуть бути носіями вірулентного *BoHV-1* (Lemaire M. et al., 2000). Тому дослідники вказували, що виявлення латентно інфікованих тварин забезпечує пряма ПЛР (або інші модифікації цієї реакції) (Winkler M.T. et al., 2000).

ІРТ/ПВ ще в 90-х рр. минулого сторіччя було ліквідовано в Австрії, Данії, Швеції, Швейцарії, Фінляндії, Норвегії (ОІЕ, 2004; Simon A.J., 2004). Значення вакцинації в системі заходів викорінення цієї інфекції неоднозначне. Н.А. Куїк (2002) стверджував, що в разі інфікування стада у межах 15–20 % вакцинація у системі заходів захисту є обов'язковою, його думку поділяли інші авторитетні вчені (Noordegraaf A.V. et al., 1998). Дослідники зазначають, що вакцинація попереджає реактивацію вірусу у латентно інфікованих тварин (персистування вірусу) (Pastoret P.P. et al., 1979).

З іншого боку, ізоляція і забій серопозитивних тварин з наступним поповненням стада серонегативною худобою обґрунтована альтернатива вакцинації, принаймні на рівні стад (Askermann M. et al., 1990). Крім того, важко було диференціювати щеплених тварин від інфікованих польовим вірусом. З появою маркерних вакцин проблему вакцинації було вирішено. Тварин, щеплених маркерними вакцинами, легко відрізняють від інфікованих польовими штамми *BHV-1*. Застосування такої стратегії дає змогу впродовж декількох років оздоровити країну від цього захворювання (провести повну ерадикацію). Одним із таких препаратів є вакцина *Bovilis IBR marker* компанії *Intervet Schering Plough*. Тест-системи для визначення антитіл до маркерних вакцин випускає компанія *IDEXX* (Olejnik A.V., 2007).

Специфічна профілактика. Вакцини від цього захворювання можна розподілити на чотири категорії: модифіковані живі, інертні (інактивовані й субодиничні), вакцини на основі ДНК і векторів (Van Drunen Littel-van den Hurk S., 2006).

Стратегія *DIVA* включає диференціацію інфікованих від вакцинованих тварин. Декілька європейських країн ініціювали програми контролю захворювання, спрямовані на викорінення збудника *BoHV-1* із використанням маркерних вакцин з делеціями в гені *gE*. Маркерні вакцини (інактивовані або живі атенуйовані), використовуються у господарствах разом із серологічними дослідженнями щодо виявлення *gE*-специфічних антитіл, що дає змогу диференціювати інфікованих від вакцинованих тварин (Lehmann D. et al., 2002; Van Oirschot J.T. et al., 1997). Делеційні вакцини показали ефективність у зниженні сероконверсії в неблагополучних стадах, особливо в разі використання із 6-місячним інтервалом (Dispas M. et al., 2004). Окремі дослідники показували невисоку ефективність (70 %) *gE*-специфічного *ELISA* під час виявлення носіїв (Perrin B. et al., 1996; Gramps J.A. et al., 2004). Перші делеційні вакцини мали недоліки у вигляді формування прихованих інфекцій (такий вакцинний вірус не елімінувався в організмі після щеплення) (Van Engelenburg F.A. et al., 1995; Lemaire M. et al., 2001; Schynts F. et al., 2003).

Більшість вакцин після застосування попереджають виникнення клінічних ознак ІРТ у тварин. Однак не можуть повністю запобігти зараженню вірулентними штамми з наступним формуванням латентних інфекцій (персистування вірусу). Дослідники також довели, що атенуйована маркерна вакцина забезпечувала кращий вірусологічний захист після контрольного зараження вірулентним вірусом, ніж інактивована маркерна вакцина (Bosch J.C. et al., 1996). Водночас

виявили, що інактивована вакцина була більш ефективною порівняно з живою ослабленою в зниженні кількості вірусу, який виділяється з організму тварин з латентними формами інфекції, після реактивації вірусу (Bosch J.C. et al., 1997). Найбільш ефективним протоколом для зменшення виділення вірусу з організму тварини з латентною інфекцією є введення атенуйованої вакцини (перше щеплення) й повторне щеплення інактивованою вакциною (Kerkhofs P. et al., 2003). Щоб знизити кількість виділення вірусу з організму тварин-вірусоносіїв, вакцину вводять через кожні 6 місяців (Dispas M. et al., 2004). Субодичні вакцини здебільшого складаються з глікопротеїнів *B*, *C* або *D*. Як системні носії використовують трансфіційовані клітинні культури (Van Drunen Littel-van den Hurk S. et al., 1994), рекомбінантні бакуловіруси (Van Drunen Littel-van den Hurk S. et al., 1993), рекомбінантні аденовіруси (Zakhartchouk A.N. et al., 1999) або рекомбінантний вірус пюїонової мозаїки (Perez Filgueira D.M. et al., 2003). У Європі найпоширеніші маркерні вакцини – це атенуйовані або інактивовані препарати з видаленим глікопротеїном *E* (*gE*-). У країнах Європи використовують наступні вакцини: *Hiprabovis IBR Marker Live (Hipra)* (*Live gE*-, *tk*-, *double-gene deleted BoHV-1 virus*; *ceddel* $10^{6.3}$ – $10^{7.30}$ *CCID*₅₀^d); *Cattlemarker IBR Inactivated (Zoetis)* (*gE*-, *inactivated virus*; *Difivac gE*-, $\geq 5.5 \log 2$ ^b); *Bayovac IBR Marker Vivum (Bayer)* (*gE*-, *modified live (attenuated) virus*; *Divifac* 10^5 *TCID*₅₀ (*min*)– 10^7 *TCID*₅₀ (*max*)^c); *Bovalto Ibraxion Inactivated IBR virus (Merial)* (*gE*-, *inactivated IBR virus*; 0.75 *VN.U*^d). Отже, як зазначено вище, використання такого типу імунізації дає змогу диференціювати вакцинованих тварин (*gE*-) від заражених (адже у природно інфікованих є антитіла до *gE*+) за допомогою діагностичних тестів, специфічних для *gE*. Недолік використання модифікованих живих *gE*-продуктів (вірусів) полягає в тому, що вони можуть не еліминуватись у імунізованих тварин і реактивуватися або виводитись з організму після імунодепресивного стимулу. Нині маркерні вакцини стали комерційно доступними, вони містять подвійну делецію, пов'язану з генами, що кодують *gE* та синтез ферменту тимідин-кінази (*tk*), віруси останніх пов'язані зі зменшенням нейротропізму, латентності та реактивації вірусу у вакцині (Petrina S. et al., 2019).

Нині для профілактики цього захворювання також використовують ДНК-вакцини, які містять послідовності трьох основних імунодомінантних глікопротеїнів *BoHV-1 gC* (Gupta P.K. et al., 2001), *gB* (Loehr V.I. et al., 2000) або *gD* (Toussaint J.F. et al., 2005). Для введення цих препаратів використовують безголкові ін'єктори, що зна-

чно менше травмує тканини тварин, порівняно із класичними методами введення (Van Drunen Littel-van den Hurk S., 2006).

Отже, вакцини ефективні в зниженні прояву клінічних ознак *BoHV-1*-інфекції, водночас жодна з наявних вакцин не попереджує інфікування цим вірусом. Відповідно програми, спрямовані на викорінення *BoHV-1*, використовують стратегію *DIVA* (можливість диференціації вакцинованих тварин від тварин заражених польовим вірусом). Мета вакцинації – попередження можливості виділення *BoHV-1* носіями, після повторних щеплень. Коли розповсюдженість в стаді носіїв стає незначною їх негайно видаляють. Особливу увагу приділяють санітарним заходам щодо недопущення введення в стадо серопозитивних тварин, або тварин зі стад, де є серопозитивні тварини, з метою ефективності дії програми оздоровлення (Muylkens B. et al., 2007).

Профілактика та заходи захисту. У більшості країн хвороба підлягає реєстрації. В розвинених країнах світу профілактика і захист від цього захворювання ґрунтуються на застосуванні епізоотологічного моніторингу (серологічні – реакція нейтралізації (РН), імуноферментний аналіз (ІФА); виявленні геному вірусу в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР); попередженні розповсюдження, недопущення занесення збудника з інших країн і забій інфікованих тварин. В багатьох країнах світу проводять профілактичні щеплення від цього захворювання із застосуванням вакцин. Однак, у країнах, де проведено викорінення (ерадикація) – поголівне вилучення тварин-носіїв вірусу і їх забій, щеплення заборонено.

Заходи, які дають змогу переконати країни-імпортери в тому, що сперма вільна від *BoHV-1*, наведено в Санітарному кодексі наземних тварин МЕБ. На заморожену сперму має бути свідоцтво про те, що бугая-донора утримували в стаді, вільному від *BoHV-1*, або в Центрі штучного осіменіння під час відбирання сперми, або бугая утримували ізольовано під час відбирання сперми. Через 30 діб після відбирання крові було проведено аналіз крові на антитіла до *BoHV-1* з негативним результатом, або принаймні через 21 добу після останнього відбирання сперми для експортної партії. Якщо виявилось, що серологічний статус бугая-донора позитивний або невідомий, аліквота сперми від кожної партії має бути піддана тестуванню щодо виявлення вірусу з негативним результатом.

Профілактика й заходи захисту в Україні ґрунтуються на положеннях Інструкції про заходи з профілактики та захисту від інфекційного ринотрахеїту-пустульозного вильовоагіниту (баланопоститу) великої рогатої худоби (2000).

Заходи профілактики ІРТ у товарних та фермерських господарствах. Профілактику ІРТ забезпечують дотриманням чинних ветеринарно-санітарних правил, нормативних документів, рекомендацій з вирощування, годівлі та утримання великої рогатої худоби в товарних та племінних господарствах різних форм власності та підпорядкування.

Ветеринарно-санітарні вимоги щодо профілактики захворювання передбачають охорону господарств від занесення збудника хвороби, комплекс заходів, спрямованих на підвищення резистентності організму тварин, своєчасну діагностику захворювання, виявлення та ізоляцію хворих тварин, знешкодження вірусу в навколишньому середовищі.

Для охорони господарств від занесення збудника ІРТ необхідно: проводити закупівлю та завезення тварин з господарств, репродуктивних ферм, благополучних щодо інфекційного ринотрахеїту-пустульозного вульвовагініту (баланопоститу); з господарств, неблагополучних щодо цього захворювання, завозити тварин тільки вакцинованих інактивованою вакциною від ІРТ лише в господарства з аналогічною епізоотичною ситуацією; тварин, завезених з інших господарств, утримувати на карантині впродовж 30 діб і в обов'язковому порядку досліджувати на ІРТ, в цьому разі треба враховувати строки їх вакцинації від ІРТ у господарствах-постачальниках; тільних корів (нетелей) закуповувати не пізніше 3–4-місячної тільності, утримувати окремо під постійним ветеринарним наглядом впродовж 30 діб; тварин, призначених для продажу, потрібно досліджувати на ІРТ серологічними методами (РН, РА, ІФА, РНГА), у разі отримання позитивних результатів вивезення в благополучні господарства не допускається, можлива їх реалізація в господарства, де худоба вакцинована від ІРТ, після щеплення їх у господарстві-постачальнику. Не допускається завезення для комплектування стада худоби, щепленої від ІРТ, у регіони, вільні від вірусу ІРТ.

Тварини, закуплені за імпортом: мають мати документи, передбачені міждержавними угодами, які підтверджують, що тварини отримані з благополучних щодо ІРТ господарств; мають бути щеплені інактивованою вакциною від ІРТ не раніше одного і не пізніше шести місяців до відправлення; у разі відсутності даних відносно вакцинації з країни-експортера, у період карантину тварин щеплюють інактивованою вакциною від ІРТ згідно з настановою із застосування; в разі імпорту в господарства, де щеплення худоби від ІРТ не проводили, тварин в країні-імпортері не досліджують

серологічно, й в разі отримання негативних результатів допускають до ввезення.

Кожна партія сперми, закупленої за імпортом, незалежно від даних ветеринарного сертифіката, підлягає обов'язковому вірусологічному контролю (виділення вірусу ІРТ або виявлення його антигену в РІФ, ІФА або ПЛР). Досліджують об'єднані проби (не більше 10) від одного бугая-плідника. В разі отримання позитивного результату кожену пробу досліджують окремо. Проби сперми, у яких виявлено антиген вірусу ІРТ, бракують і знищують.

Бугаї-плідники в племінних та товарних господарствах підлягають щотижневому клінічному огляду та щоквартальному серологічному контролю на ІРТ. У разі підозри на захворювання від бугаїв відбирають парні проби сироватки крові з метою встановлення специфічних антитіл до вірусу ІРТ, а також змиви з препуція та проби сперми, які відправляють у державну лабораторію ветеринарної медицини для вірусологічних досліджень. До встановлення діагнозу бугаїв ізолюють і забороняють їх використання для одержання сперми та парування. В разі отримання позитивних результатів за одним з наведених методів бугаїв вибраковують.

Заходи профілактики ІРТ на племінних підприємствах (станціях штучного осіменіння). В разі закупівлі бугаїв-плідників для станцій штучного осіменіння в господарствах-постачальниках проводять термометрію тварин та клінічний огляд їх статевих органів (у період ерекції та коїтусу) на відсутність дрібних кремове-рожевих вузликів на місці переходу складки слизової оболонки з головки пеніса на препуцій, а також відсутність запалення паренхіми тестикулів.

Для попередження занесення ІРТ на станції штучного осіменіння та в племінні господарства забороняється закупівля тварин, сперми та ембріонів з господарств, неблагополучних щодо цього захворювання. Тварин, яких завозять у господарство, утримують ізольовано на карантині впродовж 30 діб.

У період карантину проводять клінічний огляд тварин з термометрією та дворазове серологічне дослідження на ІРТ з інтервалом мінімум 21 доба. В разі потреби досліджують лабораторно сперму та слиз із препуція.

У разі отримання позитивних результатів серологічних та вірусологічних досліджень бугаїв вибраковують.

За отримання позитивних результатів тільки в серологічних дослідженнях, з урахуванням епізоотичної ситуації та погіршення якості сперми, усіх бугаїв щеплюють інактивованою вакциною від ІРТ.

Потребу в подальших щепленнях визначають залежно від епізоотичної ситуації.

Усіх бугаїв станцій штучного осіменіння щоквартально піддають ветеринарному обстеженню і обов'язковому серологічному дослідженню, звертають особливу увагу на стан статевих органів та якість сперми. Бугаїв, які мають запальні процеси в статевих органах (баланопостити), ізолюють в окремі приміщення. Від них відбирають сперму, слиз або змиви з препуція і направляють у державну лабораторію ветеринарної медицини для дослідження на ІРТ, а також досліджують сироватку крові на наявність антитіл до вірусу ІРТ.

У разі отримання позитивних результатів серологічних та вірусологічних досліджень бугаїв вибраковують.

Корів-донорів яйцеклітин і реципієнтів зигот обстежують клініко-гінекологічно, а також досліджують у них сироватку крові на специфічні ІРТ-антитіла.

У тварин, які мають вульвовагініти та інші запальні процеси в статевих органах, відбирають зскрібки зі слизової оболонки піхви та направляють для вірусологічного дослідження у державну лабораторію ветеринарної медицини.

Корів, у яких отримані позитивні результати вірусологічних досліджень, вибраковують. У разі отримання позитивних результатів лише серологічних досліджень, з урахуванням епізоотичної ситуації, усіх корів-донорів і реципієнтів щеплюють інактивованою вакциною від ІРТ згідно з настановою із застосування.

Благополучними щодо ІРТ вважають господарства (ферми, племпідприємства), в яких не було зареєстровано випадків клінічного прояву захворювання і виділення вірусу після досліджень сперми чи змивів препуція бугаїв.

Заходи щодо ліквідації ІРТ великої рогатої худоби в товарних, племінних та фермерських господарствах. В разі встановлення діагнозу на ІРТ органи місцевого самоврядування, місцеві органи державної виконавчої влади за поданням головного державного інспектора ветеринарної медицини району, міста, району у місті виносять рішення про оголошення господарства (його самостійної частини) або населеного пункту неблагополучним щодо ІРТ, уводять карантинні обмеження та затверджують план заходів щодо ліквідації цього захворювання.

Водночас головний державний інспектор ветеринарної медицини району, міста, району у місті повідомляє про це управління ветеринарної медицини облдержадміністрації.

У неблагополучних господарствах забороняють купівлю та продаж великої рогатої худоби, перегрупування тварин, вивезення фуражу, предметів догляду та молокопродуктів від хворих тварин без попереднього знезараження. За хворими тваринами закріплюють окремий обслуговуючий персонал.

У господарствах з гострим перебігом інфекції ІРТ всіх тварин негайно щеплюють живою вакциною згідно із настановою щодо застосування. Молодняк, одержаний від імунізованих корів, вирощують ізольовано і в разі досягнення ним 1–1,5-місячного віку вакцинують інактивованою вакциною від ІРТ.

У господарствах, стаціонарно неблагополучних щодо ІРТ, передбачають постійне застосування вакцин. Тваринам з клінічними ознаками захворювання щеплюють живу вакцину (згідно з настановою із застосування). Через шість місяців, за відсутності клінічних проявів захворювання, переходять на застосування інактивованих вакцин.

На період карантинних обмежень у господарстві уникають профілактичних вакцинацій від інших захворювань.

Бугаїв, яких використовують у господарствах як плідників, щокварталу досліджують серологічно на наявність антитіл до вірусу ІРТ та вірусологічно (сперму та змиви із слизової оболонки препуція) для індикації вірусу. В разі встановлення діагнозу на ІРТ бугаїв вибраковують незалежно від племінної цінності, а корів і телиць переводять на ректоцервікальний метод штучного осіменіння.

На в'їздах на ферму, де утримують хворих тварин, обладнують дезбар'єр з дезінфекційним розчином, а на вході в приміщення – дезклимки.

Приміщення, у яких утримують тварин з гострим перебігом хвороби, а також предмети догляду, спецодяг, підстилку та гній знезаражують у порядку, передбаченому Інструкцією про проведення ветеринарної дезінфекції, дезінсекції та дератизації.

У неблагополучних господарствах туші забитих тварин за відсутності в них патологічних змін реалізують без обмежень.

Молоко від клінічно хворих на ІРТ корів пастеризують за 70 °С впродовж 30 хвилин. Молоко від клінічно здорових тварин використовують без обмежень.

Обмеження з господарств знімають після одужання тварин, завершення ветеринарно-санітарних оздоровчих заходів, але не раніше ніж через 30 діб після останньої вакцинації.

Заходи щодо ліквідації ІРТ на племінних підприємствах (станціях штучного осіменіння). На неблагополучних щодо ІРТ плем-

підприємствах запроваджують карантинні обмеження, якими забороняється: купівля та продаж тварин; використання тварин для відтворення; перегрупування тварин без дозволу головного лікаря господарства; реалізація сперми та ембріонів без обов'язкового вірусологічного контролю і дозволу головного державного інспектора ветеринарної медицини району, міста.

Клінічно хворих бугаїв вибраковуюють, а тих, які мають особливу цінність і в спермі яких виявлено вірус (антиген) ІРТ, ізолюють, припиняють відбирати від них сперму та щеплюють живою вакциною від ІРТ. Сперму, одержану від них за останні 90 діб, знищують. Бугаїв утримують ізольовано і лікують хіміотерапевтичними препаратами з антивірусними, антибактеріальними протизапальними властивостями.

Після клінічного одужання бугаїв їх сперма підлягає 2-разовому з інтервалом 30 діб обов'язковому вірусологічному контролю і надалі (якщо сперма вільна від збудника) 4 рази на рік (щокварталу). У разі вірусовиділення впродовж року бугаїв вибраковують, а інших щеплюють 2 рази на рік інактивованою вакциною від ІРТ.

У разі виявлення в спермі бугаїв вірусу (антигену) ІРТ за діагностичних досліджень банк сперми від цих бугаїв підлягає додатковому дослідженню за три місяці до виявлення антигену і три місяці після його виявлення. Позитивну сперму знищують.

Сперму від клінічно здорових бугаїв, вільну від вірусу ІРТ, зберігають окремо в посудинах Дьюара й використовують без обмежень. Біологічні сховища періодично дезінфікують.

У бугаїв, які контактували з хворими тваринами, досліджують проби сперми один раз у квартал впродовж року та вакцинують їх інактивованою вакциною від ІРТ двічі на рік з інтервалом 6 місяців.

Впродовж року в господарствах, де утримуються серопозитивні тварини, не менше ніж два рази на рік від усіх бугаїв досліджують сперму на наявність вірусу або антигену.

У господарствах стаціонарно неблагополучних щодо ІРТ, передбачають постійне застосування вакцин. Тварин з клінічними ознаками захворювання щеплюють живою вакциною від ІРТ. Через 6 місяців за відсутності клінічного прояву захворювання та вірусовиділення з патологічного матеріалу переходять на застосування інактивованої вакцини.

У разі виявлення в бугаїв антитіл у діагностичних титрах (у РН – 1:4 і більше, у РНГА, РНБА, РА – 1:16 і більше, в ІФА – 1:100 і більше) у строки, не пов'язані з вакцинацією, їх ізолюють, прово-

дять клінічне обстеження і досліджують сперму на наявність вірусу (антигену) ІРТ. У разі негативних результатів вірусологічного дослідження сперми бугаїв переводять у загальне приміщення. Надалі від них щокварталу досліджують сперму на ІРТ впродовж періоду їх використання.

Обмеження з господарств знімають після одужання тварин, завершення ветеринарно-санітарних оздоровчих заходів, однак не раніше ніж через 30 днів після останньої вакцинації. Реалізацію тварин, сперми та ембріонів дозволяють проводити не раніше ніж через 2 місяці після зняття карантину з господарства або зони, у яких поголів'я великої рогатої худоби вакцинують від ІРТ.

КОНТАГІОЗНА ЕКТИМА ОВЕЦЬ І КІЗ

Контагіозна ектима (лат. *Ectima contagiosa*, *Ecthyma contagiosum ovium et caprarum*; син. контагіозний пустульозний дерматит овець та кіз; “болючий рот”) – контагіозна, зоонозна, з гострим перебігом хвороба дрібної рогатої худоби, деяких видів нещодавно одомашнених і диких тварин, що характеризується специфічним ураженням губ (утворення папул, везикул і пустул), слизової оболонки рота, молочної залози, голови і кінцівок (інколи ураженням внутрішніх органів).

Історична довідка. Вперше контагіозну ектиму овець і кіз було зареєстровано ще у XVIII ст. в Англії (Стіб, 1787), однак вірусну етіологію встановлено значно пізніше у Франції (Ейно, 1921). Дослідник відтворив захворювання експериментально і довів вторинне значення збудника некробактеріозу.

Раніше це захворювання ототожнювали з вітряною віспою, паршами рота і губ. Гутіра і Марек збудника контагіозної ектими вважали ідентичним збуднику некробактеріозу, Целлер (1920) ідентичним збуднику віспи овець. Починаючи з 1960 р. хвороба отримала назву контагіозна ектима або контагіозний пустульозний стоматит. У 70-х роках XX ст. хворобу реєстрували у вівчарських господарствах РРФСР колишнього СРСР. Нині, за повідомленнями МЕБ, захворювання реєструють серед овець і кіз у країнах Африканського континенту. Спалахи у вигляді епізотій спостерігають в ПАР, ензоотично неблагополучними є Алжир, Кот-д'Івуар, С'єрра-Леоне, Туніс, Гвінея-Бісау, Лівія, Малаві, Марокко, Намібія. Спорадичні випадки захворювання реєструють в Беніні, Ботсвані, Ефіопії, Гані, Кенії, Ліберії, Нігерії, Зімбабве.

Наприкінці минулого століття контагіозна ектима мала значне поширення і в Південній Америці: Гайані, Уругваї, Аргентині, Болівії, Коста-Ріці, Кубі, Гватемалі, Мексиці, Нікарагуа, Перу, Венесуелі тощо (Грищенко А.С., 1973; Медведєв С.С., 1994).

Значне поширення контагіозна ектима має і в країнах Азії, особливо в Омані, Лівані, Йорданії, Лаосі, Монголії. В Ірані, Непалі, Туреччині, Арабських Еміратах, Бангладеш, Ізраїлі хворобу реєструють спорадично.

Хвороба завдає значних економічних збитків вівчарським господарствам. Втрати складаються із зниження вгодованості тварин, відмови лактуючих маток від ягнят внаслідок ураження вимені, відставання ягнят у рості й розвитку, їх загибелі (більше 10 %), від виснаження або внаслідок ускладнення некробактеріозом. За спонтанного перебігу можуть перехворіти всі тварини стада. Описані випадки цього захворювання, коли летальність серед овець досягала 50, а серед ягнят – 90 % (Abu E.M., Housawi F.M., 2009).

Збудник – вірус *Orf* (*ORFV*; Орф), належить до роду *Parapoxvirus* підродини *Chordopoxvirinae* родини *Poxviridae*. Парапоксвіруси включають *Pseudocowpox* (*PCPV*), вірус папульозного стоматиту ВРХ (*BPSV*) і *Parapoxviruses* оленів у Новій Зеландії (*PVNZ*). Ймовірно, до цього роду можна віднести вірус *Sealpox*, вірус *Ausdyk*, *Parapoxvirus* північного оленя і вірус контагіозної ектими Шамуа (*Chamois*) (Fleming S.B., Mercer A.A., 2007).

Цей вірус містить лінійну дволанцюгову ДНК. Розміри віріонів 220–300 на 140–170 нм. Усі штами збудника серологічно ідентичні. Припускають можливість існування різних антигенних типів вірусу. Вірус індукує утворення вірусонейтралізуючих, комплементозв'язувальних, аглютинабельних і преципітувальних антитіл. Титр аглютининів у овець, кролів і людей, що одужали, досить високий. Інші антитіла накопичуються в сироватці крові хворих і перехворілих тварин у низьких титрах. Тому для серологічних досліджень здебільшого використовують сироватки від гіперімунізованих тварин. Вірусонейтралізуюча активність таких сироваток незначна: нерозведена сироватка здатна нейтралізувати 10–1000 інфекційних часток вірусу (Lojkic I. et al., 2010).

Збудник добре розмножується в первинній культурі клітин шкіри, сім'яників, нирки ембріона свині і великої рогатої худоби, а також у клітинах нирки дорослої вівці з проявом ЦПД. У культурах клітин ниркового епітелію дорослої вівці, її плода, шкіри плода вівці вірус утворює прозорі округлі, з рівними краями негативні колонії

(бляшки). Вакцинні та епізоотичні штами цього вірусу не відрізняються за морфологією і розмірами бляшок. Вакцинний штам *КК* розмножувався в органній культурі шкіри неімунних овець і на 5-у добу інкубування накопичувався в титрі до 10^6 ТЦД₅₀/см³. В органній культурі шкіри імунних тварин вірус не розмножується. Культуральний вірус проявляє імуногенні властивості, однак втрачає пірогенні. Цитопатичні зміни, які спричинює вірус контагіозної екtimi, на відміну від змін, що зумовлюють віруси віспи, характеризуються тим, що включення типу А зустрічаються іноді. Крім того, цей вірус індукує утворення нових компактних включень всередині або поряд зі сформованими зернисто-сітчастими включеннями типу В. Це свідчить про слабку аутоінтерференцію вірусу контагіозної екtimi та про можливість суперінфікування вже заражених клітин. Вдавалося адаптувати вірус до культури клітин курячих фібробластів.

Стійкість. Вірус стійкий до висушування. У струпах в умовах кімнатної температури він зберігає патогенність до 12–15 років (в умовах довкілля в струпах до 17 років), за природних умов у сухих струпах зберігається впродовж 4 років, у висушеному стані в запаяних ампулах – 6 років. Культуральний ліофілізований вірус в ампулах за кімнатної температури зберігається більше 5 років. У вологому середовищі гине порівняно швидко: за 64–65 °С – впродовж 2 хв, 60–63 °С – 5 і 56–59 °С – 30 хв. У дистильованій воді інактивується через 24 год, але стійкий до розчинів перманганату і сонячних променів (42 год). Чутливий до ауреоміцину, концентрації водневих іонів (*pH*) нижче 3 і хлороформу, менш чутливий до ефіру. У тваринницьких приміщеннях вірус зберігає активність більше 3 років, на пасовищних рослинах і сіні – до 300 діб, на поверхні ґрунту і в гної – до 200 діб та в ґрунті на глибині 10–20 см – 100 діб. Розчини лугів (2 %) знезаражують вірус впродовж 5 хв, а фенолу – за 20 хв (Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Gallina L., Scagliarini A., 2010; Spyrou V., Valiakos G., 2015).

Епізоотологічні відомості. Контагіозну екtimi виявлено у всьому світі в тих країнах, де розводять овець.

Контагіозну екtimi здебільшого реєструють у овець і кіз. Молодняк овець та кіз до 10-місячного віку більш сприйнятливий до цього захворювання ніж дорослі тварини. Цю хворобу також спостерігають у інших копитних, включно з альпаками, звичайними оленями (*Cervidae*) і північними оленями (*Rangifer tarandus*). Реєструють захворювання також у японських серау (*Capricornis crispus*), вівцебиків (*Ovibos moschatus*), снігових баранів (*Ovis canadensis*), сичуа-

ньського такіна (*Budorcas taxicolor tibetana*), вилорогів (*Antilocapra americana*) і вапіті (*Cervus canadensis*), і ймовірно, уражуються деякі види диких серн (*Rupicapra rupicapra*). Деякі дослідники описували це захворювання у верблюдів і південноамериканських верблюдів, білок (Khalafalla A. et al., 1994; Klein J., Tryland M., 2005; Abubakr M.I. et al., 2007; Guo J. et al., 2004; Inoshima Y. et al., 2010; Vikoren T. et al., 2008; Tryland M. et al., 2013; Spyrou V., Valiakos G., 2015).

Людина заражається ектимою овець іноді, здебільшого, у разі контактів із хворими тваринами. Зараження відбувається за наявності шкірних дефектів (порізів, подряпин). Ураження розвиваються в місці проникнення збудника, здебільшого на кистях рук або на пальцях. Серед людей контагіозну ектиму спричинену вірусом Орф, здебільшого реєструють в певних групах ризику: ветеринарні хірурги, фермери, пастухи, працівники забійних пунктів, мисливці (Nettleton et al., 1996; Acha P.N., Szyfres B., 2003; Kuhl J.T. et al., 2003; Midilli K. et al., 2013; Arranz et al., 2000; Georgiades et al., 2005; Nourani and Maleki, 2006; Turan et al., 2013; Nougairede et al., 2013; Kitchen et al., 2014). Інкубаційний період у людей триває декілька діб. Хвороба здебільшого виникає у вигляді поодиноких папул, які виникають на пальцях рук або інших ділянках тіла. Симптоми характеризуються лімфангітами, аденітами, гарячкою, загальним нездужанням, больовим синдромом в місцях ураження. Хвороба здебільшого самообмежена, й проходить без лікування впродовж 3–6 тижнів. Більш тяжко може перебігати в людей з різними імунодефіцитними станами (Degraeve et al., 1999). Частота захворювань і розповсюдженість інфекції у людей не визначені. Фахівці однієї сільської лікарні в Уельсі намагались кількісно оцінити розповсюдження хвороби серед своїх пацієнтів і виявили, що 73 із 251 респондента мали хоча б один раз в житті відповідні ураження, причому чверть із захворілих навіть не звертались до лікарів (Buchan J. et al., 1996).

Вважають, що переробка домашнього м'яса або забій тварин без відповідного ветеринарного нагляду становить значні ризики захворювання в людей. Мусульманське населення в Європі, купуючи ягнят для приготування їжі в домашніх умовах, піддається ризику цього захворювання (Nougairede et al., 2013). У разі наявності в тварин типових клінічних ознак ризик зараження надзвичайно великий, адже для зараження людини потрібна незначна кількість вірусу (Yirrell et al., 1994). Зараження людини може відбуватись під час завантаження або розвантаження ягнят, люди які роблять таку роботу дозволяють ягнятам ссати пальці, причому якщо тварина хвора і є

мікротравми на шкірі рук людей зараження відбудеться обов'язково. Особливо у весняний час сезону окотів стає популярним відправляти цілі групи дітей із дитячих садків у вівчарські/козині ферми для екскурсій, що також становить значний ризик потенційної передачі вірусу Орф дітям і дорослим (Ganter M., 2015).

Інколи випадки контагіозної ектими реєстрували в котів і собак (Fairley R.A. et al., 2008). Кролі й миші можуть бути заражені експериментально, однак можливість зараження визначається штамом і дозою. Для постановки біопроби можна використати цуценят 2-місячного віку. У кролів після утворення дрібних папул спостерігають лущення шкіри та швидке одужання (Грищенко А.С., 1973; Cargnelutti J.F. et al., 2011).

Джерелом збудника інфекції є хворі та перехворілі тварини. У зовнішнє середовище вірус виділяється зі струпами, кірочками та витоками з ротової порожнини. Чинниками передачі збудника є годівниці, корми, вода, кошари, тепляки, предмети догляду, підстилка і пасовища. Вірусом забруднюється шкірний покрив овець, предмети догляду, одяг чабанів. Вівці можуть заражатися під час випасання на забруднених пасовищах, поїдання контамінованого сіна, комбікормів, у разі напування із заражених водойм, безпосереднього контакту хворих тварин із здоровими. Провідне значення у розповсюдженні хвороби належить перехворілим тваринам-вірусоносійм. Вірус може бути занесений у благополучні господарства з тваринами, що завозять (хворими або перехворілими). Зараження відбувається за контакту хворих та здорових тварин із хворими, які надходять із неблагополучних господарств, через травмовані ділянки шкіри і слизові оболонки (здебільшого ротової порожнини).

Хвороба виникає як ензоотія, з локалізацією процесу на слизовій оболонці ротової порожнини або на шкірі лицьової частини голови й кінцівок. Рідше уражується шкіра вим'я, шкіра й слизові оболонки статевих органів. Тяжче та частіше хворіють тварини у посушливий період, наприкінці літа та восени (часте травмування слизових ротової порожнини грубими рослинами). Спостерігають стаціонарність цього захворювання. Ензоотичні спалахи серед ягнят можуть виникати на пасовищах із відгоном, після їх відлучення або перегону на інші ділянки. Спалахи цього захворювання можуть відбуватись щорічно в заражених вірусом приміщеннях. Дорослі вівці в цьому разі мають певний імунітет. Різні стресові чинники можуть збільшувати ризик прояву клінічних ознак. Якщо стадо не піддають профілактичній вакцинації захворюваність у молодняку до року може становити до 80 %.

Хоча навіть у цьому разі рівень летальності є заниженим (менше 1 %). Збільшення летальності зумовлюють секундарні інфекції або інвазії (ускладнення перебігу бактеріями, личинками черв'яків), або голодування козенят і ягнят, коли матки внаслідок ураження вим'я не дають себе ссати (загибель від голоду). У спеціальній літературі були повідомлення про надзвичайно тяжкі або генералізовані ураження в тварин, можливо, через більш вірулентні штами вірусу або породні чинники (кози Буера і фризські вівці можуть бути більш сприйнятливими) (De la Concha-Bermejillo A. et al., 2003).

Якщо в господарстві хвороба з'являється вперше, хворіють як молоді, так і дорослі тварини. Захворюваність досягає 50 %, летальність 10–20 %, а серед ягнят – до 90 % (Медведєв С.С., 1994).

Контагіозна ектима нерідко ускладнюється некробактеріозом або копитною гниллю. У такому разі захворювання перебігає тяжче і з ускладненнями. За неускладненого секундарною мікрофлорою перебігу хвороба триває 2–3 тижні, а за ускладненого – 40–50 діб. За такого розвитку подій можуть захворіти всі тварини отари й близько 12 % з них може загинути (Greig A.S., 1956; Гришенкова А.С., 1973).

Патогенез. Вірус міститься у везикулах, папулах, кірках і струпах хворої тварини. У крові і виділеннях виявити його не вдається. Під час уражень слизової оболонки ротової порожнини вірус можна виділити також із уражених ділянок і витоків. Збудника не виявляли в калі, лімфатичних вузлах, внутрішніх органах, крові й кістковому мозку хворих тварин. Тобто генералізація процесу за цього захворювання практично не відбувається (Haig D.M., McInnes C.J., 2002; Martins M. et al., 2014).

Ушкодження *ORFV* розвиваються стадійно: макула (розеола), папула, везикула, пустула, струп (круста) (Fleming S.B., Mercer A.A., 2007). Доброякісні ураження проходять приблизно через 6–8 тижнів. Гістопатологічні особливості інфікованої шкіри характеризуються васкуляризацією й набряканням кератиноцитів, ретикулярною регенерацією й вираженою епідермальною проліферацією (McKeever D.J. et al., 1988; Robinson A.J., Lyttle D.J., 1992; Jenkinson D.M. et al., 1990, 1991). Нейтрофіли мігрують в ділянки ретикулярної регенерації, спричинюючи мікроабсцеси, які розриваються на поверхні. Гістопатологія нижніх шарів дерми включає набряк, виражену капілярну дилатацію й інфільтрацію запальних клітин. Папіломатозні новоутворення часто розвиваються за природної інфекції *ORFV* (Reid H.W., 1991).

Вірус Орф впливає на молочну залозу лактуючих овець, змінюючи місцеві захисні механізми в бік сприятливих чинників щодо

виникнення маститу (Mavrogianni V.S. et al., 2007, 2008). Нині встановлено, що вірус має чинники, які пригнічують запальний ефект в організмі ураженої тварин. Це інтерлейкін-10, який пригнічує вироблення цитокінів активованими макрофагами, та ще один білок, який інгібує біологічну активність гранулоцитарного макрофаг-колонієстимулювального чинника й інтерлейкіну-2 (Haig D.M., McInnes C.J., 2002). Гранулоцитарний макрофаг-колонієстимулювальний чинник має важливе значення в активації нейтрофілів і макрофагів й покращенні хемотаксису й виробленні пероксидази із нейтрофілів, а інтерлейкін-2 посилює фагоцитарну дію макрофагів (Sordillo L.M. et al., 1997). За цієї інфекції пригнічується активність макрофагів вимені (Mavrogianni V.S. et al., 2006).

Філогенетичний аналіз показав, що як вірусні інтерлейкіни-10, так і гени чинника росту ендотелію судин (*VEGF*) (Lyttle D.J. et al., 1994) були “захоплені” у свого господаря під час еволюції парапоксвірусів. Гени, такі як білок, що зв’язує хемокіни (*CBP*) (Seet V.T. et al., 2003), і білок, який зв’язує гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний чинник і інтерлейкін-2 (*GIF*) (Deane D. et al., 2000), ймовірно, походять від загального пращурного гена поксвірусу, в той час як три інгібітори сигнального шляху парапоксвірусного ядерного чинника (*NF*)-*κB* не мають гомології з іншими відомими інгібіторами *NF*-*κB*. Гомолог анафазостимулювальної складної субоддиниці, яка, як вважають, маніпулює клітинним циклом і посилює синтез вірусної ДНК, ймовірно, є специфічною адаптацією для реплікації вірусу в кератиноцитах (Fleming S.B. et al., 2015). Крім того, в цього вірусу виділені нещодавно інгібітори апоптозу (Westphal D. et al., 2007).

Перебіг і клінічні ознаки. Інкубаційний період становить 2–5 діб, іноді до 12 діб. Хворіють вівці й кози всіх вікових груп, особливо тяжко – молодняк. У стаціонарно неблагополучних господарствах дорослі тварини хворіють рідко. У лактуючих вівцематок можуть реєструватись ураження на сосках вимені. Ензоотичні спалахи в таких господарствах, здебільшого, спостерігають у період окоту або після відлучення молодняку від маток.

Хвороба перебігає гостро, підгостро і хронічно. Розрізняють також стоматитну, губну, копитну та генітальну форми.

У ягнят, що заражаються впродовж перших діб життя, здебільшого уражається слизова оболонка ротової порожнини. Хвороба в них перебігає тяжче. У дорослих *овець* на уражених ділянках ротової порожнини з’являються червоні цятки діаметром від 2 до 15 мм,

у центрі їх згодом утворюються пухирці з прозорим або мутним вмістом. Збільшуючись у розмірі, пухирці швидко розкриваються, і на їх місці утворюються ерозії. Через 2–3 доби ерозії вкриваються фібринозними нашаруваннями, під якими розростається грануляційна тканина, що заповнює згодом увесь дефект. В окремих випадках, коли грануляційна тканина досить активно розростається, на місці дефекту виникають гроноподібні та малиноподібні утворення завбільшки з волоський горіх.

За ускладнень на місці ерозій (на яснах, щоках, язиці) можуть виникати некротичні вогнища або глибокі виразки, що не загоюються. Патологічний процес може розповсюджуватись на ділянку глотки й гортані, стравохід і трахею.

У дорослих тварин на початку захворювання з'являються червоні плями різних розмірів, у центрі яких утворюються вузлики, а згодом везикули і пустули. У разі розриву пустул залишаються ерозії, витікання, на місці яких утворюються кірки та струпи, через ураження кінцівок з'являється кульгавість. За появи поодиноких вузликів, здебільшого в дорослих овець, перебіг захворювання сприятливий і закінчується одужанням тварин через 2–3 тижні. За значної кількості вузликів (здебільшого у ягнят 2–10-місячного віку) хвороба перебігає тяжче: губи набрякають, вузлики зливаються, утруднюється приймання корму та води. За тяжкого перебігу хвороби губи вкриваються кірками у вигляді панциру. Тварини не можуть приймати корм і різко худнуть. Часто патологічний процес із шкіри губ поширюється на слизову оболонку внутрішньої поверхні губ, ясен, щік, піднебіння, язика, глотки, спричинюючи змішану форму перебігу хвороби.

Загалом у дорослих овець (рідше ягнят) спостерігають доброякісний перебіг цього захворювання, епітелізація відбувається без утворення рубця. Через ускладнення перебігу загоювання відбувається повільно, а в тяжких випадках (за наявності некротичних вогнищ та виразок) хворі ягнята переважно гинуть. Паралельно з розвитком патологічного процесу на слизовій ротової порожнини виникає ураження губ, носового дзеркальця, крил носа та інших ділянок на голові. Проявляється стадійність процесу (червоні цятки, вузлики, везикули, пустули), останні збільшуючись зливаються у великі вогнища. За ускладнення процесу гнійною мікрофлорою утворюються виразки з товстими кірковими нашаруваннями, з тріщин виділяється гноєподібна рідина з іхорозним запахом, губи потовщені, нижня губа відвисає (*зубна* форма). У ягнят часто помітні пінисті або сли-

зові витікання з ротової порожнини. Вони містять частки змертвілих тканин і мають неприємний запах. Хворі ягнята із зусиллям ссуть вівцематок або взагалі не беруть сосок, відстають у рості й розвитку, худнуть і нерідко гинуть. Температура тіла у хворих тварин може підвищуватись на 1–2 °С.

Патологічний процес у ягнят може розвиватись або обмежено (на слизовій ротової порожнини або шкірі голови) чи розповсюджуватись із слизової оболонки ротової порожнини на шкіру губ та інші ділянки шкіри голови й тулуба.

Копитну форму хвороби здебільшого реєструють в овець, яких утримують в місцях, де ґрунтово-кліматичні та господарські умови зумовлюють мацерацію і травматизацію нижніх частин кінцівок. Уражується одна, іноді – декілька кінцівок. У міжкопитній щілині, у ділянці вінчика розвивається везикуло-пустульозний процес, який закінчується утворенням кірок, із поступовим їх підсиханням і відпаданням. За ураження кінцівок запальний процес локалізується на передній та боковій поверхні вінчика і пута. Потім він переходить на копитце. Здебільшого везикуло-пустульозний процес ускладнюється вторинною мікрофлорою. Хворі тварини кульгають, пересуваються на карпальних суглобах, часто лежать, виснажуються.

У маток, що годують ягнят, ураження (розеоли, папули, везикули, пустули, кірки) виявляють на сосках і вимені. Через ускладнення можуть розвиватись тяжкі форми маститу (гангренозний). Такі матки не дають себе ссати. Іноді ураження виявляють на соромітних губах, препуції, навколо анального отвору.

Неускладнені випадки контагіозної ектими переважно закінчуються впродовж 1–2 місяців. Ягнята гинуть або від виснаження, або внаслідок ускладнення перебігу основного захворювання вторинною інфекцією (Nosamani M. et al., 2009; de Oliveira C.H. et al., 2012).

Повідомлялось, що у частини північних оленів реєстрували ураження порожнини рота без видимих шкірних уражень. Такі ураження іноді можуть бути доволі великими. Іноді ураження можуть розповсюджуватися на стравохід, шлунок, кишечник або дихальні шляхи.

Тяжкі випадки з більш загальними й/або постійними ураженнями було зареєстровано в окремих тварин або стадах. В одного виду, кіз Буера, розвивався великовогнищевий, тяжкий проліферативний дерматит, який супроводжувався хронічною пневмонією, артритом і лімфаденопатією середнього й тяжкого ступеня. Такі тварини хворі-

ли впродовж трьох і більше місяців, поки їх не піддавали вимушеному забою.

За повідомленнями К.Н. Бучнева та ін. (1963–1965), у господарствах Казахстану підсисні ягнята та дорослі вівці хворіли іноді. У ягнят після відлучення хвороба проявлялася ураженням губ і копит. У куточках рота і на шкірі губ з'являлися рожево-червоні цятки. Потім на їх місці утворювалися везикули, які через добу перетворювалися у пустули. Останні підсихали, утворюючи сірувато-брунатні кірочки, які через 10–14 діб відпадали. Патологічний (везикулопустульозний) процес міг розповсюджуватись і уражувати шкіру лицьової частини голови, грудей, внутрішньої сторони стегна, вінчика, статевих органів. Ураження вінчика та міжкопитної щілини спричинювали кульгавість (цит. за Медведєвим С.С., 1994; Smith M., Sherman D., 1994).

П.П. Самойлов та А.А. Аливердиев (1967) в Дагестані виявляли це захворювання, назвали його контагіозний пустульозний стоматит, тому що провідними клінічними ознаками були масові ураження слизової оболонки ротової порожнини (*стоматитна* форма). За спостереженнями авторів, першим симптомом захворювання було скупчення по краях губ незначної кількості пінистої слини. Через добу на внутрішній поверхні губ, на яснах, язиці, щоках, рідше піднебінні з'являлися червоні цятки. На другу добу на їх місці утворювалися червоні цятки, а потім везикули й пустули. Останні розкривалися, утворюючи ерозії з рожево-червоною грануляційною тканиною, вкритою сіруватими фібринозними нашаруваннями, які легко знімалися.

За *генітальної* форми ураження виявляють на шкірі мошонки та препуція у самців; на вимені, сосках, слизовій оболонці статевих губ і піхви в самок. Хвороба перебігає досить легко, іноді ускладнюється маститом (Сюрин В.Н. и соавт., 1998; De la Concha-Bermejillo et al., 2003; Gouletsou and Fthenakis, 2010; Billinis et al., 2012). В цьому разі за ускладнення перебігу збудником некробактеріозу виникають серйозні ураження й некрози. У баранів виникають виразкові ураження на крайній плоті, що призводить до неможливості парування з матками, втрати лібідо, неповної ерекції.

Перебіг захворювання можуть ускладнювати не лише *Fusobacterium necrophorum*, часто за ускладнених форм перебігу з тканин виділяють стафілококи, стрептококи, коринібактерії, іноді *Dermatophilus congolensis* тощо. Однак хвороба, здебільшого, самообмежується проявом незначних клінічних уражень, в окремих тварин інфекція перебігає субклінічно.

У 2008 році в спеціальній літературі в котів було описано три випадки контагіозної ектими, яких утримували на фермах із дрібними жуйними. В усіх трьох випадках ураження були зареєстровані на ногах. В одному випадку це були великі, пухкі розеоли, які зовні нагадували цвітну капусту. В інших випадках реєстрували виразкові ураження пальців, які розповсюджувались вище, навіть після їх ампутації. В усіх випадках тварин піддали евтаназії (Fairley R.A. et al., 2008).

У 70-х роках минулого століття було описано декілька випадків контагіозної ектими в собак, яким згодовували м'ясо або туші овець у непровареному вигляді. У собак розвивались округлі ділянки гострого дерматиту з виразками і струпами, переважно навколо голови.

У експериментально інфікованих кролів виявляли ураження шкіри від слабких до помірних, спочатку це була самообмежена локальна еритема, згодом макула, папула, дрібний міхурець і пустула. Подібні, але доволі слабкі ознаки реєстрували у експериментально заражених мишей.

Патолого-анатомічні зміни проявляються ураженням губ, ясен, значною виразковістю язика та піднебіння, де відбувається проліферація епітеліоїдного шару без утворення кірок. Виразковість та зміни проліферативного типу можна виявити в шлунково-кишковому тракті (рубець, сітка, книжка, сичуг, кишечник).

У разі ускладнення секундарною мікрофлорою (збудник некробактеріозу, пастерели тощо) вогнища некрозу і виразки виявляють в слизовій оболонці ротової порожнини, шкірі губ і ніг, ротовій порожнині, язиці. Проліферативні ураження виявляють також у ділянці гортані, на слизових оболонках стравоходу, рубця, сітки, кишок і сичуга; міліарні некротичні ураження – у печінці, бронхопневмонію і великі некрози в печінці (здебільшого це некробактеріозні ураження). У черевній порожнині виявляють фібринозний ексудат. У легнях виражені застійні явища та ознаки катаральної бронхопневмонії (Грищенко А.С., 1973).

Під час проведення гістологічних досліджень в епідермісі ділянок ураження виявляють ретикулярну дегенерацію і внутрішньоклітинні включення, а також акантоз, паракератоз, лейкоцитарну інфільтрацію, гіперемію судин, скупчення гістіоцитів, лімфоцитів та полібластів. Виявляють також балонуючу дегенерацію кератиноцитів і еозинофільні цитоплазматичні включення. Іноді зміни відмічали в стравоході, рубці, яєчнику, легнях, серці, нижньому відділі кишечника (Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Paiba G.A. et al., 1999).

Крім уражень шкіри у кіз Буєра виявляли значну або помірну лімфаденопатію дренуючих лімфатичних вузлів у місцях ураженої шкіри. У цих тварин також реєстрували гнійний артрит, хронічну фібринозну пневмонію й передчасну інволюцію тимуса.

Діагностика. Діагноз встановлюють із урахуванням епізоотологічних даних, клінічних та патолого-анатомічних ознак, кінцево – результатів лабораторних досліджень.

Із епізоотологічних даних потрібно враховувати високу контагіозність. У господарствах, де хворобу реєструють вперше, вона набуває масового прояву, уражуючи всіх тварин незалежно від породи й віку. Ягнята (до 25-добового віку), які перехворіли на контагіозну ектиму, набувають специфічної стійкості (на 12–16 міс). Із клінічних ознак діагностичне значення мають ураження слизової оболонки ротової порожнини та шкіри губ. Під час ретельного обстеження хворих тварин на слизовій оболонці ротової порожнини виявляють ерозії, або пухирці, а на різних ділянках голови і тулуба – везикулярно-пустульозний процес.

Лабораторні дослідження проводять методами вірусоскопії й гістологічних досліджень, виділення вірусу на культурі клітин, індикації та ідентифікації вірусу в серологічних реакціях, біологічної проби і ретроспективно (серологічні реакції).

Для лабораторного дослідження від хворих тварин беруть кірочки, струпи, уражені ділянки шкіри й слизових оболонок. Від убитих на 6–12 добу хвороби тварин зрізають гострим лезом ділянки шкіри розміром 2x2 см зі свіжими віспоподібними ураженнями й консервують в 50 % розчині стерильного гліцерину. Для гістологічного дослідження відбирають змінені тканини шкіри й слизових оболонок (іноді й легень), кусочки розміром 1x1, фіксують в 10-кратній кількості 10 % розчину нейтрального формаліну. Для приготування мазків беруть матеріал від тварин у початковій стадії захворювання (стадії везикули або папули). Матеріал в лабораторію ветеринарної медицини направляють із супроводом у термосі з льодом.

Вірусоскопія – швидкий метод, що дає змогу виявляти збудника контагіозної ектими овець у патологічному матеріалі. З патологічного матеріалу готують 2–3 препарати, фарбують за Морозовим і проглядають у мікроскопі під імерсією. У разі виявлення в препаратах значної кількості характерних кокоподібних елементарних тілець чорного кольору розміром 0,2–0,3 мкм, які відрізняються від неспецифічної тканинної зернистості і сторонньої мікрофлори, забарвленої переважно в коричневий колір, результат оцінюють як позитивний.

Проводять також електронну мікроскопію (за можливості), виявлення специфічних тілець-включень (із фіксованих формаліном проб ураженої шкіри від хворих тварин на заморожувальному мікроскопі готують зрізи розміром 5–10 мкм, які фарбують гематоксилін-еозином; за цього захворювання ацидофільні тілця-включення виявляють у цитоплазмі проліферувальних кератиноцитів епідермісу шкіри), виконують також серологічну і варіантну ідентифікацію (РН, РДП (*AGID*), РЗК, ІФА). Застосовують методи досліджень молекулярної біології ПЛР та її модифікації (*LAMP*) (Li J. et al., 2013).

Біопроба. Можна проводити зараження ягнят 3–6-місячного віку. Досліджуваний матеріал наносять одночасно на декілька попередньо очищених і скарифікованих ділянок шкірного покриву – шкіру губ, пахвини, внутрішньої поверхні стегна. Подряпини роблять скарифікатором, гострими браншами ножиць або ін'єкційною голкою. Вони мають бути не глибокими, щоб уникати кровотеч, які можуть перешкоджати проникненню вірусу. Через 2–4 доби на місці інфікування виникає дрібна еритема, потім за ходом подряпин шкіра стає гіперемійованою і припухає. Згодом з'являються дрібні вузлики, на місці яких утворюються спочатку везикули, а потім пустули з сіривато-білим гнійним умістом. Пустули, здебільшого, мають на периферії червоний обідок. Розвиток інфекційного процесу супроводжується посиленням набрякlostі і гіперемії уражених тканин. Пустули збільшуються в розмірі, сусідні зливаються між собою, утворюючи великі вогнища.

Температура тіла може підвищуватись на 1–2 °С особливо якщо патологічний матеріал нанесений на значні ділянки (50 см² та більше), а також у разі ускладнення секундарною мікрофлорою. Із 8–12-ї доби після зараження здебільшого починається процес загоювання. У центрі пустули з'являється темна цятка, яка збільшується, набуваючи брунатного відтінку. Поступово пустули підсихають, і на їх місці утворюються кірки й струпи. Під ними розростається новий шар епідермісу, кірки поступово доволно відпадають. Загоювання уражень здебільшого закінчується до 18–22 доби після інфікування, в окремих тварин – дещо пізніше. Після загоювання рубців, цяток, здебільшого, не залишається. Для подальших досліджень вірусомісний матеріал від експериментально заражених тварин краще відбирати з уражень у ділянці стегна, пахвини – цей матеріал менше забруднений секундарною мікрофлорою, ніж, наприклад, матеріал із губ.

Крім ягнят, можна ставити біологічну пробу на котах. Попередньо у них ретельно вибивають шерсть на боках. Через добу на цих

ділянках гострою препарувальною голкою скарифікують шкіру – роблять декілька перпендикулярних ліній, в які втирають досліджуваний матеріал. Через 2–3 доби на лініях скарифікації з’являються жовтуваті кірочки із підсохлого ексудату за відсутності ознак запалення. Через 4–5 днів шкіра вздовж ліній скарифікації червоніє, припухає, у деяких тварин дещо піднімається у вигляді валиків від яскраво-червоного до вишнево-багряного кольорів, складається таке утворення із злитих між собою папул, які чітко повторюють малюнок скарифікації. Іноді у тварин можуть утворюватись поодинокі папули, безладно розкидані по всій ділянці скарифікованої шкіри (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Диференційна діагностика. Потрібно виключити такі хвороби як некробактеріоз, віспа, ящур, копитна гниль, везикулярний стоматит, блутанг та мікотичний дерматит.

Везикулярний стоматит уражує тварин багатьох видів. Серед лабораторних тварин можна заразити хом’яків і тхорів. Проводять індикацію вірусу із застосуванням РН, РЗК або ІФА. *Некробактеріоз* та *копитну гниль* виключають бактеріологічним дослідженням (пофарбування мазків за Романовським-Гімзою, посів на поживні середовища). Слід враховувати також, що всі ці збудники можуть бути виявлені за контагіозної екtimi як секундарні.

Ураження за контагіозної екtimi (розвиток папул, везикул, пустул) має подібність із ураженнями, що виникають за *віспи* овець. Остання на відміну від контагіозного пустульозного дерматиту перебігає більш гостро, супроводжується підвищенням температури тіла до 41–42 °С, пригніченням, високою смертністю, вираженою генералізованою екзантемою. За необхідності проводять лабораторні дослідження. Враховують, що контагіозна екtima проявляється переважно ураженням слизових оболонок ротової порожнини, здебільшого у ягнят раннього віку, а також у тварин інших вікових груп, особливо внаслідок первинного занесення інфекції в господарство. Крім характерних для екtimi уражень, часто виявляють сильну слинотечу, що проявляється переважно за *ящурою*. Така подібність клінічних ознак призводить іноді до помилкового діагнозу. Ящур серед овець виникає, здебільшого, після прояву захворювання у великої рогатої худоби. На відміну від контагіозної екtimi за ящурою в овець уражуються переважно кінцівки з утворенням афт і ерозій у ділянці вінчика й міжкопитної щілини. За ящурою вузлики на шкірі губ не утворюються; у ягнят раннього віку виникає гастроентерит. Слизова оболонка ротової порожнини здебільшого не уражена.

У разі диференціації цього захворювання від віспи овець і ящуру ставлять РЗК із антисироваткою до збудника контагіозної ектими. Комплекментозв'язувальний антиген виявляють за наявності специфічної кролячої сироватки, яку отримують на очищений вірус методом диференційного центрифугування. Антиген (1 % вірусомісна суспензія на фізіологічному розчині) готують із пустул, кірок, відібраних у хворих овець і ягнят на 3–5 добу захворювання. РЗК ставлять за методикою Накамури (титрування комплекменту в гемолітичній системі не проводять). Специфічний і досліджуваний антиген використовують в розведенні 1:100. РЗК дає змогу диференціювати специфічний антиген контагіозної ектими від інших антигенів (шкірних уражень за віспи овець, афтозних уражень за ящуру, навіть секундарної мікрофлори, яка наявна у хворих на контагіозну ектиму овець – збудники некробактеріозу, пастерельозу, стрептококозу, стафілококозу тощо). У сумнівних випадках ставлять біологічну пробу на неімунних ягнятах і цуценятах 2-місячного віку. Вірусомісний матеріал для біологічної проби (везикулярна рідина або 10 % суспензія з пустул і струпів) центрифугують і додають антибіотики. Ягнят заражають методом втирання у скарифіковану внутрішню поверхню стегна 1 см³ суспензії.

До контагіозного пустульозного дерматиту дещо подібна *катаральна гарячка овець*, яка перебігає з виразковим ураженням язика та припуханням губ. Однак це захворювання не таке контагіозне (передається мокрецьями), характеризується підвищенням температури тіла, пригніченням і, здебільшого, високою летальністю. Реєструють переважно в період льоту кровосисних комах. Вузликівих уражень на шкірі губ не спостерігають. Кінцеву диференціацію проводять вірусологічним дослідженням.

В Англії та США реєструють *виразковий дерматит* вірусної етіології, що перебігає в овець з виразковим ураженням слизової оболонки статевих органів та шкіри навколо статевих губ у самиць і близько препуціального отвору в самців. Іноді виявляють виразкові ураження шкіри губ. Можливий шлях передачі цього вірусу статевий. Вакцинація від контагіозного пустульозного дерматиту не створює імунітету до виразкового дерматиту й навпаки. На території держав СНД виразковий дерматит не реєстрували.

Крім вказаних вище інфекційних захворювань, контагіозна ектима за своїм проявом має подібність до *мікотичного дерматиту*, який в овець здебільшого супроводжується значним набряком губ, дифузною гіперемією і утворенням папул, вкритих тонкими білува-

тими кірками, які поступово можуть потовщуватись і досягати до 5 мм. Після відпадання кірок у місцях уражень залишаються сильно пігментовані цятки (цього не буває за ектими). У мазках, пофарбованих за Романовським-Гімза, виявляють актиноміцети (Грищенко А.С. и др., 1967; Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Watson P., 2004; Wilson D.J. et al., 2002).

Непрямий ІФА на основі панелі моноклональних антитіл до вірусу Орф (Lard et al., 1991; Rosenbusch and Reed, 1983; Inoshima et al., 2001; Kanou et al., 2005) показував антигенні перехресні реакції між вірусом Орф і *Pseudocowpox* вірусом та вірусом бичачого пустульозного стоматиту (Lard et al., 1991; Rosenbusch and Reed, 1983), хоча окремі набори з відповідними групами моноклональних антитіл дозволяли диференціювати вірус Орф від близькоспоріднених вірусів (Inoshima et al., 2001).

ПЛР є доволі точним інструментом діагностичних досліджень і може навіть використовуватись для проведення філогенетичного аналізу між різними ізолятами (Klein and Tryland, 2005). Нещодавні дослідження показали, що можуть бути виявлені відмінності між штамми на основі їх географічного походження (Billinis et al., 2012). В цьому разі молекулярна кореляція штамів із їх географічним походженням може бути корисною, як інструмент під час розслідування спалахів, з метою виявлення походження вірусів. Наприклад, під час нещодавніх спалахів цього захворювання в Індії було визначено їх китайське походження (Kumar et al., 2014).

Імунітет і специфічна профілактика. Перехворювання супроводжується утворенням імунітету, тривалість якого залежить від віку тварини й тяжкості перебігу хвороби. У дорослих овець він, здебільшого триває 6–9 міс. Ягнята, які перехворіли одразу після народження, стають чутливими до зараження після відлучення. Материнські антитіла не захищають нащадків від зараження і практично не перешкоджають розвитку вакцинального імунітету. Однак дослідники зазначають, що в разі повторного зараження тварини хвороба має більш короткотривалий і легкий перебіг.

У людей імунітет до вірусу *Orf* не абсолютний, адже вони можуть хворіти після наступних контактів із вірусом (Ganter M., 2015).

Виявлено низку особливостей прояву інфекції та імунітету в тварин за цього захворювання. Інфекційний процес має локальний прояв: ураження виникають і розвиваються лише в місцях укорінення вірусу. Сусідні ділянки шкіри й слизових оболонок можуть бути втягнуті в інфекційний процес лише в початковий період – до

розвитку часткового або повного імунітету. У такому разі несприйнятливість швидше розвивається в зоні локалізації поверхневих патологічних змін і дещо повільніше – в окремих ділянках. Одночасно зі зниженням чутливості до вірусу в організмі тварини збільшується вміст комплементозв'язувальних, преципітувальних та аглютинабельних антитіл, у той час як вірусонейтралізуючі антитіла накопичуються у незначній кількості і виявити їх, здебільшого, не вдається.

Більш тривалий і напружений імунітет виробляється в імунізованих 8-місячних і старших овець. У такому разі тривалість місцевої резистентності тканин до вірусу різна: слизова оболонка рота – до 17 міс., шкіра губ – більше 12, шкіра стегна – до 8 міс.

Враховуючи, що контагіозний пустульозний дерматит овець і кіз належить до захворювань з добре вираженим клітинним імунітетом, окремі автори рекомендують профілактичну імунізацію проводити введенням вакцини в ділянки найбільш часті локалізації патологічних змін (у ягнят у слизову оболонку рота та шкіру губ). Ягнята, які перехворіли у природних умовах в ранньому віці, до періоду відлучення втрачають імунітет, і спалах захворювання може повторюватись. Доведена передача антитіл до цього вірусу через молозиво й молоко. Молозивний імунітет в ягнят зберігається впродовж 3–4 тижнів. Для специфічної профілактики запропоновано вакцини декількох типів. У 80–90-х роках активно використовували так звану кірочкову (дермальну) вакцину. Це кірочки та струпи, зібрані з уражених ділянок шкіри. Вірус, що міститься в такому матеріалі, має природну вірулентність.

У колишньому СРСР і нині на території РФ застосовують суху культуральну вакцину зі штаму КК (Медведев С.С., 1994), яка має низку переваг над дермальною вакциною. Імунізують тварин втиранням по 0,3 см³ вакцини в скарифіковану ділянку шкіри верхньої губи дворазово з інтервалом 8–12 діб або наносять останню на скарифіковану шкіру внутрішньої поверхні стегна. Вівцям та козам старше 3-місячного віку вакцину вводять двічі з інтервалом 4–6 тижнів, у неблагополучних господарствах – щеплюють все клінічно здорове поголів'я овець і кіз. Новонароджених ягнят щеплюють три рази: у віці 2–3, 10–14 діб і в 3 міс. Якщо через 5–6 діб у місці ін'єкції не утворюються пустули, то вакцинацію повторюють. Оптимальна схема вакцинації включає щеплення маток наприкінці кінності. Імунізацію ягнят повторюють перед відлученням від вівцематок (через 4–6 міс.). У неблагополучних

господарствах щорічно навесні й восени вакцинують все поголів'я до ліквідації захворювання.

У ФРН запропоновано Орф-вакцину із апатогенного штаму D171, який є імуногенним і неконтагіозним. Ягнят вакцинують у 2–3-тижневому віці (Сюрин В.Н. и соавт., 1998). У Великобританії щорічно реалізують близько 2,5 млн доз вакцини від контагіозної ектими овець і кіз, виготовленої з живого атенуйованого вірусу. Однак спалахи інфекції в імунізованих стадах іноді, реєструють. Фахівці зазначають можливий негативний вплив атенуйованого вірусу, який виділяють від хворих тварин разом із епізоотичними штамми (Gilray J.A. et al., 1998). Для профілактики захворювання в Африці поряд з гомологічною вакциною застосовують гетерологічну – від віспи овець і кіз (House J.A. et al., 1992).

Нині для профілактики захворювання застосовують більш безпечні й високоімуногенні вакцини. Вірус попередньо був атенуйований через багаторазове пасажування на курячих фібробластах (Mercante et al., 2008). Також було показано, що препарати виготовлені з вірусу виділеного від кіз, виявились більш ефективними ніж комерційні вакцини для овець (Musser et al., 2008). Однак, як зазначено вище, вірус має здатність уникати реакції імунної системи, тому тривалість несприйнятливості після щеплення становить 6–8 місяців (Haig D.M.; McInnes C.J., 2002).

Лікування. Специфічні засоби лікування відсутні. Під час ураження ротової порожнини слизову оболонку щоденно впродовж 5–10 діб обробляють гліцерином або 5 % розчином настоянки йоду. Рекомендують застосовувати також 0,5 % розчин юглону на денатурованому спирті. В разі ураження шкіри губ, голови, вим'я використовують синтоміцинову емульсію, інші мазі з антибіотиками (Nandi et al., 1999), для обробки шкірних уражень застосовують окиснювачі на основі $KMnO_4$, розчини борної кислоти (Rao et al., 1994). Внаслідок ускладнення перебігу секундарною мікрофлорою ягням всередину дають біовіт (інші антибіотики) у розрахунку 0,02 г/кг маси тіла тварини. За ускладненого перебігу уражені місця піддають хірургічній обробці. Репеленти і ларвіциди можуть бути використані для попередження проникнення личинок черв'яків або мух в рану. Однак діатермія й кріохірургія, які використовувались для лікування внутрішньоротових уражень у ягнят, є малоекономічними. Інші методи лікування, які було досліджено в лабораторії, включають місцеве застосування цидофовіру або цидофовіру/сукральфату (Грищенко А.С., 1973; Медведєв С.С., 1994).

Профілактика та заходи захисту. Профілактика полягає у недопущенні занесення вірусу в господарство, на ферму. Для попередження занесення збудника рекомендують закуповувати овець та кіз із господарств, благополучних щодо заразних хвороб. Слід врахувати, що під час продажу тварин окремі покупці намагаються відкрити рот тварині щоб перевірити слизові рота. В цьому разі продавець має надати одноразові гумові рукавички, які після використання підлягають утилізації.

Усіх тварин, що надходять у господарство, карантинують впродовж 30 діб. У разі виникнення контагіозної екtimi в господарстві запроваджують *карантинні обмеження*. Забороняють введення та виведення тварин із такого населеного пункту, відвідування сторонніми особами приміщень і території, де утримують хворих тварин. Корми, з якими контактували хворі тварини, використовують лише всередині господарства для годівлі коней і великої рогатої худоби. Хворих і підозрілих у захворюванні тварин ізолюють і лікують. Підозрілих у зараженні тварин (умовно здорових) вакцинують. Молоко від овець благополучних отар кип'ятять і використовують у їжу або для переробки на молочні продукти. Трупни знищують, а шкури від них дезінфікують. У приміщеннях проводять дезінфекцію із застосуванням 4 % розчину їдкого натру, 1 % розчину віркону або екоциду. Поточну дезінфекцію проводять один раз у 10 діб, або після кожного виділення хворих тварин. Гній знезаражують біотермічним способом.

Вівцематок за 3 місяці до окоту і ягнят вакцинують живою культуральною вакциною від пустульозного стоматиту із штаму КК, або сухою культуральною вірусвакциною зі штаму Л.

Заражені пасовища не рекомендують використовувати впродовж 2 років, а приміщення, в яких знаходились хворі тварини, потрібно ретельно очищати й дезінфікувати.

Люди, які знаходяться у вогнищі, де є тварини хворі на контагіозну ектиму, мають одягати на руки водонепроникні гумові рукавички, не мати на відкритих поверхнях тіла ран і саден. Після будь-яких маніпуляцій із тваринами необхідно вимити шкіру водою з милом. Крім того, до забою на бойнях мають допускати лише здорових тварин (Nougairede et al., 2013).

Карантинні обмеження з господарства знімають через 30 діб після одужання всіх виявлених хворих тварин, а також проведення остаточної дезінфекції. Однак за господарством встановлюють спостереження ще на 1 рік до проведення благополучного окоту.

ПАПУЛЬОЗНИЙ СТОМАТИТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ

Папульозний стоматит великої рогатої худоби (англ. *Bovine papular stomatitis*, *Stomatitis papulosa of cattle*, “*Infectious ulcerativ, erosive, proliferativ or pseudo-aphthous stomatitis of cattle*”; нім. *Stomatitis papulosa des Rindes*) – інфекційна вірусна хвороба з везикулярними симптомами, яка характеризується наявністю везикулярних уражень на слизових рота, виразковим ураженням на губах, морді, піднятих над поверхнею, іноді уражень у стравоході й передшлунках (Mayr A., Büttner M., 1990).

Історична довідка. Захворювання вперше описане в 1947 році. Пріоритет у виділенні збудника захворювання належить Речко (1957) і Притчарду (1958).

Характеристика збудника. Вірус папульозного стоматиту великої рогатої худоби (*Bovine papular stomatitis virus*; *BPSV*) належить до родини *Poxviridae* роду *Parapoxvirus*. Парапоксвіруси (*PPV*) становлять собою один із вісьми родів у підродині *Chordopoxvirus* (*ChPV*) родини *Poxviridae* і містять в собі вірус *orf* (*ORFV*), вірус папульозного стоматиту великої рогатої худоби (*BPSV*), псевдоков’ячий поксвірус (*PCPV*), *PPV* благородного оленя в Новій Зеландії й *PPV* сірого тюленя (Becher P. et al., 2002; Mercer A.A., Haig D.M., 1999; Nettleton P.F. et al., 1995; Robinson A.J., Mercer A.A., 1995). Передбачають, що представники роду спричинюють захворювання у верблюдів і червоних білок (Dashtseren T. et al., 1984; Sainsbury A.W., Gurnell J., 1995). Специфічними відмінностями *PPV* від інших родів поксвірусів є форма яйцеподібного віріону, перехресна структура на поверхні часток, а також відносно невеликий розмір (Wittek R. et al., 1979; Moss B., 2001). Розмір віріонів становить 160–280 нм.

Вірус спричинює утворення цитоплазматичних включень 2-х типів: базофільні, відповідають включенням типу *B* (описані Карто) і еозинофільні, які відповідають включенням типу *A*. Перші складаються із віроплазми і значної кількості віріонів, які знаходяться на різному ступені розвитку, а інші містять бліду зернистість і непрозорий матрикс без вірусних часток.

Вірус добре розмножується в первинній культурі клітин нирок ембріона ВРХ, спричинюючи ЦПД й утворення включень.

Вірус папульозного стоматиту ВРХ є патогенним для кролів, новонароджених і дорослих мишей.

Від телят на початку 80-х років минулого століття виділили 2 ізоляти цього вірусу – 721 і 8665. За антигенними характеристиками вони не відрізнялись, однак за цими характеристиками різнились із вірусом *Orf*.

Стійкість. Вірус чутливий до рН 3, термолабільний, стійкий до гідроксилбензимідазолу (50 мгк/мл) і трипсину (0,125 %).

Епізоотологічні відомості. Хвороба описана в Північній Америці, Африці, Європі, Японії й Австралії.

Здебільшого хворіють тварини віком до 2 років. *BPSV* уражує худобу всіх вікових груп, але клінічні ознаки здебільшого спостерігаються у телят.

BPSV може перебігати у великої рогатої худоби субклінічно, можливе реінфікування та латентна інфекція (персистування вірусу) (Sensui H. et al., 1999; Iketani Y. et al., 2002; Yaegashi G. et al., 2016). Описано циркуляцію *BPSV* у диких жуйних тварин (Inoshima Y. et al., 2001).

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини. Захворювання перебігає як ензоотія.

Захворювання є зоонозом. У людей *BPSV* може спричинювати професійні інфекції. У працівників, які доять уражених корів, розвиваються ураження на руках (іноді на обличчі), болючі папули, що прогресують до виразкових та коростяних уражень через 4–7 діб (Bowman K.F. et al., 1981).

Патогенез. Вірус розмножується в клітинах плаского багатоядерного епітелію. Ураження мають вогнищевий прояв. Із первинного місця розмноження вірус з лімфою й кров'ю розповсюджується на інші чутливі клітини, де й утворюються характерні папули.

Клінічні ознак і перебіг. Хвороба перебігає доволі легко. Під час цього захворювання утворюються везикулярні, підняті над поверхнею ураження. Іноді виразкові ураження виникають на носі, губах, морді, в роті (піднебіння). Може навіть виникати виразковий езофагіт. Іноді утворюються кратероподібні виразки діаметром до 1 см. Генералізації процесу не буває.

Бразильські дослідники описували формування червонуватих папул (діаметром 3–10 мм), виразок, везикулярних уражень на сосках. Захворювання тривало 7–12 діб. Ураження у хворих тварин були здебільшого мультифокальними й розповсюджувались на три або всі соски кожної корови. Постраждали корови відчували сильний локальний біль, не дозволяли себе доїти. Останнє

призводило до переривання лактації та, іноді, до вторинного маститу (de Sant'Ana F.J.F. et al., 2012).

Крім того, захворювання може супроводжуватися гарячкою, лейкопенією, іноді діареєю.

Патолого-анатомічні зміни. На слизовій оболонці язика, ясен, шік, зіва й шкірі навколо губ виявляють папули – щільні дрібні вузлики сіро-жовтого кольору. На їх місці утворюються кратероподібні ерозії й виразки діаметром до 1 см.

Гістологічні зміни виявляють в клітинах шипоподібного шару плаского багат шарового епітелію слизової оболонки ротової порожнини. Альтерація клітин, інфільтрація запальним ексудатом і клітинними елементами крові призводять до утворення папул і ерозій. Дегенерація клітин відбувається за типом ретикулярної дегенерації і балонуючої коліквациї. Загоювання відбувається завдяки клітинам базального шару. Крім того, в епідермісі спостерігають акантоз, спонгіоз та паракератотичний гіперкератоз із суміжними фокально розширеними виразками та мультифокальним запальним інфільтратом. Тіла еозинофільних включень спостерігали в цитоплазмі епітеліальних клітин (de Sant'Ana F.J.F. et al., 2012).

Діагностика. Діагноз встановлюють на підставі аналізу епізоотологічних, клінічних і патолого-анатомічних даних. Найбільш характерними для хвороби є лейкопенія, поява щільних дрібних папул на слизовій оболонці ротової порожнини.

За цього захворювання виявляють цитоплазматичні включення, які містять парануклеарний ацидофільний компонент, оточений кільцеподібною зоною.

Остаточний діагноз ґрунтується на виділенні вірусу й наступної його ідентифікації в ПЛР (de Sant'Ana F.J.F. et al., 2012).

Диференційна діагностика. Передусім захворювання потрібно диференціювати від віспи корів, ящуру, везикулярного стоматиту, маміліту великої рогатої худоби й інфекційного ринотрахеїту ВРХ. Під час *віспи корів* ураження виявляють на шкірі сосків вимені, тулуба. Запальний процес охоплює глибокі шари дерми. На *ящур* хворіють інші види тварин; спостерігають дегенеративно-некротичні ураження м'язових волокон серцевого й скелетних м'язів. Уражується шкіра сосків вимені й кінцівок, слизова рубця, чого не реєструють під час папульозного стоматиту. Здебільшого, афти розкриваються й утворюються ерозивно-виразкові ураження. Під час *везикулярного стоматиту* уражується шкіра сосків, вимені

й кінцівок. Крім того, хворіють коні й свині. Доволі тяжко диференціювати це захворювання від *вірусного маміліту*, за якого уражаються також телята, шкірні ураження можуть відшаровуватись клаптями, везикулярні ураження мають деяку здавленість в центрі. За *інфекційного ринотрахеїту* в корів везикулярні ураження виявляють на вульві. В уражених молодих тварин спостерігають ознаки риніту, трахеїту, бронхіту. В усіх випадках для достовірної диференціації потрібно проводити молекулярно-генетичні дослідження (Griesemer R.A., Cole C.R., 1960; Cheville N.F., Shey D.J., 1967; Riet-Correa F. et al., 1996; Buttner M., Rziha H.J., 2002; Brown C.C. et al., 2007; Inoshima Y. et al., 2009; Leonard D. et al., 2009; dal Pozzo F. et al., 2011).

Лікування. Хворих тварин лікують застосовуючи мазі (салцилова) або 3 % розчин йоду (обробка уражених везикулами місць) (de Sant'Ana F.J.F. et al., 2012).

Імунітет. Після перехворювання імунітет короткотривалий. Можлива реінфекція.

Нині встановлено, що *BPSV* кодує певний білок, який зв'язує хемокін (*CBP*), адже хемокіни мають значний вплив на потрапляння імунних клітин до місць запалення та інфікованої тканини. Отже, *CBP* має значення щодо ухилення від імунних механізмів господаря, запобігаючи потраплянню імунних клітин до місць зараження. Досліді на мишах показали, що внутрішньошкірна ін'єкція *BPSV-CBP* в травмовану шкіру, імітує ураження *BPSV*, призводить до затримки припливу нейтрофілів і зменшує дію *MHC-II* + імунних клітин до ранового ложа (Sharif S. et al., 2016).

Профілактика і заходи захисту. Інфекція *BPSV* має обмежене санітарне значення (Brown C.C. et al., 2007). Однак це захворювання, у разі спалаху, завдає доволі значних економічних збитків, адже призводить до зниження вироблення молока та переривання лактації у багатьох корів. Крім того, слід враховувати зоонозний потенціал збудника й можливість зараження людини. Інфекції *BPSV* в людини зазвичай виникають внаслідок прямого контакту з ураженими лактуючими коровами (Bowman K.F. et al., 1981). Дояри та інший персонал, який працює з худобою, особливо молочними коровами, мають знати про можливість зараження *BPSV* й дотримуватись тривіальних санітарних норм під час роботи з тваринами (de Sant'Ana F.J.F. et al., 2012).

ЯЩУР

Ящур (лат. *Aphthae epizooticae*; син. афтозна гарячка, слинівка, прищиця) – це надзвичайно контагіозне, переважно з гострим перебігом інфекційне захворювання домашніх і диких парнокопитих тварин багатьох видів, яке проявляється гарячкою, характерними везикулярними (афтозними) ураженнями слизових оболонок ротової порожнини та носа, шкіри вимені, міжкопитної щілини та копитного вінчика.

Історична довідка. В російській мові слово ящур у сучасному його розумінні згадується М.В. Ломоносовим в його “Російській граматиці” (1755). Згодом у словниках 1794 р., зокрема у В.І. Даля. Як ящур визначається з 1864 р. Слово безумовно споріднене з зоологічними термінами ящірка та ящер і навіть походить від них. Проміжна ланка в еволюції формування терміна – ящер як шкіра, вкрита висипаннями, шорстка, шагренева (подібно за смислом з латинським *aphthae epizooticae*), і згодом – як шорсткувате захворювання язика в худоби. Слід вказати на заміну у назві е на у, можливі три версії: 1) так зване омонімічне відштовхування; 2) наявність вихідного зоологічного терміна ящер у формі ящур, що є, наприклад, у польській мові (*jaszczurka* – ящірка); 3) змішування слів ящер та щур (у значенні пацюк). На користь останньої версії форма ящур зустрічається ще в двох відносно близьких лексичних ситуаціях – означає рід миші і ссавців жарких країн, лусочника, близького до мурахоїда.

Захворювання тварин з ознаками, характерними для ящуру, описані більше чотирьох століть тому в Італії лікарем Girolamo Fracastoro (1546 р.). Вчений також зробив припущення, що збудник тривалий час зберігається в італійських Альпах і саме з цих територій розпочинаються його епізоотії. Ящур мав широке розповсюдження і його реєстрували на всіх континентах світу, крім Нової Зеландії та Австралії. В Європі епізоотії ящуру реєстрували через кожні 5–10 років. У Азії епізоотії ящуру реєстрували постійно. Вважають, що саме Азія була висхідним пунктом для більшості епізоотій ящуру, що поширювались на інші континенти. Широке розповсюдження ящуру в Європі на початку XIX ст. привело до того, що в Німеччині було створено комісію з вивчення цього захворювання, яку очолив видатний німецький вчений Fridrich Löffler. У 1897–1898 рр. F. Löeffler та P. Frosch встановили вірусну природу цього захворювання (Mañy B.W., 2005).

У Росії вперше описав ящур ветеринарний лікар О.С. Пашкевич (1846). Із 1881 до 1912 рр., в Росії епізоотії ящуру реєстрували щорі-

чно, хворіли сотні тисяч, і навіть мільйони тварин. У період 1940–1958 рр. ящур реєстрували у колишньому СРСР щорічно. Значну кількість неблагополучних пунктів було зареєстровано в 1941–1942 та 1952–1953 рр. В Україні зареєстровано значні епізоотії ящуру в 1952–1957 рр., 1958–1962 рр., 1965–1966 рр. Епізоотією ящуру 1965–1966 рр. було охоплено всі країни Європи, крім Великобританії. Це захворювання зареєстровано на території України в 1981 р. (хвороба охопила 28 адміністративних районів), 1986 р. (Ворошило-вградська, Житомирська, Херсонська області) та 1988 р. (виток вірусу із Сумської біофабрики та спалах серед свиней у Закарпатській області) (Бурдов А.Н. и соавт., 1990; Бусол В. зі співавт., 1997; Бусол В., Горжеєв В., 1997; Вербицький П., 2001).

Значний вклад у вивчення цього захворювання зробили – С.М. Вишелеський, О.Л. Скоморохов, М.В. Рево, В.П. Онуфрієв, А.І. Собко, О.М. Бурдов, А.І. Гриценко, А.А. Сюсюкин, Л.М. Соколов, Ю.А. Черняєв, О.М. Рахманов, О.Х. Бондаренко, Ж.А. Шажко, А.І. Дудников, В.О. Міщенко та інші (Рахманов А.М. и соавт., 2006).

Ящур на території колишнього Радянського Союзу вдалось ліквідувати та налагодити епізоотологічний моніторинг лише зі створенням у 1958 р. Всесоюзного науково-дослідного ящурного інституту. Під час становлення інституту значну допомогу надавали французькі спеціалісти. В 1992 р. цей інститут перейменовано у Всеросійський науково-дослідний інститут захисту тварин (ВНДІЗТ, м. Владимир). Із 2003 р. ВНДІЗТ надано статус Федерального центру охорони здоров'я тварин. Згодом Міжнародне епізоотичне бюро надало цьому інституту статусу Регіональної референтної лабораторії МЕБ для країн Східної Європи, Середньої Азії і Кавказу з ящуру. Подібний статус у світі мають чотири інститути: ВНДІЗТ, Інститут захисту тварин у Великобританії, Пан-американський ящурний центр у Бразилії та Інститут вакцин у Ботсвані (Рахманов А.М., 2001). Міжурядова рада із співробітництва в галузі ветеринарії країн СНД та Виконком СНД розробили “Програму сумісних дій держав-учасниць СНД із профілактики та захисту від ящуру в державах Співдружності на 2004–2010 рр.”, за якою цей інститут визначений її координатором (Рахманов А.М., 2003). Україна тримала в цьому інституті впродовж декількох років постійний резерв вакцини у кількості 100 тис. доз (Вербицький П., 2001).

Ґрунтовне вивчення вірусу ящуру, розробка й впровадження у практику ветеринарної медицини необхідних діагностичних препаратів та засобів специфічної профілактики привели до ліквідації цього захворювання у Радянському Союзі, зокрема і в Україні.

Однак, незважаючи на досягнуті успіхи, і нині ящур продовжує залишатися досить небезпечною хворобою, що завдає значних економічних збитків тваринництву й торгівлі багатьох країн світу. Під час епізоотії ящуру типу *O* на Тайвані в 1997 р. виникло більше 6000 ящурних вогнищ, загинуло й було знищено більше 4 млн гол. свиней, загальні економічні збитки становили близько 10 млрд доларів США. За повідомленнями МЕБ, щорічно неблагополучні щодо ящуру 50–75 держав в Азії, Африці, Південній Америці та Європі. Більш напруженою є епізоотична ситуація на Азіатському континенті. Такі країни як Індія, Іран, Пакистан, Саудівська Аравія, В'єтнам, Таїланд, Туреччина та інші є стаціонарно неблагополучними з ящуру (реєструють типи *A*, *O*, *C*, Азія-1). Складною залишається епізоотична ситуація на Африканському континенті, де виділяли вірус ящуру усіх семи типів. Неблагополучні з ящуру частина держав Південної Америки (Аргентина, Бразилія, Колумбія, Еквадор, Перу, Болівія, Венесуела).

Серйозні епізоотії ящуру (*FMDV*) типу *O/Asia/Mya-98* було зареєстровано в Японії й Південній Кореї в 2010 році. Під час ліквідації спалахів ящуру в Південній Кореї лише у 2011 р. було вбито 3 млн голів свиней (Park J.H. et al., 2013). В Індії, де ящур є ендемічним, зареєстровано повторну появу типу *O/ME-SA/Ind-2001* в 2008 році. Цей тип виявлений в Індії, Бангладеш, Непалі й Бутані, Саудівській Аравії й Лівії в 2013 р., водночас спричинив декілька спалахів у Тунісі й Алжирі в 2014–2015 роках. У січні 2011 р. було виявлено диких кабанів, заражених вірусом ящуру, в Болгарії, де попередні спалахи захворювання реєстрували в 1996 році. Згодом у домашньої худоби було зареєстровано 12 спалахів, спричинених типом *O/ME-SA/PanAsia2*. У 2012 році ящур типу *SAT2* спричинив спалахи в Єгипті й Палестинській Автономії. Водночас було виявлено вірус ящуру типу Азія-1 *Sindh-08* на Середньому Сході. В Південній Америці один спалах ящуру типу *O*, топотипу *Euro-SA* було зареєстровано в Парагваї в 2011 році (Brito V.P. et al., 2017).

У 2014–2015 рр. і на початку 2016 року ящур реєстрували на території Азії та Африки, нових спалахів захворювання не реєстрували в Південній Америці. Спалахи були спричинені імунологічно відмінними серотипами *O*, *A*, *Asia 1*, *SAT 1*, *SAT 2*, *SAT 3*. Впродовж цього періоду домінуючим був серотип *O*. В останні роки не було повідомлень про спалахи, спричинені серотипом *C* (останні спалахи реєстрували в Бразилії й Кенії в 2004 році). Як і в попередні роки, складну епізоотичну ситуацію формували серотипи *O* (*ME-SA/Ind-*

2001) і А (*ASIA/G-VII (G-18)*) від Індійського субконтиненту до нових регіонів. Серотип *O (ME-SA/Ind-2001)* розповсюдився в 2013–2015 рр. на Близькому Сході (Об'єднані Арабські Емірати, Саудівська Аравія, Бахрейн) і Північній Африці (Лівія, Туніс, Алжир, Марокко). Цей серотип також виявлено в 2015 р. у Південно-Східній Азії (Лаос). Серотип А (*ASIA/G-VII (G-18)*) був виявлений під час спалахів ящуру в 2010 р. у М'янмі, і в 2015 р. з'явився на Близькому Сході (Саудівська Аравія, Іран, Вірменія, Туреччина). Ці спалахи становили певну загрозу для сусідніх країн, був ризик занесення збудника ящуру на територію Європи. У європейських країнах спалахів ящуру після 2011 року не реєстрували (Болгарія). Приводом для занепокоєння були численні спалахи ящуру в Південній Кореї, спричинені серотипом *O (SEA/Mya-98)* (Paprocka, G., Kesy, A., 2017).

У зв'язку зі спалахами ящуру в 1999–2000 рр. було створено Європейську комісію із боротьби з цим захворюванням. Водночас із ветеринарним лабораторним агентством із дослідження ризиків було утворено Робочу групу.

У результаті проведеної аналітичної роботи (анкетування, епізоотологічний аналіз тощо) експерти визначили групи балканських країн із ймовірністю 59 % як більш схильні для первинного спалаху ящуру та як більш ризиковані для європейських країн. Із шляхів потрапляння ящуру до Європи провідне значення було надане нелегальному імпорту тварин. Ймовірність виникнення інфекції в інших європейських групах країн була значно нижчою, і становила для країн Східної Європи – 23 %, Південної Європи – 11 %, Західної Європи – 5 %, і в острівній частині континенту – 2 %. Із несвропейських країн експерти визначили Туреччину як країну більш ймовірного ризику та первинного спалаху (21 %). Ймовірність занесення вірусу з продуктами тваринництва становила 15 %, а через ввезення туристами та емігрантами з їжею – 11 % (Gallagher E. et al., 2002). Однак всі вжиті заходи виявились недостатніми. У 2001–2002 рр. спалах ящуру виник у Великобританії, спричинив захворювання паназіатський штам типу *O*. Впродовж 7 міс. виникло 2030 ящурних вогнищ, було вбито та знищено 4 млн тварин. Збитки для сільського господарства й сектору харчового ланцюга становили більше 3,1 млрд фунтів стерлінгів (4,4 млрд доларів США) (Gibbens J.C. et al., 2001; Thompson D. et al., 2002; De Vos C.J. et al., 2003; Beltran-Alcudo D. et al., 2019). За даними А.А. Бойка та Б.А. Круглікова (1994), економічні збитки під час ліквідації ящуру в СРСР у 1964–1966 рр. становили близько 300 млн крб (у цінах того

часу). Нині щорічні витрати на виробничі ситуації пов'язані зі спалахами ящуру й витратами на вакцинацію оцінюють в 5,3–17 млрд євро (6,5–21 млрд доларів США) в регіонах, ендемічних із ящуру (Poonsuk K. et al., 2018).

Нині ящур ендемічний на значних територіях Африки й Азії. У 2017 р. зареєстровано спалахи цього захворювання на території Південної Америки (Колумбія) (Niedbalski W. et al., 2019). Жорсткий контроль за ввезенням тварин і сільськогосподарських продуктів дозволяє Європі, Північній Америці й Австралії підтримувати статус вільних щодо ящуру тварин без проведення вакцинації. Головний законодавчий акт ЄС, який регулює контроль щодо цього захворювання – Директива Ради 2003/85/ЄС від 29.09.03 про заходи Співтовариства щодо контролю ящуру. Відповідно цього документа спалахи ящуру в раніше вільній від цього захворювання країні одразу контролюють бракуванням заражених і контактних тварин, обмеженням руху сприйнятливих тварин, проведенням дезінфекції контактованих вірусом приміщень, іноді екстреною вакцинацією інактивованими цільновірюнними вакцинами (вакцинація 2001 році в Нідерландах) (Pluimers F.H. et al., 2002). Така вакцинація доволі швидко зупинила розповсюдження ящуру, вакциновані тварини невдовзі були забиті на м'ясо, а країна отримала статус вільної від захворювання. Всесвітня організація охорони здоров'я тварин (МЕБ) у разі подібних ситуацій висуває відповідні вимоги до таких країн. Зокрема, якщо ліквідацію спалаху в країні проводили із використанням забою всіх заражених і сприйнятливих тварин, які контактували із хворими або із застосуванням вакцинації, із наступним забоем вакцинованих тварин на м'ясо, відновлення статусу країни вільної від ящуру відбувається впродовж 3 місяців. Однак, країни, які застосовують щеплення і не забивають таких тварин, відновлюють статус вільних від ящуру лише через 6 місяців (OIE, 2016). Більшість розвинутих країн не проводять вакцинацію з причин складності диференціації заражених і вакцинованих тварин (*DIVA*-стратегія) із використанням відповідних тестів, а також через можливе носійство вірусу щепленими тваринами (Parinda S. et al., 2005).

МЕБ і ФАО запропоновано Програму глобальної ліквідації ящуру до 2030 року (Rodriguez L.L., Gay C.G., 2011). Така мета створює потребу в альтернативних методах контролю, зокрема у вакцинах, які забезпечують широкий спектр захисного імунітету, діагностикумах, які дають змогу диференціювати щеплених тварин від інфікованих.

Характеристика збудника. Збудник ящуру належить до роду *Aphthovirus* родини *Picornaviridae*. Вірус має широкий тканинний тропізм (епітеліо-міо-кардіо-нейротропний).

До роду *Aphthovirus* входить 7 імунологічних типів і значна кількість варіантів вірусу ящуру (більше 60). Сьогодні відомі такі типи: *A* (32 варіанти), *O* (13), *C* (5), *SAT-1* (7), *SAT-2* (3), *SAT-3* (4), Азія-1 (2). Ящур типів *A*, *O* і *C* реєструють в різних регіонах світу. В Африці та на територіях Близького Сходу реєструють ящур типів *SAT-1*, *SAT-2* і *SAT-3*. Тип Азія-1 виявляли на території азіатських країн, в Європі, Близькому і Середньому Сході. У 80-х рр. XX ст. досягнуто стійке благополуччя з ящуру більшості країн Європи, тому було призупинено профілактичні щеплення від цього захворювання. У 1961–1962 рр. *SAT-1* з'явився в країнах Середнього Сходу і в Туреччині. Однак ящур (тип *O*) було виявлено в Болгарії (1991, 1993, 1996), Росії (1990, 1993, 1995), Італії (1993), Греції (1994, 1996), Сербії (1996). У 1996–1998 рр. ящур встановили в Туреччині (тип *O*), Греції (тип *O*), Албанії й Македонії (тип *A*). Наявність значної кількості антигенних типів і варіантів (*плюралітет*) свідчить про високу природну мінливість вірусу. В періоди між панзоотіями постійно виділяли варіанти зі зміненою антигенною будовою, які виникали як результат “антигенного дрейфу” (антигенної мінливості) вірусу. Антигенна відмінність між типами досить значна, тому їх вважають самостійними видами афтовірусів. Типи і варіанти вірусу ящуру відрізняються імунологічно, тому кожним із них тварини можуть уражуватись, навіть за наявності імунітету до інших типів і варіантів. Кожен тип і варіант вірусу має свій склад амінокислот, які забезпечують антигенні відмінності.

Збудник ящуру РНК-вмісний вірус, розмір віріону становить 18–30 нм. Віріони сферичної форми і мають складну антигенну будову. Вірус ящуру добре репродукується в первинних та перещеплюваних культурах клітин з характерною цитопатогенною дією (ЦПД). Штами вірусу легко адаптуються до організму морських свинок, кроленят і мишенят-сисунів, яких використовують для постановки біологічної проби. За тривалого пасажування на тваринах цих видів підвищується вірулентність вірусу. “Холодові” пасажі (декілька сотень) вірусу на культурах клітин не призводили до утворення атенуйованих штамів вірусу (Прохоров В.В.). Атенуація є частковою, і вірулентність вірусу відновлюється через 2–3 пасажі на сприйнятливих тваринах. Цим і пояснюється відсутність атенуйованих вакцин для профілактики цього захворювання (Bachrach H.L., 1977; Rodrigo M.J., Dopazo J., 1995; Rueckert R.R., 1996; Arzt J. et al., 2014).

Заразливість вірусу досить висока. В афтозному матеріалі концентрація вірусу може становити 6–8 lg ТЦД₅₀/см³ (встановлено, що для зараження тварини достатньо одного віріону). Зокрема, у молочній залозі захворілої корови концентрація вірусу може сягати 7,0 lg ID₅₀/см³. Достатньо згодувати поросяті 1 см³ молока, яке містить 5 lg ID₅₀/см³ вірусу або 0,5 л молока, що містить 2,3 lg ID₅₀/см³, щоб спричинити захворювання. Для зараження теляти достатньо випоїти 0,5–0,9 л молока з концентрацією відповідно 3,3–2,05 lg ID₅₀/см³ (Мищенко В.А. и соавт., 2005).

Антигенна структура. Капсид цього вірусу має 4 основних поліпептиди (структурні білки) (VP₁, VP₂, VP₃, VP₄) і 10 неструктурних білків (NSP). Деякі сучасні вакцини не мають NSP, в той час як польові віруси їх містять і стимулюють відповідну антитільну відповідь. За цим критерієм можна диференціювати шеплених від ящуру тварин і тварин-вірусноносіїв (Domingo E. et al., 2002; ОІЕ, 2014). У зрілому віріоні міститься близько 60 молекул кожного поліпептиду. Крім чотирьох головних поліпептидів, здебільшого виявляють один мінорний капсидний поліпептид (одна або декілька молекул на віріон) і невеликий поліпептид VPg. У суспензіях клітин, інфікованих вірусом ящуру, виявляють декілька видів вірусоспецифічних структур, що відображають різні стадії збирання віріонів та відрізняються константою седиментації, складом поліпептидів та вмістом РНК. Крім 140S (повні віріони), виявлено 75S-капсиди за розмірами і формою подібні до віріонів, але вони не містять РНК. Білкові субодиниці 12S і 14S та Via-антиген (4S) (*Virus infection associated*) – термолабільний комплементозв'язувальний антиген, який утворюється в тканинах інфікованого організму або культурі клітин лише в разі розмноження в них вірусу ящуру, але вони не є складовою частиною вірусу, це РНК-реплікази. Усі названі компоненти мають антигенні властивості, але імуногенними є лише 140S та 75S-частки. Інфекційні властивості мають лише повні віріони 140S (Черняев Ю.А., 1977; Бурдов А.Н. и соавт., 1990).

Антигенна активність. В організмі природно сприйнятливих тварин вірус індукує утворення вірусонейтралізуючих, комплементозв'язувальних і преципітувальних антитіл специфічно для кожного серотипу. Поверхневий структурний білок VP₁ відповідальний за утворення вірусонейтралізуючих антитіл, тоді як три інших структурних білки (VP₂, VP₃, VP₄) такої активності не мають. У сироватках природно перехворілих тварин антитіла можна виявити на 8–10 добу після появи клінічних ознак хвороби з підвищенням максимальних

титрів антитіл до 16–21-ї доби. Потім титр компонентозв'язувальних антитіл знижується, а через 3 міс. їх наявність не встановлюють, тоді як вірусонейтралізуючі антитіла зберігаються в крові перехворілих тварин впродовж 24 місяців. Резистентність перехворілих тварин до повторного зараження пов'язана (корелює) з титрами вірусонейтралізуючих антитіл. Вірус ящуру має також властивості преципітиногена, тому РДП можна використовувати для виявлення його типів і варіантів, вивчення антигенної структури вірусу. Сироватки крові тварин-реконвалесцентів не втрачають своєї преципітувальної активності впродовж 3 років за зберігання за 4 °С.

Культивування. Вірус ящуру можна підтримувати серійними па-сажами на природно сприйнятливих тваринах (великій рогатій худобі, свинях, вівцях, козах), однак цей метод не дешевий і пов'язаний із небезпекою винесення вірусу за межі установи. Тому здебільшого в лабораторних умовах стандартні й польові штами вірусу підтримують на морських свинках, білих мишенятах-сисунах, кроленятах та культурі клітин.

Вірус добре розмножується в культурі клітин нирок чутливих тварин, у культурі експлантатів епітелію язика і рубця великої рогатої худоби та в деяких перещеплюваних лініях культур клітин: *BHK-21*, *JB-RS-2*, *JFFA-3*, *СНЕВ*, *НСГК-30*, *КСТ*, *НТ*, *Ch-91*, *RSK* тощо. У культурі клітин вірус розмножується, здебільшого, з вираженою ЦПД, яка настає через 14–22 год і накопичується в титрах 10^7 – 10^8 ТЦД₅₀/см³ (Цветкова Н.Е., 1971; Сюрин В.Н. и соавт., 1991; Жильцова М.В., 2006). Застосування хімічних мутагенів – нітрозометилнітросоуганідину, нітрозометилбіурету та діазометилбутану дозволяє змінювати клони вірусу ящуру. Отримані штами порівняно з висхідними мають переваги в інтенсивності розмноження на культурах клітин і накопиченні специфічного вірусного білка (Манвелян Г.С., 1992).

Стійкість. Вірус ящуру досить стійкий у довкіллі, а також до дії дезінфекційних речовин. Збудник не чутливий до дії хлороформу, ефіру, фреону, ацетону, чотирихлористого вуглецю, полінуанідину. Хлорне вапно, креолін, крезол, фенол, сулема вбивають вірус лише через декілька годин. Висока температура та ультрафіолетові промені згубно діють на вірус ящуру. За температури мінус 70 °С вірус зберігається десятки років, не втрачаючи інфекційної активності. За *pH* нижче 4 і вище 11,75 вірус консервується. У Пакистані виділений польовий ізолят вірусу, який навіть за нагрівання до 80 °С впродовж 30 хв зберігав інфекційність. Розчини лугів (2 %) інактивують вірус за 10 хв, формальдегід в концентрації 0,01 % інактивує 90 % вірусу

за 4 °С впродовж однієї доби. Найкращими дезінфікуючими засобами є 2 % або 3 % гарячі розчини *NaOH* та 1 % розчин формальдегіду. Стійкість вірусу за різних температур залежить від штаму, субстрату, ступеня очищення та інших факторів. Висока температура згубно впливає на вірус, зокрема: 90 % вірусу втрачає активність за 64 °С та *pH* 7,5 впродовж 3 секунд, за 49 °С – за 1 год, за 37 °С – за 21 годину. Повна інактивація вірусу ящуру типу *O* в молоці настає за температури від 66 до 78 °С через 40 секунд.

Встановлено, що за випробування стійкості різних типів вірусу ящуру більш стійким є тип *A*. Водночас виявлено, що режими за 37 °С впродовж 14 діб, 50 °С впродовж 2 діб, прогрівання за 80 °С протягом 1 год є недостатніми для інактивації 3 із 4 випробуваних штамів.

Більш ефективними препаратами для дезінфекції є: 4 % гарячий розчин *NaOH* та *KOH*; 2–4 % розчини формальдегіду; 4 % розчин натрію бікарбонату. У 50 % розчині гліцерину на фосфатному буфері (*pH* 7,2) за 4–8 С вірусомісний матеріал зберігає інфекційність 40 діб. Цей консервант використовують під час пересилання матеріалу в лабораторію ветеринарної медицини. Вірус добре зберігається в ліофілізованому вигляді. У непроварених виробах, виготовлених із м'яса свиней, вбитих у період генералізації інфекції, вірус інактивувався 112–119 діб в окостах, у лопатковому жирі – 155–169, у кістковому мозку – 169–179, у жирі окорока – 176–183, у шинці за 183–190 діб. Виживання вірусу в різних ковбасах не перевищує 56 діб. Збудник зберігався краще в жировій тканині, ніж у м'ясі. Взимку за мінусової температури вірус зберігає життєздатність впродовж 168 діб; у замороженому м'ясі за мінус 20 °С – роками; навесні – до 75 діб; на шерсті тварин – 28 діб. Навіть у тілі кліщів вірус залишається життєздатним до 270 діб. Окремі штами вірусу чутливі до дії протеаз (Борисов В.В., 1992; Сюрин В.Н. і соавт., 1991, 1998; Байбиков Т.З. і соавт., 1998).

Для інактивації вірусу, в разі виготовлення інактивованих вакцин (збереження антигенних властивостей) застосовують: формальдегід; ацетилетиленімін; гідроксиламін; бета-пропіолактон, оксид етилену (Лезова Т.Н., Михалишин В.В., 2003). Інактивований вірус зберігає антигенні, імуногенні і комплементозв'язувальні властивості.

Встановлено також, що за інактивації формальдегідом на поверхні віріону формується плівка й молекули інактивуючої речовини не проникають до нуклеїнової кислоти вірусу (теорія Гарда). Саме з цим був пов'язаний спалах ящуру на щепленому поголів'ї в Сумській області у 1988 р. Ще в 1974 р. А.Ф. Бондаренко виявив вплив

формальдегіду на комплементозв'язувальну активність вірусу ящуру, яка знижувалась за обробки формальдегідом на 30–50 %. Згодом Л.А. Дудников (1992) зазначив, що під час виготовлення інактивованих вакцин від ящуру формальдегід спричиняв деградацію 146S компонента й руйнував поліпептид VP₁ вірусу ящуру.

Епізоотологічні відомості. За період 2005–2019 років ящур реєстрували в наступних країнах: Афганістані (2005–2019), Алжирі (2014–2019), Анголі (2009–2010, 2015–2017), Аргентині (2006, 2015–2016), Бахреїні (2005–2012, 2014–2015), Бангладеш (2007–2019), Беніні (2005–2019), Бутані (2005–2019), Болівії (2007), Ботсвані (2005–2018), Болгарії (2007), Бразилії (2005–2006), Буркіна-Фасо (2005–2019), Бурунді (2005, 2007–2010, 2013–2018), Камбоджі (2005–2019), Камеруні (2005–2017), Центрально-Африканській Республіці (2005–2019), Чаді (2005–2013, 2016–2018), Китаї (2005–2019), Китайському Тайбеї (2010–2015), Колумбії (2005, 2008–2009, 2017–2018), Коморах (2010), Демократичній Республіці Конго (2005–2007, 2009–2019), Кот-д'Івуарі (2005, 2008–2019), Екваторі (2005–2011), Єгипті (2006–2009, 2011–2019), Еритреї (2007–2009, 2010–2011, 2014–2019), Ефіопії (2005–2018), Гамбії (2018), Гані (2005–2019), Гвінеї (2006, 2014, 2018–2019), Гвінеї-Бісау (2014, 2016–2019), Гонконзі (2005, 2007–2019), Індії (2005–2019), Ірані (2005–2019), Іраці (2005–2019), Ізраїлі (2005–2009, 2011–2015, 2017–2019), Японії (2010), Йорданії (2006, 2017), Казахстані (2007, 2010–2013), Кенії (2005–2019), Демократичній Республіці Корея (2007, 2010–2011, 2014, 2016), Кореї (2010–2011, 2014–2019), Кувейті (2006–2009, 2011–2012, 2016), Киргизстані (2006–2008, 2010–2012, 2014), Лаосі (2005–2019), Лівані (2007–2010), Лівії (2009–2014, 2019), Малаві (2005–2011, 2015–2018), Малайзії (2005–2019), Малі (2005–2008, 2010–2011, 2013–2018), Мавританії (2006, 2014–2015, 2017–2018), Маврикії (2016), Монголії (2005, 2010–2011, 2013–2018), Марокко (2015, 2019), Мозамбіці (2010–2011, 2014–2019), М'янмі (2005–2019), Намібії (2007–2019), Непалі (2005–2019), Нігері (2005, 2008–2016), Нігерії (2005–2019), Омані (2005–2019), Пакистані (2005–2019), Палестинській Автономії (2006–2019), Парагваї (2011–2012), Філіппінах (2005), Катарі (2005, 2009–2019), РФ (2005–2006, 2010–2019), Руанді (2006–2010, 2012, 2017), Саудівській Аравії (2005–2019), Сенегалі (2005–2012, 2014–2016, 2018–2019), Сомалі (2011–2019), Південній Африці (2006, 2008–2019), Південному Судані (2015–2018), Шрі-Ланці (2005–2018), Судані (2006–2019), Таджикистані (2011–2013), Танзанії (2005–2019), Таїланді (2005–2019),

Того (2005–2019), Тунісі (2014, 2017–2019), Туреччині (2005–2019), Уганді (2005–2019), ОАЕ (2008–2009, 2013–2014, 2016–2019), Великобританії (2007), Венесуелі (2005–2011, 2013), В'єтнамі (2005–2019), Ємені (2005–2016), Замбії (2007–2010, 2012, 2015–2018), Зімбабве (2005, 2007–2019).

Статус вільної від ящуру надають державам, на території яких не реєструють це захворювання. Однак країни, де проводять профілактичну вакцинацію, отримують статус вільної від ящуру країни з проведенням вакцинацій (що також передбачає певні обмеження). За повідомленнями Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (OIE), у 2017 році 66 країн мали статус вільних від ящуру без проведення вакцинації, 9 країн вільні від ящуру з проведенням вакцинації, решта країн були ендемічно інфікованими або відомості про їх статус відсутні.

Характерною особливістю ящуру є майже абсолютна сприйнятливість до цього захворювання парнокопитих тварин (диких і домашніх). За природного зараження більш чутливі: велика рогата худоба, свині, кози, вівці, буйволи, яки і північні олені, косулі, джейрани, сайгаки, лосі, кабани та інші парнокопиті. У спеціальній літературі є повідомлення про низьку чутливість до вірусу ящуру типу *O* великої рогатої худоби китайської жовтої породи, що пояснюється природною стійкістю останньої до цього збудника (Huang C.C. et al., 2002). Загалом на ящур хворіє більше 100 різних видів тварин, зокрема багато диких (більше 70 видів), які загалом належать до 33 родин і 14 загонів. На африканському континенті вірус ящуру часто циркулює в популяціях антилоп, жирафів, буйволів та інших тварин у субклінічній формі, спричинюючи незначну захворюваність та летальність. У африканського буйвола (*Syncerus caffer*) інфекція може мати субклінічний перебіг. Для європейських країн небезпеку можуть становити дикі кабани, які можуть уражуватись цим вірусом і бути джерелом збудника інфекції. Собаки й коти можуть заражатися, але захворювання у них перебігає безсимптомно. Є повідомлення про захворювання на ящур слонів, ведмедів, зебр. Коні стійкі до вірусу ящуру (Snowdon W.A., 1968; Burrows R., 1968; Gibbs E.P.J. et al., 1975; Fenner F.J. et al., 1993; Bastos A.D.S. et al., 2000; Kitching R.P., 2002; Alexandersen S., Mowat N., 2005; Moniwa M. et al., 2012). Вірус ящуру є надзвичайно контагіозним і для зараження сприйнятливої тварини з розвитком клінічних ознак достатньо 10 віріонів (Sellers R.F. et al., 1971; Alexandersen S. et al., 2003). Хоча час інкубаційного періоду залежить від дози й шляхів зараження, віремія здебільшого проявля-

ється через 24–48 годин, з появою афт на слизових рота, язичі й вінчику (Yilma T., 1980; Baxt B., Mason P.W., 1995).

Хвороба є зооозною. Перші документальні згадки про ящуру у людей опубліковано Sagare в 1764 р., який описав більше 1500 випадків афтозної ящурної гарячки, з них 600 збіглися з періодом спалахів ящуру серед тварин. Захворювання виникає після споживання в їжу сирого молока та інших молочних продуктів, виготовлених з молока від хворих на ящур тварин. Реєстрували також випадки захворювання серед осіб, що обслуговували хворих тварин, і тих, що працювали в лабораторіях із цим вірусом. Особливо чутливі до цього вірусу діти (Кравченко А.Т. и соавт., 1975). З іншого боку, за майже 40-річну історію існування ВНДЯІ (згодом ВНДІЗТ, м. Владимир) випадків захворювання людей не зареєстровано.

До експериментального зараження чутливі як природно сприйнятливі тварини, так і лабораторні: морські свинки, мишенята-сисуні, новонароджені кроленята, котенята й хом'яки до 60-добового віку. У великої рогатої худоби, овець і свиней хвороба легко відтворюється за внутрішньошкірного (в язик), підшкірного, внутрішньом'язового, у вінчик копит і ділянку п'ятчка (у свиней) зараження. Морські свинки сприйнятливі до вірусу за інтраплантарного зараження. За інтраперитонеального або підшкірного зараження у мишенят і кроленят розвивається спастична параплегія й загибель. На розтині спостерігають дифузний некроз скелетних м'язів, некроз міокарда, часто ураження підшлункової залози і надлопаткового жиру. У морських свинок, крім ураження кінцівок і слизової оболонки рота, спостерігають панкреатит. Адаптаційні властивості епізоотичного вірусу ящуру залежать від особливостей штаму й системи культивування. Більш швидко він адаптується до одношарової культури клітин нирок телят, організму мишенят і кроленят, повільніше – до тканин епітелію язика великої рогатої худоби, поміщених у підтримувальне середовище. Культивування вірусу на курячих ембріонах хоча й можливе, однак потрібні переміжні пасажі – тварина – курячий ембріон (Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Захаров В.М. и соавт., 2000).

Здебільшого тварини заражаються ящуром одного типу, однак описані випадки зараження декількома типами одночасно. У спеціальній літературі А.А. Бойком та Б.О. Кругликовим (1988) описаний спалах захворювання серед тварин, спричинений збудником двох типів. Як зазначали автори публікації, вже через 2–3 тижні від тварин виділяли лише вірус одного типу, який мав більшу адаптаційну

здатність до тварин певного виду. Можливо, така ситуація пояснюється тим, що дві популяції вірусу ящуру вступають у конкуренцію за загальні для них об'єкти існування (місця репродукції), та одна з них витісняє іншу (Прискока В., 1997). Окремі автори навіть зазначали, що утворені внаслідок такої взаємодії “атипові” штами містили окремі антигенні детермінанти штамів іншого типу, однак у процесі пасажування такі “чужорідні” білки зникали.

В інкубаційному періоді від хворої великої рогатої худоби вірус можна виділяти з молока впродовж 7 діб та із сперми впродовж 4 діб після появи симптомів захворювання. У період, коли хвороба проявляється клінічно, епітелій і рідина везикул містять значну кількість вірусу (більше 10^8 ТЦД₅₀/см³ афтозної рідини). Аналогічні результати отримано і в процесі дослідження хворих свиней та овець. У слині вірус можна виявити ще до появи симптомів у кількості 10^2 – $10^{3.7}$ ЛД₅₀/см³, а в період прояву останніх – $10^{4.5}$ – 10^6 ЛД₅₀/см³ для мишенят-сисунів. Більшість секретів та екскретів містять вірус впродовж 4–5 діб, а слина – 11 діб. Незалежно від способу експериментального зараження овець (інтраназально, внутрішньом'язово), вірус виявляли в органах дихання і регіонарних лімфатичних вузлах, спостерігаючи у хворих тварин виділення вірусу з стравоходно-глотковим і носовим слизом до 10 діб (термін спостереження). У неблагополучному стаді завжди можуть бути тварини без ознак захворювання, але такі, що виділяють вірус із слиною. Щодо цього більш небезпечні вівці, в яких ящур може перебігати безсимптомно.

Перехворювання може супроводжуватися тривалим вірусоносійством, що особливо чітко проявляється у великої рогатої худоби. Також було показано, що вірус ящуру зберігається в нереплікативній формі в лімфатичних вузлах (Juleff N. et al., 2008). Тварин, у яких вірус зберігається в ротоглотці більше 28 діб після зараження, називають носіями. Вірус від реконвалесцентів, здебільшого, виділяють із зскрібків епітелію глотки, верхньої частини піднебіння, мигдаликів і стравоходу. Носійство вірусу ящуру у великої рогатої худоби може тривати до 3,5 років, до 9 місяців у овець і 4 місяці у кіз, причому носіями можуть бути клінічно здорові перехворілі тварини, а також щеплені тварини (Pereira H.G., 1981; Kitching R.P., 1998; Alexandersen S. et al., 2002, 2003). Наприклад, африканський буйвол може бути носієм вірусу ящуру впродовж 5 років. Слід вказати, що кількість вірусу, який виділяють тварини-рековалесценти, є незначною (10 – 10^2 ЛД₅₀/см³). У стадах буйволів інфекцію впродовж декількох років підтримують вірусоносії та тварини з прихованим

перебігом захворювання (ОІЕ, 2014). В організмі свиней, на відміну від великої рогатої худоби, овець і кіз, після перехворювання вірус елімінується (Stenfeldt C. et al., 2016).

На епізоотичну ситуацію з ящуру багатьох країн і регіонів значний вплив справляють дикі тварини, які часто мають контакти із свійськими на випасах, водопоях, фермах. Серед диких тварин нараховують 105 видів, сприйнятливих до цього захворювання. Встановлено, що адаптований до тварин певного виду вірус передається в популяції швидше, ніж між тваринами іншого виду, хоча існує й міжвидова передача вірусу сприйнятливим тваринам. У випадку зараження сільськогосподарських тварин від диких, ящур у перших перебігає в тяжкій формі з високою летальністю. З іншого боку, дрібні жуйні, інфіковані вірусом ящуру або ті, що перехворіли в субклінічній формі, можуть бути резервуаром в природі й джерелами збудника інфекції (Захаров В.М. и соавт., 2000; Munag'andu H.M. et al., 2006).

Чутливість тварин до вірусу ящуру залежить від віку, фізіологічного стану (вагітність, лактація), умов утримання, годівлі та експлуатації. Виникнення ящуру в період розтелення, окоту чи опоросу на фермах призводить до масової загибелі новонароджених тварин (іноді до 100 %). Пояснюється це переважно септичним перебігом у молодняку та голодом (матки, у яких уражується вим'я не дають себе ссати).

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини. Тварина активно виділяє вірус ще в інкубаційному періоді і в період одужання. Виділення вірусу в зовнішнє середовище й зміна індивідуального господаря є необхідною умовою зберігання останнього в природі. Хворі тварини виділяють вірус у докільця зі слиною, лімфою афт, які розкриваються, молоком, спермою, сечею, каловими масами, витіканнями з ран, із повітрям, яке видихають, у разі абортів – із навколоплідними водами. З моменту зараження і до появи перших симптомів хвороби (інкубаційний період) здебільшого проходить від 1–7 діб, іноді до 14. За цей короткий проміжок часу тварина встигає контактувати навколо себе корми, підстилку, годівниці, воду, напувалки, молочний посуд, реманент (лопати, вила, шкребки, мітли), стіни й підлоги приміщень, одяг та взуття обслуговуючого персоналу. Вірус виділяється також із повітрям, що видихається. За повідомленням співробітників ВНДІЗТ О.О. Гусева зі співавт. (2001), основною причиною спалаху ящуру типів А і О в Азербайджані (1996), Казахстані (1996, 1998, 1999, 2000), Киргизії (1996–1999), Туркменистані (1997, 1999), Грузії (2000), Росії (2000) було занесення вірусів із ін-

ших неблагополучних держав. Насамперед це зумовлено нелегальним завезенням тварин, продуктів тваринництва й кормів (тип *O* завезли із замороженою свининою з Китаю), випадковими контактами тварин на пасовищах і водопоях; військовими конфліктами і масовою міграцією людей; зростанням туризму й пересуванням людей автотранспортом тощо. Поширення хвороби спричинює недостатній імунний фон або його відсутність у тварин через скорочення або припинення у країнах профілактичної вакцинації від ящуру. *O. Marquardt* (2000) також вказує, що крім торгівлі хворими тваринами та контамінованими продуктами розповсюдженню ящуру сприяє постійна поява нових антигенних варіантів вірусу, тому практично неможливо мати в наявності відповідні вакцини від усіх варіантів.

Важливою особливістю ящурної інфекції є можливість переходу від гострих форм перебігу до латентної (спостерігається вірусоносійство іноді впродовж 2 років), на тлі напруженого післяінфекційного імунітету. Вірусоносійство спостерігають не лише у перехворілих тварин, але й у тварин з напруженим імунітетом після проведеної вакцинації, які мали контакт із хворими.

Збудник потрапляє у зовнішнє середовище із повітрям, що видихається, слиною, молоком, виділеннями з носа і очей, спермою, сечею, фекаліями, вмістом афт. Чинниками передачі збудника є інфіковане повітря, слина, молоко, сеча, калові маси, лімфа й епітелій афт, а також предмети догляду тощо. Механічними переносниками вірусу можуть бути коти, собаки, кури, гуси, дика птиця. Важливе значення у розповсюдженні вірусу можуть мати гризуни. Водночас факторами передачі можуть бути продукти і сировина тваринного походження. Розповсюджувати вірус можуть також люди, що не дотримуються власної гігієни під час догляду за хворими тваринами. Вони можуть переносити вірус на руках, одязі, взутті (вірус може міститися до 2 тижнів навіть у повітрі, що вони видихають).

На далекі відстані вірус ящуру може бути перенесений автотранспортом. Так, за даними Райта, саме таким чином вірус ящуру перенесли механічно на відстані до 100 км (*Brooksby J.B., 1982; Thomson G.R. et al., 2003*).

Російська дослідниця *Н.Е. Камалова* (2006), проаналізувавши епізоотичну ситуацію з ящуру впродовж 12 років (1995–2006 рр.), зазначає, що основна причина спалахів ящуру в Росії – занесення вірусу із сусідніх неблагополучних держав. Ящур в Росії було зареєстровано під час або одразу після епізотій в Китаї (у 1995 р. – в Московській області, у 2000 р. – у Приморському краї, у 2004–2005 рр. – в Амурсь-

кій області, у 2005 р. – в Хабаровському та Приморському краях, у 2006 р. – в Амурській і Читинській областях).

Заражаються тварини переважно аерогенним та аліментарним шляхами, можливі також інші шляхи зараження: через кон'юнктиву, через молочні канали, уражену шкіру вимені та кінцівок, статевим шляхом (за штучного чи природного осіменіння).

Інтенсивність прояву епізоотичного процесу за ящуру може характеризуватись як спорадія, епізоотія, іноді панзоотія. Спорадичні спалахи ящуру траплялися в багатьох країнах Європи, де систематично проводять вакцинопрофілактику. Прояв спорадичних випадків ящуру пояснюється тим, що серед щеплених тварин завжди є особи з імунодефіцитним станом (різного походження) та наявністю нещеплених (пропущених) з будь-яких причин тварин. Часто в таких країнах щепленню піддають лише велику рогату худобу (свині та дрібна рогата худоба залишаються нещепленими). Поява спорадичних випадків ящуру може пояснюватись проривами імунітету антигеннозміненими варіантами вірусу (щеплення тварин від одних варіантів за можливості занесення інших).

Ящурна інфекція не є сезонною. Ящур може виникати в будь-яку пору року. Однак здебільшого його реєструють влітку й восени з періодичністю приблизно 5–10 р. Швидке розповсюдження епізоотій в теплу пору року пов'язане з інтенсивним переміщенням тварин (особливо в зонах із відгонним тваринництвом). Захворюваність за ящуру може становити 100 %. Летальність за доброякісного перебігу 1–5 %, за злоякісного – 20–80 %.

Патогенез. В основі взаємодії вірусу ящуру з організмом тварини лежить інфекційний процес, який проявляється комплексом патологічних змін та захисних пристосувальних реакцій, що виникають після зараження.

За ящурної інфекції вірус проникає в організм тварини через слизові оболонки респіраторного й травного каналу та травмовані безшерсті ділянки епідермісу шкіри. Анатомо-фізіологічні особливості органів дихання є природним бар'єром на шляху проникнення інфекції, але верхні дихальні шляхи найбільш придатні для реплікації і репродукції вірусу ящуру.

Подолавши захисні бар'єри і проникнувши в епітеліальні клітини, вірус ящуру починає розмножуватись, в цьому разі він спричинює водянисту дистрофію епітеліоцитів. Шипуваті клітини епітелію набрякають, округлюються. Із розширених судин сосочкового шару в міжклітинний простір шипуватого шару просочується

серозний ексудат. З накопиченням такого ексудату клітини роз'єднуються і ще більше набрякають, округляються. Лейкоцити, які накопичились у значній кількості, із сосочкового шару проникають в шипуватий шар до ексудату, який там знаходиться. Загалом це зумовлює повне розплавлення цитоплазми і оболонки епітеліоцитів та розпад лейкоцитів і утворення мікроскопічних міхурців. У цитоплазмі деяких епітеліоцитів, які не зруйнувалися, за електронно-мікроскопічного дослідження виявляють віріони вірусу ящуру. Згодом ці дрібні міхурці зливаються в більші, які видно під час огляду тварини. У такий спосіб впродовж 18 год після зараження утворюються *первинні афти*.

Афти мають дах, дно і вміст. Дах утворюють клітини рогового, зернистого й шипуватого шарів. Дном афт є сосочковий шар. Вміст афт – це серозна рідина зі зруйнованими епітеліоцитами, багатоядерними лейкоцитами, інколи з еритроцитами та нитками фібрину.

Із розвитком інфекційного процесу дах афт стає більш тонким, тиск у пухирцеві підвищується внаслідок накопичення ексудату, а різні механічні причини (жуйка, рух) призводять до розриву афт. На їх місцях утворюються виразки з яскраво-червоним дном і нерівними краями. Частина ексудату, який вийшов, підсихає й утворює кірочку, під якою проходить регенерація клітин дна і країв афти.

Однак на цьому ящурний процес не закінчується. Із первинного місця репродукції вірус лімфогенним шляхом потрапляє в кров, де є всі умови для його розмноження, накопичення і розвитку вторинної віремії. В цьому разі виявляють підвищення температури тіла, швидке утворення *вторинних* (генералізованих) *афт* та екзантеми на безшерстих ділянках шкіри, зокрема, на носовому дзеркалі, шкірі вимені, іноді на мошонці, на шкірі кінцівок (на вінчику, в міжкопитній щілині, м'якушах) та на слизових оболонках – ротової порожнини, стравоходу, на язиці, губах, внутрішніх сторонах щік, на піднебінні. Широкий тканинний тропізм (епітеліо-міо-кардіо-нейротропізм) цього вірусу призводить до міокардіопатії, панкреатитів, маститів, гастроентеритів, пододерматитів, порушень нейроендокринної регуляції та інших патологічних процесів.

Під час інфікування тварин значними дозами вірусу ящурна інфекція перебігає одностадійно. Впродовж перших годин після зараження вірус розноситься лімфогенним шляхом у всі органи й системи, де розмножується і накопичується. У цьому випадку первинні афти не утворюються. Відбувається генералізація процесу. За такого важкого перебігу цього захворювання в усіх органах відбуваються

глибокі дистрофічні, атрофічні та некротичні процеси, які призводять до функціональних розладів.

У частини тварин, на місці первинної локалізації вірусу, виникає запалення, яке проявляється місцевим підвищенням температури, ацидозом і гіпоксією. Загалом ці чинники знижують репродукцію вірусу і частково зумовлюють його елімінації в первинному вогнищі. Лімфатичні вузли реагують на чужорідний білок формуванням специфічних антитіл. Епітеліальні клітини виробляють інтерферон. Гарячка та функції виділення захищають організм. Підвищення температури тіла прискорює обмін речовин, посилюються процеси імуногенезу, що й зумовлює одужання.

У поросят, телят, ягнят вірус розмножується в усіх тканинах, афти не утворюються, тому що ящурний процес перебігає септично і майже завжди закінчується летально (загибель тварини).

Під час відбору патологічного матеріалу з метою виявлення вірусу слід враховувати, що віремія з'являється через 24 години після потрапляння вірусу в організм. Віремія здебільшого триває 4–5 діб у жуйних і 2–10 діб у свиней, хоча рівень віремії в останніх здебільшого вище ніж у жуйних тварин (Cottral and Bachrach, 1968; Alexandersen S. et al., 2001, 2002, 2003; Kitching R.P., 2002; Murphy C. et al., 2010; Stenfeldt C., 2016).

Клінічні ознаки і перебіг. Захворювання худоби на ящур можуть спричинювати різні типи вірусу, але клінічні ознаки бувають однотипними і не залежать від типу збудника. Перебіг і симптоми захворювання залежать від індивідуальної чутливості тварин до цього вірусу; фізіологічного стану, віку, виду тварин; ступеня вірулентності збудника; способу зараження.

Спостерігають *типову* (за гострого перебігу) та *атипову* (абортивний, безсимптомний) форми перебігу.

Типова форма характеризується специфічними ознаками ящуру, зокрема: гарячкою, афтозною екзантемою на слизових оболонках ротової і носової порожнин, на шкірі вимені й кінцівок, у ділянці вінчика і м'якушів. Типова форма може перебігати доброякісно, злоякісно і з ускладненнями.

Характерною особливістю ящурної інфекції також є стадійний перебіг, який проявляється послідовною зміною інкубаційного, продромального і клінічного періодів, які закінчуються одужанням або смертю.

Інкубаційний період триває в середньому 2–7 діб, іноді скорочується до 12–14 год, або може тривати до 14–21 доби. Вірус ящуру

інтенсивно розмножується на місці проникнення, тому це захворювання характеризується коротким інкубаційним періодом.

У продромальний період спостерігають загальне пригнічення, незначне підвищення температури тіла, зниження апетиту та надоїв. Ці ознаки бувають слабо виражені, часто їх навіть не помічають.

Період повного розвитку ознак захворювання характеризується, здебільшого, утворенням афт, які через 12–36 год розкриваються й на їхньому місці з'являються яскраво-червоні виразки.

Більш типово клінічні ознаки ящуру проявляються у *великої рогатої худоби*. Інкубаційний період у них триває в середньому 1–3 доби, може становити від 12 год до 21 доби. Першою ознакою ящурного процесу є підвищення температури тіла, у такому разі тварина пригнічена, пульс прискорений, кон'юнктива почервоніла, жуйка сповільнена, надої молока різко знижуються. Носове дзеркало сухе й гаряче, слизові оболонки ротової порожнини почервонілі й болючі. Одночасно може бути підвищена місцева температура вимені та спостерігають його набряк, а також болючість у ділянці вінчика копит. Голова у тварин опущена, вони часто стогнуть. Далі починається сильне виділення слини довгими, тягучими, пінистими нитками, в цьому разі у тварини рот закритий, а коли вона його розкриває, тоді чути характерне прицмокування та скрегіт зубами. Температура тіла дещо підвищується. Спостерігається спрага і з'являється кульгавість. Тварини намагаються не наступати на уражену кінцівку, часто переступають з ноги на ногу. На 2–3-ю добу від початку захворювання на слизовій оболонці ротової порожнини (на верхній або нижній губі), або на язиці чи крилах носа, іноді на носовому дзеркальці (у місці проникнення вірусу) з'являються первинні афти – це пухирці різної форми і розмірів, утворені внаслідок відторгнення епідермісу, заповнені прозорою серозною рідиною. Стінки афт напружені внаслідок скупчення лімфи, тому вони легко розкриваються, якщо на них надавити.

Генералізація процесу через 2–3 доби збігається з утворенням характерних вторинних афт на слизових оболонках ротової і носової порожнин, шкірі кінцівок (на вінчику й міжкопитній щілині), на сосках вимені та інших місцях. Спочатку ці афти малопомітні, мають величину з просяне зерно, потім збільшуються до розмірів волоського горіха, а іноді й більше. Часто афти зливаються й утворюють розлиті ураження. На язиці афти товстостінні, іноді з нерівною поверхнею, на інших місцях (внутрішній бік щік, губ) стінка їх тонка, навіть видно рідину, яка в них міститься. З розвитком афтозних

уражень температура тіла підвищується до 40–41,5 °С, загальний стан пригнічений, пульс і дихання прискорені, тварина повністю відмовляється від корму, жуйка відсутня, із ротової порожнини тягнеться піниста слина у значній кількості, хоча рот закритий.

Згодом афти розкриваються (іноді внаслідок механічних травм), рідина що виходить з них, змішується із слиною й виділяється із ротової порожнини в зовнішнє середовище. На місці розкритих афт утворюються яскраво-червоні, болючі ерозії з нерівними краями, які загоюються упродовж 6–8 діб. Якщо процес ускладнюється секундарною мікрофлорою, то ерозії заживають значно довше (впродовж 2–3 тижнів).

За *доброякісного перебігу* температура тіла тварини приходить до норми. Якщо афти й ерозії з'являються на кінцівках, то тварина часто переступає з ноги на ногу, іноді трясє ними, кульгає, старається більше лежати, піднімається дуже тяжко. Якщо надавити в ділянці вінчика і міжкопитної щілини, то тварина швидко відсмикує хвору кінцівку. Характерною ознакою ящуру є пододерматити, які проявляються гіперемією і відшаруванням рогового шару пальцевих м'якушів і підшви копитець. У перші 2–3 доби захворювання в утвореній порожнині знаходиться серозний ексудат, який витікає через отвори, а через 8–10 діб на межі з сосочковим шаром утворюється новий ріг, а старий відшаровується й відпадає. За ящуру пододерматити трапляються в 90–100 % випадків. Афти та ерозії можуть бути на всіх кінцівках.

У дійних корів майже завжди уражується шкіра вимені в ділянці сосків, з'являються афти, вим'я набрякає, стає болючим. Вірус ящуру розмножується в альвеолярному епітелії вимені й виділяється з молоком, як в інкубаційному періоді, так і в період розвитку клінічних ознак хвороби. У корів спостерігають катаральне запалення молочних проток, зменшується кількість молока, воно стає тягучим і набуває гіркого присмаку. Особливо небезпечними є вторинні мастити, за яких спостерігають атрофію залозистої тканини і облітерацію каналів сосків. Молочна продуктивність у хворих лактуючих корів знижується на 20–75 % і після одужання не відновлюється. Також у корів порушується і відтворна функція, а це – основні причини раннього вибракування тварин після перехворювання.

До 20 % перехворілих тварин (велика рогата худоба) мають ускладнення серцевої діяльності, органів дихання та зниження фізіологічного тонуусу організму, які не зникають, навіть у разі проведення належного лікування. Тривалість ящурної інфекції за доброя-

кісного перебігу становить 8–10 діб, за ускладнень – до 25 діб, летальність може становити 2–3 %.

Злоякісний перебіг ящуру серед дорослої великої рогатої худоби супроводжується високою летальністю (20–40 %). Початок хвороби характеризується значною гарячкою, ритм скорочень серця стає частим, дихання прискореним, тварина пригнічена. Згодом підвищується максимальний артеріальний тиск, виникає аритмія серця, порушується функція скелетних м'язів. Через дрижання м'язів тварина не може стояти, часто падає на землю й швидко гине. Смерть настає на 7–14 добу.

У новонароджених телят спостерігають блискавичний перебіг ящуру, без утворення афт. Спостерігають підвищення температури, відсутність апетиту, сильну слабкість, порушення серцевої діяльності, іноді проноси. Телята гинуть впродовж 1–2 діб від гострого міокардиту.

У *свиней* інкубаційний період триває від 2 до 7 діб, іноді скорочується до 1 доби, або навпаки, подовжується до 15 діб. Тварини пригнічені, погано поїдають корм, більше лежать, у них спостерігається гарячка. На шкірі кінцівок (на м'якушах підошви, у міжкопитній щілині у дорослих, а у більш молодих – на вінчику копит) утворюються афти. У більшості тварин афти утворюються на п'ятачку, слизова оболонка ротової порожнини уражається іноді (пояснюється це тим, що свині не пережовують корм, а також відсутністю мікротравм слизової оболонки грубими кормами, на відміну від великої рогатої худоби). Згодом, з розвитком афтозних уражень, у свиней посилюється кульгавість і вони більше лежать. Характерною ознакою ящуру у свиней є розвиток пододерматитів, що призводить до спадання рогових чохлаїв на кінцівках. Свині не можуть ставати на кінцівки, а якщо стають, то шкутильгають і сильно вищать від болю.

Специфічні везикулярні ураження у свиноматок також з'являються на сосках, шкірі молочних залоз. У порісних свиноматок можуть бути аборти, або народжуються мертві поросята. У кнурів порушується репродуктивна функція.

Новонароджені поросята дуже сприйнятливі до ящуру. Захворювання в них перебігає атипово, без утворення афт, у міокардіопатичній формі з ознаками гастроентериту і ураженням м'язів тулуба та серця. Летальність поросят може становити від 60 до 100 % (масова загибель може відбуватись впродовж 1–3 діб). У дорослих свиней ящур триває від 8 до 25 діб, може ускладнюватись колібактеріозом, стрептококозом, некробактеріозом тощо.

Інкубаційний період у *овець* за природного зараження становить від 1 до 6 діб. Клінічна картина характеризується підвищенням температури до 40–41,5 °С, відмовою від корму, жуйка відсутня, дихання прискорене, тварини пригнічені. На слизовій оболонці ротової порожнини впродовж 1–3 діб з'являються афти, завбільшки з просяне зерно, які розкриваються, утворюючи ерозії, що швидко заживають. Афти в ротовій порожнині часто залишаються непоміченими. Запідозрюють ящур в овець лише тоді, коли з'являються вторинні афти на кінцівках – спочатку на шкірі вінчика, у верхній частині м'якуша копита і в міжкопитній щілині. Розкриті афти швидко вкриваються кірочками. Хворі вівці часто лягають, шкутильгають і відстають від загального стада.

У кітних вівцематок спостерігають аборти, у період окоту – масову загибель молодняку. Досить часто ящур у овець перебігає латентно (безсимптомно). В цьому випадку необхідно виключати ящур із застосуванням ПЛР, серологічного дослідження крові тварин в РН та ІФА. Захворювання в овець триває близько 2 тижнів. У ягнят ящур перебігає блискавично, атипово. Смерть настає швидко, внаслідок ураження серцевого м'яза.

У *диких* тварин (*парнокопитих*) ящур перебігає з характерною клінічною картиною. Афти та ерозії утворюються на слизових оболонках ротової і носової порожнин, а також на безшерстих ділянках шкіри. В деяких видів диких парнокопитих тварин (буйволи, антилопи) ящур може перебігати безсимптомно. У спеціальній літературі повідомляється про захворювання на ящур північних оленів, джейранів, косуль, диких кіз, лосів, маралів, архарів, кабанів, ведмедів. Випадки ящуру описано також у зоопарках серед північних і цяткових оленів, ланей, козерогів, турів, гаялів, ізюбрів, європейських муфлонів, яків, буйволів, бізонів, зубрів, зубробізонів тощо. Часто у цих тварин реєстрували злоякісний перебіг захворювання, що супроводжувався значною летальністю, особливо серед молодих тварин. Саме дикі тварини можуть залишатись латентними носіями цього вірусу з можливістю його персистування.

Патолого-анатомічні зміни не бувають однаковими і постійними в усіх випадках. За зовнішнього огляду виявляють добре виражене трупне заклякання. Слизова оболонка очей блідо-рожевого кольору, іноді із кон'юнктивального мішка виділяється серозний ексудат. Слизова оболонка носа переважно вкрита слизовими виділеннями, іноді – гнійними. Нерідко на цих оболонках виявляють засохлий ексудат і крапчасті крововиливи.

Специфічними ознаками ящуру є афти й ерозії (на місці розкритих афт) на слизових оболонках ротової порожнини й рубця, а також на безшерстих ділянках шкіри (міжкопитна щілина, вінчик, молочна залоза, носове дзеркало). Через 6–8 діб ерозії загоюються. Лише в окремих випадках афтозний процес на кінцівках і молочній залозі ускладнюється вторинною мікрофлорою, внаслідок чого розвивається гнійний пододерматит і серозно-катаральний або гнійний мастит. У поросят до 10-добового віку часто розвивається септицемія, яка закінчується летально. У старших поросят і свиней уражуються переважно кінцівки й п'ятачок, а у свиноматок, крім того, соски вимені. В ротовій порожнині ураження виявляють іноді.

Хвороба перебігає зляккісно, особливо у молодняку (80–90 %). Для зляккісного ящуру типові й закономірні зміни серця – вогнищевий альтеративний міокардит. Скелетна мускулатура ніздрювата, на розрізі має різні відтінки: від блідо-червоного на окремих ділянках до жовтого на інших. Такий мармуровий відтінок особливо добре виражений у м'язах попереку. Вогнища уражень виявляють у м'язах крупа, стегна, лопаток, а в окремих тварин і в міжреберних м'язах. У товщі м'язів за ходом судин помітні геморагічні інфільтрати.

Під час розтину трупів у грудній і черевній порожнинах може міститись рідина солом'яного кольору (іноді до 8–10 л). Легені набряклі. В них виявляють застійну гіперемію та інтерстиціальну емфізему. Бронхіальні й середостінні лімфатичні вузли збільшені, соковиті на розрізі. Серце здебільшого збільшене, переважно через розширення правої його половини. Під епі- та ендокардом крововиливи, часто за ходом коронарних судин. Стінки шлуночків витончені, міокард ніздрюватий. У м'язах виявляють сірувато-жовті вогнища різних розмірів, які видно як за зовнішнього огляду, так і на розрізі серця. Ці вогнища надають серцю нерівномірною забарвлення (*тигровість*). У товщі серцевого м'яза видно численні крововиливи. Слизова оболонка рубця частково гіперемійована, набрякла, з крапчастими і плямистими крововиливами. У більшості тварин на складках рубця знаходять афти й ерозії в стадії епітелізації (на місці афт). Сичуг трохи здутий газами, його слизова оболонка набрякла, гіперемійована, з численними крововиливами, вміст із домішкою крові.

Слизова оболонка кишечника гіперемійована, набрякла, усіяна численними крововиливами. Крововиливи й ерозії, які загоюються, виявляють також у прямій кишці. Мезентеріальні лімфатичні вузли збільшені, соковиті на розрізі, вкриті крапчастими крововиливами. Селезінка збільшена, здебільшого пухкої консистенції. Печінка

збільшена, переповнена кров'ю, з притупленими краями, ніздрювата, світло-червоно-коричневого кольору, з вогнищами жовтого відтінку, які глибоко проникають у товщу органа. Жовчний міхур наповнений густою тягучою жовчю. Слизова оболонка міхура набрякла й гіперемійована. Нирки гіперемійовані, кірковий шар забарвлений нерівномірно з наявністю світлих ділянок із збереженням характерного малюнка органа на розрізі. У головному мозку відмічають наступні зміни: судини переповнені кров'ю, мозкова речовина набрякла, помітні поодинокі крововиливи. Часто виявляють глибокі морфологічні зміни в органах ендокринної системи.

Діагностика ящуру ґрунтується на епізоотологічних відомостях, враховуються клінічні ознаки захворювання та патолого-анатомічні зміни, кінцевий діагноз ставлять із застосуванням лабораторних досліджень.

Епізоотологи враховують надзвичайно високу контагіозність у разі виникнення цього захворювання, вибіркове ураження парнокопитих тварин.

Підозру на ящур має викликати будь-яке захворювання сприйнятливих тварин, що характеризується появою везикулярних висипань у ротовій порожнині, на кінцівках і вимені, підвищеною саливацією, цмоканням, утрудненим прийманням й пережовуванням корму, а за огляду ротової порожнини – виявленням афт і ерозій. Крім того, звертають увагу на тривалу кульгавість, наявність афт на вінчику та в міжкопитній щілині, іноді спадання рогового башмака, афти на сосках і болючість останніх під час доїння й ссання, з сильно вираженим захисним рефлексом. У разі виникнення підозри щодо ящуру в тварин обов'язково оглядають ротову порожнину, вінчики копит та міжкопитні щілини з метою виявлення афт. Наявність афт у ротовій порожнині збільшує підозру щодо захворювання тварин на ящур (Прискока В. із співавт., 2000).

Відбір зразків патологічного матеріалу, крові та пересилання їх для лабораторного дослідження. З метою проведення діагностичних досліджень на ящур й інші везикулярні хвороби відбирають уміст афт (лімфу) на слизовій оболонці язика (велика рогата худоба), на п'ятачку (свині), на шкірі вінчика й міжкопитної щілини (велика й дрібна рогата худоба, свині, верблюди та інші сприйнятливі до ящуру види тварин). За відсутності афт для виділення вірусу відбирають проби крові в період підвищення температури тіла у тварин, а також лімфатичні вузли голови та заглоткового кільця, підшлункову залозу і м'язи серця (групи молодняка тварин всіх видів). Для ретроспектив-

них діагностичних досліджень на ящура та інші везикулярні хвороби відбирають стравохідно-глотковий слиз у будь-який час після передбачуваного інфікування тварин вірусом, а також парні проби сироватки крові, одна з яких має бути отримана відразу після появи клінічних ознак захворювання тварини, а друга – через 14 діб після одужання.

Матеріалом для дослідження є афти від хворих тварин. Їх беруть від декількох (2–3 тварин) у кількості не менше 5–10 г. У великої рогатої худоби беруть стінки дозрілих, нерозірваних афт з язика, у свиней – з рила або вимені, у дрібної рогатої худоби – з беззубого краю верхньої щелепи, вінчика або міжкопитної щілини. Афти мають бути свіжими, наповнені лімфою, твердої консистенції, нерозірвані. Якщо афти відсутні, тоді беруть кров у момент підвищення температури. Від трупів у молодняку всіх видів тварин відбирають: лімфатичні вузли голови, підшлункову залозу і серце. За неможливості отримання вказаної кількості, матеріали направляють у максимально можливих кількостях для подальшого розмноження в культурах клітин та інших лабораторних системах.

Флакони з пробами герметизують, забезпечують етикетками, де вказують: вид тварин, найменування і кількість матеріалу, консервація, час отримання і поштову адресу відправника. Флакони вміщують у контейнери з льодом або холодоносієм і доставляють в опечатаному вигляді на дослідження у найкоротший термін, але не пізніше 48 год з моменту відбору. Якщо проби можна доставити у лабораторію впродовж 6–12 год з моменту відбору або за відсутності умов для заморожування, їх не консервують. У всіх інших випадках їх потрібно або заморозити, або законсервувати. Консервують в 50 % розчині гліцерину, виготовленому на фізіологічному розчині. У флакон із матеріалом наливають на 1/3 об'єму консервувальну рідину і закривають гумовою пробкою, зверху її заливають парафіном і кладуть у металевий пенал, або у термос із льодом. Інші матеріали консервують розчинами антибіотиків із розрахунку 500–1000 ОД на 1 см³ або 1 г матеріалу.

У супровідному документі на матеріали, що надсилають для проведення лабораторної діагностики ящура й інших везикулярних хвороб, мають бути наведені дані епізоотологічного обстеження неблагополучного господарства (району, області) із зазначенням загального поголів'я тварин, які сприйнятливі до цих хвороб, дати появи перших ознак захворювання, дати останньої вакцинації, серії використаної вакцини, кількості тварин, які захворіли та загинули, дати відбору проб, клінічних ознак хвороби.

Із первинних вогнищ ящуру, а також у разі появи його серед вакцинованих тварин, наявності атипових форм перебігу, в разі виникнення вогнищ у прикордонних районах і в безпосередній близькості до міжнародних транспортних вузлів (морські порти, залізничні станції, аеропорти), підприємств біологічної промисловості й закладів, що працюють з вірусом ящуру, негайно відправляють зібрані матеріали в герметичних і опечатаних контейнерах (термосах) у Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики і ветеринарно-санітарної експертизи.

Наявність специфічних афт і виразок у ротовій порожнині з підвищенням температури тіла, характерної саливації, пошкодження кінцівок, вимені у переважної більшості тварин спричинює підозру на ящур.

Для своєчасної постановки діагнозу на ящур у господарстві є такі епізоотологічні відомості: висока контагіозність; уражаються лише парнокопиті; наявність захворювання на незначній відстані; завезення до господарства худоби, яка раніше перехворіла на ящур.

Однак ці дані можуть лише опосередковано вказувати на підозру ящуру, тому в усіх випадках необхідне лабораторне підтвердження.

Враховуючи те, що ящур має 7 самостійних типів вірусу та значну кількість варіантів, необхідно проводити не лише його виділення, а й типізацію, та визначення варіанта, з метою застосування відповідних методів специфічної профілактики (якщо це необхідно).

Лабораторну діагностику проводять у двох напрямках: 1) пряма – виділення та ідентифікація збудника; 2) ретроспективна – виявлення специфічних антитіл.

Для визначення типу й варіанта вірусу ящуру в лабораторії ветеринарної медицини із патологічного матеріалу готують антиген. Спочатку матеріал відмивають від консервувальної рідини фізіологічним розчином і висушують фільтрувальним папером. Потім зважують та готують 33 % суспензію на фосфатно-буферному розчині. Надосадову рідину, отриману в процесі виготовлення, використовують як антиген.

Частину виготовленої 33 % вірусної суспензії досліджують у серологічних реакціях (РЗК) у поєднанні з постановкою біологічної проби на первинній культурі клітин СН.

РЗК (РТЗК) проста у виконанні, надзвичайно специфічна, не потребує дорогих реактивів, швидка в постановці, дає змогу виявляти не лише вірус, а також його тип та варіанти. Однак, в РЗК часто отримують сумнівні результати, або неспецифічну затримку гемолі-

зу, коли в матеріалі недостатня кількість антигену. Водночас РЗК, має низьку чутливість.

Недоліком біологічної проби на культурі клітин є необхідність створення особливих умов у разі роботи з живим збудником.

В особливих випадках *біологічну пробу* ставлять як на сприйнятливих тваринах (велика рогата худоба, поросята, вівці), так і на лабораторних (мишенята-сисуні, морські свинки та кроленята). Молодняку великої рогатої худоби (2 гол.) 16–18-місячного віку вводять від 2,0 до 5,0 см³ суспензії в товщу епітелію язика, у 20–30 місць. Поросятам 3-місячного віку (2–3 гол.) вводять 2,0–3,0 см³ матеріалу в шкіру вінчика і м'якуші всіх кінцівок. Овець заражають так само, як і велику рогату худобу, але їх для постановки біологічної проби використовують іноді. Поява афт на місці введення матеріалу і наступне виділення антигену в РЗК свідчать про наявність вірусу ящуру (підтвердження діагнозу). Однак зазначений метод дорогий, а також небезпечний – можливе винесення вірусу із діагностичної установи. Тому його використовують для постановки діагнозу лише у спеціалізованих лабораторіях та інститутах.

Для постановки біологічної проби можна використовувати 4–6-добових мишенят-сисунів, морських свинок масою не менше 0,5 кг і 1–2-добових курчат. Найбільш чутливими до вірусу ящуру є мишенята-сисуні, яким вводять 0,1 см³ досліджуваного матеріалу (10 гол) та спостерігають за ними впродовж 7 діб. За позитивного результату, вони захворіють з явищами парезів і паралічів, загибель будуть реєструвати на 2–5 добу після введення матеріалу. Із м'язової тканини загиблих мишенят готують антиген (33 %) для наступного пасажу та дослідження в РЗК.

Морським свинкам (не менше 5 гол.) внутрішньошкірно втирають матеріал у плантарну поверхню задніх кінцівок в дозі 0,2–0,5 см³. За позитивної реакції на місці введення на 2–5 добу з'являються афти, як первинні, так і вторинні. Матеріал від морських свинок (вміст афт) обов'язково досліджують у РЗК. Іноді проводять декілька пасажів на морських свинках для адаптації польових штамів.

Враховуючи те, що вірус ящуру цитопатогенний і добре розмножується в різних культурах клітин, саме цей метод часто використовують для вірусовиділення, для чого відбирають культури з добре сформованим моношаром, здебільшого первинно-трипсинізовану культуру нирки поросяти (СН), або навіть більш чутливу культуру щитоподібної залози телят (ЩЗТ), а також перещеплювані лінії ВНК-21 та IB-RS-2. Також доволі чутливі до цього вірусу культури

клітин *MVPK-1* та *LFBK* (Ferris N.P. et al., 2006). За інфікованою культурою клітин спостерігають впродовж 5 діб, щоденно проглядають моношар у полі зору мікроскопа для виявлення дегенеративних змін клітин із проявом характерної ЦПД. Якщо такі зміни відбулися, то культуральну суспензію досліджують в РЗК. Підтвердження специфічності дегенеративних змін у культурі клітин в РЗК (виявлення антигену), свідчить про наявність вірусу ящуру. Якщо в досліджуваному матеріалі виявлено достатню кількість антигену – діагностичний набір для РЗК дозволяє поставити діагноз за 30 хв. Якщо в РЗК отримують негативний результат, проводять подальше дослідження матеріалу в реакції нейтралізації (РН) та застосовують інші імунохімічні реакції (Шажко Ж.А., 1999). РДП (реакцію дифузної преципітації) використовують для вивчення відповідності епізоотичних штамів і тих, що використовують під час виробництва вакцин. Реакція затримки гемаглютинації (РЗГА) – це простий, швидкий, чутливий метод ідентифікації вірусу ящуру. За чутливістю він переважає РЗК у 6–8 разів. У разі отримання сумнівних результатів у РЗГА ставлять РЗК.

Для визначення типу вірусу ящуру використовують також *метод перехресного імунітету* на великій рогатій худобі, морських свинках. Штами вважають ідентичними, якщо вакциновані тварини через 21 добу після зараження виділеним штамом не хворіють. За імунологічної відмінності штамів вакциновані тварини, інфіковані гетерологічними штамми, хворіють у генералізованій формі.

Застосовують також і реакцію *серологічного захисту* на мишенятах-сисунах. Їм вводять сироватку тварин-реконвалесцентів, а надалі їх заражають різними типами збудника ящуру. Реакцію застосовують для виявлення типу і варіанта вірусу ящуру.

Високоєфективним методом виявлення вірусу ящуру є метод імуноферментного аналізу (ІФМ). Він у 500 разів більш чутливий за РЗК, має високу специфічність. ІФМ використовують для ідентифікації та типізації усіх 7 типів (Niedbalski W., Haas B., 2003; Niedbalski W., 2005; Камалова Е., 2006).

Застосовують також метод флуоресціюючих антитіл (МФА), радіоімунний аналіз (РІА) та реакцію Ко-аглютинації. Всі зазначені реакції ґрунтуються на взаємодії антигену і антитіл з використанням різних міток: флюорохрому, радіоактивного ізотопу, золотистого стафілокока.

Нині в багатьох країнах для діагностики ящуру розроблена полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) (Clavijo A. et al., 2003; Alexan-

dersen S. et al., 2003). Досліди доводять, що ПЛР (*RT-PCR*) є більш чутливим методом ніж виділення вірусу на культурі клітин (Alexandersen S. et al., 2003).

Російські дослідники із застосуванням молекулярно-генетичних методів дали характеристику всім епізоотичним ізолятам (*A, O, Азія-1*) вірусу ящуру, виділених на території колишнього СРСР впродовж 10 років (Щербаков А.В. и соавт., 2002). Автори встановили, що епізоотичні ізоляти представлено 3 топотипами: “китайським”, “центрально-південно-азіатським” та “європейсько-південноамериканським”. Усі ізоляти типу *O* (60 %), виділені на теренах колишнього СРСР, належали до “центрально-південно-азіатського” топотипу. Виняток склав лише вірус ящуру, який спричинив спалах захворювання в Московській області в 1995 р., що було пов’язано з імпортом замороженої свинини з Китаю. Він належав до “китайського” топотипу та мав високий ступінь нуклеотидної гомології гена *VP₁* з вірусом ящуру типу *O*, що циркулює в Китаї, Гонконгу й на Філіппінах.

Ретроспективна діагностика ґрунтується на виявленні антитіл у сироватці перехворілих тварин, які взаємодіють із певним типом і варіантом вірусу ящуру. Методи виявлення антитіл до вірусу ящуру здебільшого мають декілька цілей: наприклад, сертифікувати тварин або побічні продукти тваринного походження щодо ящуру, призначені для імпорту або експорту, щоб виявити попередній вплив вірусу ящуру або вакцинації, або для оцінювання антигенного підбору вакцин. Виявлення специфічних антитіл до структурних білків (*SP*) у невакцинованих тварин завжди свідчить про попереднє інфікування тварини вірусом ящуру. Останнє особливо важливо, коли відсутні везикули й неможливо відібрати задовільний біологічний матеріал. Тести на антитіла до окремих *NSP* вірусу ящуру придатні для підтвердження попередньої або нинішньої реплікації вірусу у господаря, незалежно від статусу вакцинації. *NSP*, на відміну від *SP*, висококонсервативні, відповідно не є серотип-специфічними, і, як результат, виявлення цих антитіл не обмежене серотипом (ОІЕ, 2014).

З діагностичною метою також застосовують РН, РЗК, РДП, РРІД, ІФМ, НРІФ тощо. Нині відпрацьовані варіанти НРІФ та ІФМ, які дають змогу диференціювати вакцинованих тварин від перехворілих. У разі виникнення ящуру серед великої рогатої худоби, у комплексі заходів захисту необхідне серологічне обстеження в *ELISA* стад овець, які знаходяться в таких неблагополучних регіонах. Прихований перебіг ящуру в овець може мати непередбачувані

епізоотичні наслідки в майбутньому. Частина тварин-носіїв вірусу серед клінічно здорових овець може становити 10–15 % (Blanco E. et al., 2002).

РЗК для виявлення антитіл до вірусу ящуру був розроблений в 1953 році (Brooksby J.B., 1957, 1958, 1982). Аналіз було доопрацьовано для виявлення антитіл до вірусів ящуру декількох серотипів (Nordberg B.K., Schjerner-Thiesen K., 1956; Sakaki K. et al., 1977, 1978). Нині РЗК МЕБ рекомендує застосовувати лише у разі недоступності тесту *ELISA* (ОІЕ, 2012).

Тест нейтралізації вірусу ящуру (*SVN*) є серотипоспецифічним. Тест може підтвердити попередню вакцинацію або інфекцію (Golding S.M. et al., 1976). Крім того, програми вакцинації або ефективності вакцини також можна оцінити за допомогою цього тесту (Sorbinio F. et al., 2001).

Декілька блокуючих або конкурентних *ELISA* було розроблено на основі серотип-специфічних поліклональних або моноклональних антитіл від капсидного білка (*VP₁*, *VP₂* і *VP₃*), 146S-часток або 12S-субодиничних епітопів (Cartwright B. et al., 1980; Roeder P.L., Le B.V.S., 1987; Saiz J.S. et al., 1994).

Ці аналізи забезпечують більш швидку пропускну здатність ніж у *SVN*, адже не потребують культури клітин і живого вірусу ящуру. Розроблено багато аналізів *NSP ELISA*. Декілька *FMDV*-рекомбінантних *NSP*, наприклад, *ZABC*, *ZAB*, *ZA*, *ZB*, *ZC*, *2A*, *2B* і *2C*, було використано як цільові антигени в ІФА. Серед них аналізи на антитіла до *ZABC* поліпротеїну є найбільш чутливими (Grubman M.J., 2005; Henderson L.M., 2005). Італійськими дослідниками Інституту експериментальної зоопрофілактики м. Брешия Е. Вросци et al. (1993) розроблено *ZABC ELISA* (виробник швейцарська фірма *Bom-meli Diagnostics*), який дає змогу виявляти і диференціювати ящурні постінфекційні та поствакцинальні антитіла і визначати їх типovu належність. Метод *ZABC ELISA* ґрунтується на використанні моноклональних антитіл, отриманих від неструктурного *3AEMDV* протеїну, дозволяє виявляти антитіла незалежно від їх типової належності до неструктурних білків вірусу, які утворюються в організмі тварини в разі інфікування вірусом ящуру. Саме останні й використовують для диференціації перехворілих тварин від вакцинованих. У Нідерландах також розроблено діагностичні набори ІФА (*Ciditest*) щодо визначення антитіл до неструктурних білків цього вірусу, з метою подальшої диференціації постінфекційних та поствакцинальних антитіл (Monnen P. et al., 2004).

Реалізацію *DIVA*-стратегії на основі виявлення антитіл до *NSP* у інфікованих тварин використовують для моніторингу в країнах, які ліквідують ящур або підтримують статус країни вільної від ящуру без проведення щеплень (Bergman I.E. et al., 2004). Також було помічено, що недостатньо очищені вакцини від ящуру можуть містити достатню кількість *NSP* для індукування антитіл на них і продукувати хибнопозитивні результати (*ELISA*) (Uttenthal A. et al., 2010).

OIE (2014) вказує, що серологічні тести на ящур проводять з метою: 1) сертифікації окремих тварин перед імпортом або експортом (тобто для торгівлі ними); 2) підтвердження випадків ящуру за їх підозри; 3) обґрунтування відсутності інфекції; 4) підтвердження ефективності вакцинації. Для підтвердження відсутності інфекції застосовують різні підходи, залежно від того, чи була вакцинована популяція тварин, чи вакцинація була вимушеним заходом, чи можливо це було одне з поточних щеплень програми вакцинації. Різні тести і різна інтерпретація результатів тестів будуть доречні відповідно до зазначених вище цілей, валідація обраної процедури має враховувати ці цілі. Наприклад, контрольні порогові значення можуть бути встановлені на іншому пороговому значенні для серологічного нагляду в стаді, ніж це підходить для підтвердження відсутності інфекції в окремих тварин з метою міжнародної торгівлі. Як уже зазначено вище, серологічні тести на ящур бувають двох типів: ті, що виявляють антитіла до вірусних структурних білків (*SP*) і ті, що виявляють антитіла до вірусних неструктурних білків (*NSP*). Тести *SP* є серотипспецифічними й виявляють антитіла, спричинені вакцинацією або інфекційним вірусом (інфекція). Це такі тести як реакція нейтралізації (*VNT*) (Golding S.M. et al., 1976), різні модифікації *ELISA* (Hamblin C. et al., 1986; 1987; Brocchi E. et al., 1990; Chenard G. et al., 2003; Mackay D.K. et al., 2001; Paiba G.A. et al., 2004). Ці тести є специфічними для серотипу й доволі чутливі, за умови, що вірус або антиген, який використовують в тесті, подібний за антигенними характеристиками до штаму, що циркулює в польових умовах. Вони є рекомендованими тестами під час торгівлі й підходять для підтвердження попередньої або наявної інфекції в невакцинованих тварин, а також для моніторингу імунітету, який створює вакцина в польових умовах. Для постановки *VNT* потрібна культура клітин та інші витратні матеріали, використовують живий вірус, результат можна отримати впродовж 2–3 діб. *ELISA* – це блокуючі або конкурентні аналізи, в яких використовуються серотипспецифічні поліклональні антитіла (*PAb*) або *MAB* (моноклональні),

результат отримують набагато швидше, й вони не потребують використання культури клітин і живого вірусу. Хибнопозитивні реакції з низькими титрами можна очікувати в незначній кількості сироваток під час постановки будь-якого варіанта ІФА. Підхід, який поєднує скринінг із застосуванням *ELISA* і підтвердження позитивних результатів в реакції нейтралізації (*VNT*), майже унеможливорює хибнопозитивні результати. Контрольні сироватки для стандартизації серологічних тестів на ящур *SP* для окремих серотипів і підтипів доступні в Довідковій лабораторії в Пірбрайті.

Виявлення антитіл до *NSP* вірусу ящуру може бути використане для встановлення колишньої або нинішньої інфекції з будь-яким із семи серотипів вірусу, незалежно від того, була тварина вакцинована чи ні. Тому ці тести використовуються для підтвердження підозрюваних випадків ящуру і виявлення вірусної активності або для підтвердження статусу вільних від інфекції популяцій. В разі сертифікації тварин для торгівлі, ці тести мають переваги над методами *SP*. Однак, є експериментальні свідчення того, що деякі вакциновані попередньо види великої рогатої худоби, згодом заражені живим вірусом і підтверджені як стійко інфіковані, можуть не виявлятися в окремих тестах проти *NSP*, що кінцево призводить до хибнонегативних результатів (Brocchi E. et al., 2006; Parida S. et al., 2007). Ці аналізи встановлюють титри антитіл до *NSP* з використанням антигенів, отриманих рекомбінантними методами в різних системах експресії *in vitro*. Антитіла до поліпротеїнів *3AB* або *3ABC* здебільшого вважають найбільш надійними індикаторами інфекції (Maskay D.K.J. et al., 1997). У тварин, які серопозитивні до *3AB* або *3ABC*, антитіла до одного або декількох інших *NSP* можуть допомогти під час остаточної інтерпретації тесту (Bergmann et al., 2000; Maskay et al., 1997). Однак застосування неочищених від *NSP* вакцин може вплинути на діагностичну специфічність, адже наявність цих білків в деяких вакцинних препаратах часто призводить до неправильного оцінювання статусу тварин, які були повторно вакциновані. Сироватки міжнародного стандарту для тестування на *NSP* великої рогатої худоби були розроблені й доступні в Довідкових лабораторіях МЕБ в Бразилії і Великобританії (Campos R.M. et al., 2008). Нині також створені й доступні панелі бичачої сироватки для порівняння чутливості тестів *NSP* (Parida S. et al., 2007).

Згідно з положеннями “Інструкції щодо профілактики та ліквідації захворювання тварин на ящур” (2017) в Україні діагноз на ящур ставлять наступним чином.

Попередній діагноз на ящур ставлять спеціалісти ветеринарної медицини на місцях на основі епізоотологічних, клінічних, патолого-анатомічних даних. Для попередньої діагностики та моніторингових досліджень використовують реакцію прямої імунофлуоресценції, імуноферментний аналіз (*ELISA*) з визначення антигену та анти-тіл та інші методи досліджень відповідно до настанов з діагностики.

Діагноз на ящур вважається встановленим за отримання позитивних результатів в разі проведення лабораторних досліджень проб біологічного та патологічного матеріалу з використанням полімеразної ланцюгової реакції в ДНДЛДВСЕ. Молекулярну характеристику геному вірусу ящуру проводять в уповноважених акредитованих лабораторіях ветеринарної медицини.

Відбір зразків патологічного матеріалу, крові та пересилання їх для лабораторного дослідження: 1. Для проведення діагностичних досліджень на ящур й інші везикулярні хвороби відбирають уміст афт (лімфу) на слизовій оболонці язика (велика рогата худоба), на п'ятачку (свині), на шкірі вінчика й міжратицевої щілини (велика і дрібна рогата худоба, свині, верблюди та інші сприйнятливі до ящуру тварини). За відсутності афт для виділення вірусу відбирають проби крові в період підвищення температури тіла в тварин, а також лімфатичні вузли голови та заглоткового кільця, підшлункову залозу і м'язи серця (трупі молодняка всіх видів тварин). 2. Афти і лімфу відбирають у кількості не менше 5 грамів. Кількість інших матеріалів, що призначені для виділення вірусу та його подальшої ідентифікації, має становити не менше 10 грамів. У разі неможливості отримання вказаних кількостей матеріали направляють у максимально можливих кількостях. 3. Проби патологічного матеріалу без ознак розкладання мають бути вміщені у флакони з притертими пробками або такими, що герметично закриваються, і замороженими, а за відсутності умов для заморожування – залиті консервувальною рідиною. Для стінок афт консервувальна рідина складається з однакових об'ємів нейтрального гліцерину та 0,85 % розчину хлористого натрію або середовища для культивування клітин (без сироватки). Інші матеріали консервують розчинами антибіотиків із розрахунку 500–1000 ОД на см³ або 1 гр матеріалу. 4. Флакони з пробами герметизують, забезпечують етикетками, на яких вказують: вид тварин, найменування і кількість матеріалу, консерванту. Флакони вміщують у контейнери з льодом або холодоносієм і доставляють в опечатаному вигляді на дослідження із супроводом у ДНДЛДВСЕ або іншу уповноважену акредитовану державну лабораторію ветеринар-

ної медицини у найкоротший термін, але не пізніше 48 годин з моменту відбору. Якщо матеріали можуть бути доставлені впродовж 6–12 годин з моменту відбору, їх заморожування і консервація не обов'язкові. 5. У супровідному документі на матеріали, що надсилаються для проведення лабораторної діагностики ящуру, мають бути наведені дані епізоотологічного обстеження неблагополучного господарства (району, області) із зазначенням загального поголів'я тварин, які сприйнятливі до цієї хвороби, дати появи перших ознак захворювання, дати останньої вакцинації, серії використаної вакцини, кількості тварин, які захворіли та загинули, дати відбору проб, клінічних ознак хвороби. 6. У разі первинних спалахів хвороби, а також за її появи серед вакцинованих тварин, наявності атипичних форм перебігу, або виникнення вогнищ у прикордонних районах і в безпосередній близькості до міжнародних транспортних вузлів (морські порти, залізничні станції, аеропорти), підприємствах біологічної промисловості й закладах, що працюють з вірусом ящуру, негайно відправляють зібрані матеріали в герметичних і опечатаних контейнерах (термосах) у ДНДЛДВСЕ, про що одночасно повідомляють отримувача телефонними засобами зв'язку.

Для ретроспективних діагностичних досліджень на ящур відбирають стравохідно-глотковий слиз у будь-який час після передбачуваного інфікування тварин вірусом, а також парні проби сироватки крові, одна з яких має бути отримана відразу після появи клінічних ознак захворювання тварини, а друга – через 14 діб після одужання.

Диференційна діагностика. Необхідно виключити везикулярний стоматит, віспу, некробактеріоз, інфекційний ринотрахеїт великої рогатої худоби, вірусну діарею, злоякісну катаральну гарячку, везикулярну екзантему, везикулярний стоматит, везикулярну хворобу свиней, а також неінфекційні стоматити.

На *везикулярний стоматит* хворіють крім парнокопитих також коні та осли. Диференціацію можна провести, поставивши біологічну пробу на конях. Для виключення цього захворювання проводять повне вірусологічне дослідження. За *віспи* корів ураження виявляють лише на вимені. Звертають увагу на те, що віспаний процес є стадійним (розеола, папула, везикула, пустула, круста). Пустулу відрізнити від афти не важко. За *інфекційного ринотрахеїту, вірусної діареї, злоякісної катаральної гарячки (чуми великої рогатої худоби, яка ліквідована в масштабах всього світу)* – відсутні афти і ерозії в ділянці вінчика та міжкопитної щілини. На *вези-*

кулярну екзантему свиней та везикулярну хворобу хворіють лише свині. Загалом інфекційні хвороби з везикулярним синдромом диференціюють у лабораторних умовах, із постановкою біологічної проби та повним вірусологічним дослідженням і визначенням послідовності фрагментів геному та ПЛР (Шажко Ж.А., 1998; Ломакин А.И. и соавт., 1998). Потрібно також враховувати порівняльний спектр властивостей вірусів, що спричиняють хвороби з везикулярним синдромом (табл. 9). За *некробактеріозу* у дорослих тварин виявляють характерні глибокі (до кісток) некротичні ураження кінцівок. У молодняку також виявляють виразки та некрози всього кишечника, слизових оболонок рота.

Таблиця 9 – Порівняльний спектр окремих властивостей вірусів, що спричиняють хвороби з везикулярним синдромом

Хвороба	Домашні тварини				Лабораторні тварини		Культура клітин		Стійкість до рН 5,0	Стійкість до ефіру	Стійкість до трипсину
	ВРХ	свині	коні	кози	морські свинки	мишенята	НЕК	НЕС			
Ящур	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-
Везикулярний стоматит	+	+	+	±	+	+	+	+	+	-	
Везикулярна екзантема свиней	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	
Везикулярна хвороба свиней	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+

Неінфекційні стоматити можуть виникати у разі вживання тваринами зіпсованих кормів. У цих випадках відсутня гарячка, не уражуються кінцівки. Спостерігаються спорадичні випадки захворювання. У разі диференціації зазначених вище захворювань можна використовувати таблицю визначення критеріїв за Ліbermanом (табл. 10).

С.Р. Кременчугская (1990) повідомляла про розробку еритроцитарних діагностиків (РПГА) на везикулярну хворобу свиней, везикулярну екзантему свиней і везикулярний стоматит, які з успіхом використовувала для диференціації від збудника ящуру.

Таблиця 10 – Критерії диференційної діагностики за Ліbermanом (1968)

Симптоми	Ящур	Везикулярний стоматит	Папульозний стоматит	Хвороба слизових	Злоякісна катаральна гарячка	Чума великої рогатої худоби
Гарячка	+	+	-	+	+	+
Зниження апетиту	±	±	-	+	+	+
Депресія	+	+	-	+	+	+
Виділення з носа	+	-	-	+	+	+
Носова гіперемія	+	+	-	+	+	+
Молоковіддача	+	+	-	+	+	+
Гіперсалівація	+	+	-	+	+	+
Кон'юнктивіт	-	-	-	+	+	+
Сльозотеча	-	-	-	+	+	+
Помутніння рогівки	-	-	-	±	+	+
Діарея	-	-	-	+	±	+
Кашель	-	-	-	+	±	+
Аборт	±	-	-	±	±	±
Вагініт	-	-	-	±	±	±
Ламініт (пододерматит)	+	+	-	±	±	±
Ураження вимені	+	+	±	±	+	+

Примітки: (+) – чітко виражений; (-) – відсутній; (±) – слабо виражений.

Лікування. Хворих на ящур тварин ізолюють і піддають лікуванню. Застосовують як специфічну, так і неспецифічну терапію.

Із специфічних засобів використовують препарати імуноглобулінів, зокрема: сироватку перехворілих та імунізованих тварин – 1–2 см³/кг маси тіла; гамма-глобуліни (в дозі 0,5–1,0 см³/кг маси тіла тварини); специфічний імунолактон, сироватку молока імунізованих тварин.

Застосовують також комплексне лікування у поєднанні з патогенетичною терапією та симптоматичними засобами. Ротову порожнину промивають в'яжучими та антисептичними препаратами. Хворим тваринам потрібно створити оптимальні умови догляду та забезпечити дієтними кормами. Уражені ділянки кінцівок і вимені

спочатку обробляють хірургічним методом, а потім застосовують мазі, антибіотики. Для підвищення загальної резистентності як неспецифічні стимулятори застосовують кров, сироватку крові, молоко, інтерферон, препарати ендogenous інтерферону, вітаміни, внутрішньовенно вводять глюкозу, препарати сірчанокислого магнію і хлористого кальцію тощо. Застосовують також антибіотики та сульфаніламід.

Імунітет. Імунітет має комплексну природу і ґрунтується на клітинних та гуморальних захисних механізмах.

Першочергове значення у захисті організму тварини від збудника ящуру має гуморальний імунітет. Провідними показниками імунітету в перехворілих та імунізованих тварин за цієї інфекції є вірусонейтралізуючі антитіла. Вони з'являються в крові на 3–5 добу після зараження, а через 2–3 тижні досягають найвищих рівнів, і можуть виявлятися у крові упродовж декількох років (здебільшого близько 24 міс), забезпечуючи несприйнятливості тварин до зараження вірусом цього типу. Зокрема, імунітет у великої рогатої худоби після перехворювання може тривати 8–12 міс., у овець – до 18 міс.

Комплементозв'язувальні антитіла з'являються у крові на 6–7 добу, а преципітувальні – на 8–10. Ці антитіла досягають найвищих рівнів через 3 тижні і зникають із крові через 3–6 міс. після перехворювання. Вони не відображають тривалості набутого імунітету.

Для пасивної імунізації сприйнятливих тварин застосовують сироватку перехворілих (імунізованих) тварин, для активної – вакцини. Після введення специфічних сироваток імунітет триває до 12–14 діб.

В Україні, враховуючи тривалий період благополуччя та міжнародний досвід, вакцинацію від ящуру не проводять із 1988 року.

Однак в багатьох країнах світу нині створено високоефективні інактивовані вакцини (атенуйованих живих вакцин немає, вірус ящуру атенуації не піддається), які відрізняються методами культивування та інактивації вірусу (азиридинами, формальдегідом тощо), ад'ювантами (сапоніни, гідроксид алюмінію, поліакрилова кислота, масляні ад'юванти тощо). Першу інактивовану вакцину від ящуру було створено Waldman et al. в 1937 році в Німеччині. Як антигенний матеріал автори використовували везикулярну рідину, отриману з язиків зараженої вірусом ящуру худоби. Однак промислове виробництво інактивованих препаратів розпочалось лише з 1947 року. Співробітники Державного науково-дослідного інституту з Нідерландів Frenkel et al. застосували для розмноження вірусу ящуру тканини епітелію язика, відібрані від здорових тварин, в умовах *in vitro*

(Lombard M., Fussel A.E., 2007). У 1960-х роках виробництво інактивованої вакцини від ящуру передбачало вирощування вірусу ящуру на культурах клітинних ліній *BHK* (суспензія), інактивацію збудника бінарним етиленіміном (*BEI*), й починаючи з 1970-х років застосування масляних ад'ювантів (Lombard M. et al., 2007).

Інактивовані вакцини від ящуру є моно- і полівалентні. Вони містять антигени одного або декількох типів (варіантів) вірусу ящуру. Після введення вакцини імунітет настає на 10–14 добу, й досягає максимального розвитку через 2–3 тижні. Імунітет у дорослих тварин після щеплення їм вакцини триває від 6 до 12 міс. Молодняк, що народився від імунних матерів, щеплюють з 4-місячного віку. Ревакцинують доросле поголів'я через кожні 6 міс., а молодняк через кожні 3 міс. до 18-місячного віку. За високих показників гуморального імунітету може проявлятися певна стійкість до зараження вірусом інших типів (Сергеев В.А., 1993).

Нині в ВНДІЗТ (м. Владимир, РФ) створено високоефективні культуральні емульсовані вакцини від ящуру всіх типів. У процесі виробництва вакцин фахівці цього інституту використовують сучасні інактиванти, які не впливають на антигенну будову вірусу і забезпечують його надійну інактивацію, сучасні ад'юванти. Крім того, концентрування антигену та комбінування ад'ювантів (до сорбованої вакцини із сапоніном додають поліакрилову кислоту та масляні ад'юванти) дозволяє збільшити кількість останнього на одну дозу в перерахунку на тварину та забезпечити несприйнятливості тварин вже на 3-ю добу після введення препарату (Михалишин Д.В. и соавт., 2006). Фахівці інституту, крім ефективних вакцин, у системі екстреного захисту тварин від ящуру пропонують застосовувати специфічні гіперімунні сироватки (використання концентрованих антигенів та сучасних ад'ювантів дає змогу отримувати препарати з високими титрами антитіл за мінімальний термін). У результаті застосування гіперімунної сироватки й емульсійної вакцини у тварин розвивається так званий екстрений захист та напружений активний імунітет (Дудников А.И. и соавт., 2000, 2001, 2005; Гусев А.А. и соавт., 2001). Результати моделювання, проведені фахівцями ФДУ “ВНДІЗТ” (РФ, м. Владимир) показали, що у разі підтвердження діагнозу на ящур у первинному вогнищі вимушену вакцинацію тварин слід проводити вакцинами, які забезпечують формування захисного імунітету у перші 5–7 діб після застосування вакцини. Лише такі препарати здатні попередити розповсюдження інфекції серед тварин у первинному вогнищі (стаді), зменшити кількість вірусу,

який виділяється у зовнішнє середовище, що сприяє зменшенню ймовірності наступного інфікування сприйнятливих тварин у загрозовій зоні. Тварини в цій зоні (радіус 3–5 км) мають також бути щеплені вакцинами, які забезпечують швидкий захисний імунітет (Гуленкин В.М., 2006). Нині такі вакцини розроблено фахівцями ФДУ “ВНДІЗТ” (РФ, м. Владимир) та пройшли перевірку в Референтній лабораторії з вивчення ящуру (Пірбрайт, Великобританія) (Дудников А.И. и соавт., 2001).

Нині із застосуванням сучасних біотехнологічних і молекулярних методів створено декілька відащурних препаратів: атенуйовані; живі вакцини на основі бактеріальних і вірусних векторів; ДНК-вакцини; пептидні вакцини. Однією із найбільш перспективних технологій, може бути виробництво атенуйованого *DIVA*-маркерного штаму вірусу ящуру як основи для виготовлення інактивованої вакцини (Niedbalski W. et al., 2019).

Профілактика і заходи захисту. Всесвітня довідкова лабораторія МЕБ із ящуру знаходиться в Пірбрайті (Великобританія), за її рекомендаціями та статтею 5 Європейської директиви 85/511 ЕЕС у разі виникнення захворювання встановлюють карантинну та захисну зони, проводять знищення хворих і сприйнятливих тварин на неблагополучній фермі, а також худоби з тих ферм, яких випасали на одних пасовищах або випоювали з одних водойм із тваринами неблагополучної ферми, забороняють вивезення тварин та продуктів тваринного походження з неблагополучної території (Рахманов А.М., 1996; Brownlie J., 2001).

До сьогодні відкритим залишається питання про вакцинацію рідкісних або цінних тварин у зоопарках за бажання зберегти статус “країни, вільної від ящуру без вакцинації”, є небезпека залишити цих тварин незахищеними (Захаров В.М., 2001).

У лютому 2001 р. ящур типу *O* паназійського топотипу зареєстровано у Великобританії. Для ліквідації ящуру було використано метод знищення тварин (“стемпінг аут”). Однак ящур внаслідок запізненого діагнозу отримав епізоотичне розповсюдження. Було зареєстровано близько 2000 спалахів захворювання й знищено близько 4 млн тварин. Крім того, з інфікованими вівцями з Великобританії ящур був занесений в Ірландію (1 спалах), Францію (2 спалахи) і Нідерланди (26 спалахів). Завдяки своєчасній інформації про завезених тварин і за негайного знищення їх у вогнищах (Ірландії – 60 тис., Франції – близько 60 і Нідерландах – 250 тис.), ящур було ліквідовано в цих країнах без застосування вакцинації, за винятком

Нідерландів. Лише у вересні 2001 р. Франція, Ірландія та Нідерланди були оголошені благополучними з ящуру без проведення вакцинації, а в січні 2002 р. – Великобританія (Davies G., 2002). На 70-й Генеральній сесії МЕБ (2002) у Міжнародний ветеринарний кодекс було внесено низку суттєвих поправок, спрямованих на зниження ризику розповсюдження ящуру під час міжнародної торгівлі тваринами й продуктами тваринництва, пов'язаних з новою регламентацією статусу країни або зони, вільної від ящуру. Було введено навіть поняття *супресивної* вакцинації (Засідання Постійного ветеринарного комітету Європейського Союзу, Брюссель, 4 квітня 2001 р.). Це вакцинація обмеженої кількості тварин на чітко визначеній території у випадках, коли немає можливості швидко утилізувати вбитих тварин. Тварин щеплюють впродовж 48 год і обов'язково мітять. Якщо тварин можна вбити впродовж 6–10 діб, їх не вакцинують. Згодом всі ці вакциновані тварини після супресивної вакцинації підлягають забою. Більше того, на Міжнародних конференціях по боротьбі й профілактиці ящуру, що відбулись в Брюсселі в 2001 р., згодом у Ліоні в 2002 р. і в Страсбурзі в 2003 р., було чітко визначено значимість альтернативної “стемпінг-ауту” стратегії застосування політики вакцинації з метою ліквідації ящурних вогнищ. Цю стратегію було покладено в основу директиви ЄС (2003/85/ЄС від 29 вересня 2003 р.), яка передбачала в країнах Європейського Союзу застосування політики вимушеної вакцинації тварин у випадках, коли заходами “стемпінг-ауту” не вдається зупинити епізоотію ящуру. В квітні 2004 р. на Міжнародній конференції з контролю інфекційних захворювань тварин через вакцинації у Буенос-Айресі представники багатьох країн відмітили, що боротьба з інфекційними хворобами тварин, насамперед з ящуром, неможлива без проведення політики вакцинації (Захаров В.М., 2001; Дудников А.И. и соавт., 2005; Груздев К.Н. и соавт., 2005, 2006).

Епідеміологічні проблеми контролю ящуру варіюються залежно від ендемічності регіонів. У Південній і Південно-Східній Азії найважливіші питання передусім, пов'язані із розмірами популяції сприйнятливих тварин і постійною мінливістю ринкового ланцюга. Рух тварин на ці території з інших територій часто призводить до розповсюдження вірусу ящуру. Наявні проблеми, пов'язані із стародавніми традиціями й переміщенням кочових тварин на значні території. Ці території є природним ендеміком ящуру. Однак резервуари вірусу після більшості спалахів залишаються нез'ясованими. Грунтового вивчення потребує питання перевезення перехворілих на ящур тва-

рин, як можливого джерела збудника захворювання. В Африці ефективно працюють програми контролю ящуру в країнах на південь від Сахари. Країни, які можуть швидко запроваджувати обмеження на переміщення під час спалаху, здебільшого, мають менше проблем (Di Nardo A. et al., 2011). Вакцинація є ефективною у Європі й Південній Америці. Застосування стратегії вакцинації потребує значних економічних ресурсів, яких більшість країн Африки та Азії не мають. Крім того, для ефективного застосування вакцинації необхідно вирішувати низку технічних і практичних питань (Rodriguez L.L., Gay C.J., 2011). Наприклад, нині в Африці є лише дві лабораторії, які можуть діагностувати ящур й визначити молекурні характеристики вірусу, із встановленням відповідності вакцинних штамів щодо епізотичних, які циркулюють у регіоні. Проведення кампаній із вакцинації має бути організовано на національному рівні із залученням урядовців, власників худоби, працівників ветеринарної медицини (Sinkala Y.M. et al., 2014). Вакцинація необхідна для переривання передачі збудника інфекції між тваринами й розповсюдження епізоотії (Rodriguez L.L., Gay C.G. 2011). Щеплення необхідно проводити кожні 4–6 місяців (тривалість захисного імунітету залежно від ад'юванта й штаму) (Hunter P., 1998; Letshwenyo M. et al., 2004). Підтримання холодового ланцюга під час транспортування препаратів потребує навчання ветеринарів і фермерів, забезпечення їх транспортом і холодильниками (Smith M.T. et al., 2014). Деякі автори вказують, що ціна вакцини для дрібних власників худоби є доволі високою. Крім того, вибір вакцинних штамів для типу *SAT* є утрудненим, адже спостерігається висока варіабельність всередині серотипу (Hunter P., 1998; Sahle M. et al., 2007). Спалахи ящуру, спричинені екзотичними для Північної Африки штамми (*FMDV/O/ME-SA/Ind-2001*, *SAT2 G-VII, A/Азія/Іран-05BAR 08*), вплинули на економіку всього регіону. Спалахи на сході Азії зумовлені ендемічним штамом *SEA FMDV/O/Mya-98* так само завдали значних економічних збитків. Ці повідомлення ще раз підтверджують важливість відповідності вакцинних штамів епізотичним. В Південній Америці важливою проблемою є впровадження ефективних програм епіднадзора й вакцинації в конкретних регіонах, де хвороба зберігається впродовж десятків років, незважаючи на помітний прогрес у боротьбі й профілактиці ящуру на всьому континенті (Brito V.P. et al., 2017). ФАО і МЕБ працюють над питаннями підвищення обізнаності про правильне застосування вакцин, а також впровадження діагностичних методів, які відповідають міжнародним стандартам (Smith M.T. et al., 2014). В усьому світі політична, еконо-

мічна й соціальна нестабільність впливає на здатність ендемічних з ящуру країн контролювати захворювання. Через транскордонний прояв ящуру місцеві й глобальні сумісні зусилля (ФАО, МЕБ) мають бути спрямовані на контроль хвороби (Brito V.P. et al., 2017).

“Інструкцію щодо профілактики та ліквідації захворювання тварин на ящур” (2017) в Україні розроблено фахівцями ветеринарної медицини з урахуванням вимог МЕБ.

Профілактичні заходи. З метою запобігання занесення вірусу ящуру на територію України Головним державним інспектором ветеринарної медицини України введено обґрунтовані обмеження щодо ввезення на територію України товарів, які можуть становити ризик поширення ящуру з неблагополучних країн, зон.

Усі господарства незалежно від форми власності зобов’язані дотримуватись вимог закритого режиму роботи, зокрема належних умов утримання, годівлі та експлуатації сільськогосподарських тварин.

Усі суб’єкти господарювання, діяльність яких пов’язана з утриманням і обігом тварин, мають забезпечувати дотримання: охоронно-обмежувальних заходів в разі перевезень (переміщень) тварин, продукції тваринного та рослинного походження, а також контролю за формуванням ферм, стад, отар тощо; обов’язкового профілактичного карантинування тварин, які надходять в господарство; контролю за станом здоров’я тварин на усіх етапах їх утримання, зокрема під час карантинування тварин, які надходять у господарство; регулярного очищення й дезінфекції приміщень, інвентарю, територій; забезпечення обслуговуючого персоналу спецодягом, взуттям і предметами особистої гігієни; обмеження доступу на тваринницькі ферми сторонніх осіб, обов’язкової наявності санпропускників, дезбар’єрів, огороження.

Під час виникнення захворювання на території України ДНПК в регіонах, що межують з неблагополучним пунктом, організовують проведення таких заходів: посилення охорони господарств з метою недопущення будь-якого контакту тварин благополучних щодо ящуру господарств з худобою неблагополучних щодо ящуру пунктів та контакту людей з особами, які обслуговують худобу в цих господарствах і пунктах; повністю призупиняють господарський зв’язок з неблагополучним щодо ящуру пунктом; беруть на облік всіх сприйнятливих до ящуру сільськогосподарських тварин; переводять ферми на суворий ветеринарно-санітарний режим утримання та експлуатації тварин; забороняють відвідування ферм сторонніми особами.

Заходи в разі підозри захворювання тварин на ящура. В разі підозри захворювання тварин на ящура власник (утримувач) та/або спеціалісти ветеринарної медицини, які обслуговують господарство, зобов'язані негайно повідомити про це головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території і до прибуття спеціалістів компетентного органу у господарство вжити заходів щодо недопущення розповсюдження збудника хвороби.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території після одержання повідомлення про підозру на захворювання тварин на ящура зобов'язаний: негайно видати розпорядження про встановлення карантинних обмежень; забезпечити державний ветеринарно-санітарний нагляд за господарством, в якому виникла підозра; повідомити Головного державного інспектора ветеринарної медицини області про виникнення підозри; направити спеціалістів ветеринарної медицини для з'ясування обставин на місці, проведення епізоотичного розслідування з метою уточнення діагнозу та обов'язковим відбором проб, необхідних для проведення лабораторних досліджень, встановлення джерел та шляхів можливого занесення збудника хвороби, визначення меж можливого епізоотичного вогнища та вжиття заходів для недопущення поширення збудника хвороби.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини області в разі одержання повідомлення про підозру на ящура зобов'язаний негайно доповісти про це Головному державному інспектору ветеринарної медицини України.

Власник (утримувач) тварин до прибуття представників компетентного органу зобов'язаний у господарстві вжити заходів, спрямованих на недопущення розповсюдження захворювання, зокрема: ізолювати хворих та підозрілих у захворюванні тварин у приміщенні, в якому вони перебували, закріпити за ними окремий обслуговуючий персонал, виключивши контакт його з особами, які обслуговують інших тварин; на в'їзді/виїзді в епізоотичне вогнище виставити карантинні пости та застережні знаки "Вхід заборонено", "В'їзд заборонено", "Об'їзд" тощо; припинити вивезення тварин, їх туш, м'яса, продукції тваринного та рослинного походження, сперми, яйцеклітин та/або ембріонів, кормів для тварин, інвентарю, матеріалів або відходів, які можуть бути чинником передачі або розповсюдження вірусу ящура, за межі господарства; припинити забій і реалізацію тварин усіх видів (у тому числі птицю) і продуктів їх забою (м'яса, сала, шкіри, шерсті, пир'я тощо); не допускати відвідування господарства сто-

ронніми особами, а також рух транспортних засобів у господарство та з нього; забезпечити проведення дезінфекції на вході/виході з приміщення/господарства; щоденно надавати відомості про облік всіх категорій тварин представнику компетентного органу.

Компетентний орган, отримавши повідомлення про наявність підозри в захворюванні тварин на ящуру, має забезпечити організацію таких заходів: обліковувати всі категорії тварин у господарстві, визначати кількість загинув тварин щодо яких є підозра на наявність інфекції або зараження за кожною категорією; постійно оновлювати дані обліку, з метою врахування тварин, що народилися або загинули впродовж періоду наявності підозри; обліковувати всі запаси молока, молочних продуктів, м'яса, м'ясних продуктів, туш, шкур, вовни, сперми, ембріонів, яйцеклітин, гною, кормів для тварин, підстилки; не допускати ввезення сприйнятливих тварин та продукції з них на територію господарства або їх вивезення, крім випадків, коли господарства складаються з окремих виробничих одиниць, не пов'язаних між собою транспортом або персоналом; забезпечувати утримання всіх сприйнятливих тварин в господарстві в межах відокремлених приміщень або в інших місцях, в яких вони можуть бути ізолювані; здійснювати дезінфекції в місцях входу та виходу із приміщень або місць, в яких утримують сприйнятливих тварин, та господарства загалом; відбирати проби, необхідні для здійснення лабораторних досліджень; визначати зону захисту навколо господарства, в межах якої необхідно застосовувати заходи біологічного захисту.

В окремих випадках, якщо цього потребує епізоотична ситуація, зокрема, за високого скупчення сприйнятливих тварин, інтенсивного переміщення тварин або осіб, які контактують із сприйнятливими тваринами, затримки із наданням повідомлення про підозрілий стан щодо захворювання або наявності недостатньої інформації щодо ймовірного походження й шляхів занесення вірусу ящуру, може бути встановлена тимчасова зона контролю ящуру.

У тимчасовій зоні контролю, в якій утримують сприйнятливих тварин, необхідно застосувати наступні заходи. За наявності підозри щодо зараження або інфікування тварин вірусом ящуру у приміщеннях або транспортних засобах, на бойні та/або прикордонному інспекційному посту застосовують заходи, зазначені нижче за текстом.

Після отримання інформації про підозру в захворюванні тварин на ящуру в дикій фауні компетентний орган вживає заходи для епізоотологічного розслідування та відбору проб біологічного матеріалу

для проведення лабораторного дослідження від усіх упольованих або загиблих на відповідній території диких парнокопитих.

Керівник компетентного органу направляє повідомлення про підозру щодо виникнення ящуру до Мінагрополітики та направляє спеціалістів компетентного органу та Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (далі – ДНДІЛДВСЕ) та/або інших діагностичних установ (за згодою) для уточнення діагнозу, ретельного епізоотологічного розслідування, клінічного огляду тварин, відбору патологічного матеріалу для лабораторних досліджень, виявлення ймовірних джерел і шляхів занесення збудника хвороби, допомоги в організації комплексу заходів з недопущення поширення та ліквідації ящуру.

За відсутності умов зберігання молока в господарстві молоко перевозять під ветеринарним наглядом відповідно обладнаними транспортними засобами, які унеможливають потрапляння молока в зовнішнє середовище, з метою запобігання поширенню вірусу з господарства до найближчого місця його утилізації або обробки, що гарантує знищення вірусу ящуру.

Заходи, зазначені вище, мають бути поширені на інші господарства, які мали контакти з неблагополучними пунктами, що могло спричинити занесення вірусу ящуру на їх територію, поки не буде виключено підозру щодо наявності захворювання тварин на ящур.

Повідомлення про хворобу. Впродовж 24 годин з часу підтвердження кожного спалаху хвороби Головний державний інспектор ветеринарної медицини області подає до компетентного органу інформацію про: дату та час відправки патологічного матеріалу в акредитовану державну лабораторію ветеринарної медицини; місце відбору (область, район, населений пункт, ферма, господарство, лісомисливське господарство, на території яких відібрано матеріал); час, дату виявлення підозри на ящур; дату встановлення діагнозу, установу, що проводила лабораторні дослідження, копію експертного висновку; методи проведення дослідження для підтвердження хвороби; категорію хворих тварин – наявність хвороби підтверджено у диких або домашніх/сільськогосподарських тварин, що знаходяться на фермі та/або у господарстві, на бойні або в транспортному засобі; географічне положення місця, де було підтверджено спалах хвороби; кількість спалахів хвороби, кількість тварин з підозрою на хворобу в таких місцях, на бойні або в транспортному засобі; кількість загиблих/захворілих тварин кожної категорії в господарстві, на бойні або в транспортному засобі; для кожної групи – розповсюдженість хвороби

та кількість тварин, у яких було підтверджено наявність вірусу ящуру; епізоотичний зв'язок між спалахом або випадком ящуру та кожним контактним господарством або причини, які зумовили підозру на ящур у кожному господарстві; результати лабораторних тестів, що проводяться на зразках, взятих від тварин після їх забою.

Заходи з ліквідації ящуру. Загальні заходи. Після одержання інформації про встановлення діагнозу ящуру ДНПК відповідного рівня приймає рішення про оголошення ферми, господарства, населеного пункту, району або кількох районів (залежно від епізоотичної ситуації), мисливського господарства, де виникло захворювання, неблагополучними щодо ящуру та встановлення в них карантину, про що інформує власників (утримувачів) тварин. У рішенні вказують точні епізоотичні межі вогнища ящуру, неблагополучного пункту, зон захисту і спостереження (нагляду) з дислокацією карантинних постів та визначають основні заходи з ліквідації хвороби у епізоотичному вогнищі ящуру і з профілактики ящуру в неблагополучному пункті й зоні захисту, зокрема: охоронно-карантинні – забезпечення локалізації вогнища інфекції, виконання карантинних заходів з недопущення розповсюдження захворювання; епізоотичні – обстеження епізоотичних вогнищ та інфікованих об'єктів, аналіз епізоотичної ситуації, розробка і контроль здійснення заходів з ліквідації хвороби; діагностичні – відбір патологічного матеріалу та його доставка в ДНДЛ-ДВСЕ 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 епізоотичному вогнищі ящуру.

Заходи в неблагополучному пункті. Власники господарств і спеціалісти ветеринарної медицини зобов'язані забезпечити проведення заходів, спрямованих на ізоляцію епізоотичного вогнища ящуру, знищення і недопущення розповсюдження вірусу, зокрема: облаштувати один вхід на територію епізоотичного вогнища ящуру, встановити близько нього цілодобовий карантинний пост з параформаліновою камерою і дезінфекційною установкою, який діє до знищення сприйнятливих тварин, провести очищення та дезінфекцію приміщень і території; виділити постійний транспорт, інші матеріали, необхідні для обслуговування тварин і проведення інших господарських робіт на території епізоотичного вогнища ящуру, без права виїзду за його межі; для підвезення кормів, продуктів харчування, різних необхідних матеріалів на вході у вогнище обладнати перева-

льний майданчик, на якому вантажі ззовні доставляють окремим транспортом; для персоналу, який здійснює догляд за хворими тваринами, встановити санітарно-пропускний режим; заходити на територію епізоотичного вогнища ящуру та виходити з нього персоналу, який працює у вогнищі, дозволяється тільки через санпропускник з обов'язковою зміною всього одягу та взуття на вході й виході, прийняттям гігієнічного душу; не допускати винесення з епізоотичного вогнища ящуру будь-яких речей, інвентарю, обладнання, продукції та інших предметів; здійснювати знезараження молока, переробку й зберігання молочних продуктів у межах епізоотичного вогнища ящуру; проводити щоденну дезінфекцію території вогнища й особливо приміщень, у яких утримують хворих тварин, а також предметів догляду за ними (2 % розчином формальдегіду за експозиції 1 год або 2 % розчином їдкою натру – 10 хв); знищувати гризунів на фермах і на подвір'ях громадян, а також проводити заходи щодо недопущення потрапляння у місця, де утримують хворих на ящур тварин, собак, котів, птахів та інших тварин.

Молоко, отримане від корів у епізоотичному вогнищі ящуру, переробляють на місці. У їжу людям і на корм тваринам використовують лише молоко (молочні продукти), знезаражене кип'ятінням (5 хв) або пастеризацією за температури 85 °С впродовж 30 хвилин.

Гній, залишки корму й підстилку регулярно прибирають і складають на території вогнища для біотермічного знезараження або спалюють.

У разі виявлення захворювання тварин на ящур насамперед відповідні ДНПК приймають рішення про негайний забій (знищення) на місці через спалювання або закопування на глибину 2 метрів всіх хворих і підозрілих у захворюванні на ящур тварин та тварин, що контактували з ними, залишків кормів, підстилки, гною, дрібного господарського інвентарю тощо з проведенням забою (знищення) і дезінфекції тваринницьких приміщень, вигульних дворів, а також спецодягу й взуття осіб, що доглядають за худобою. Здійснюють комплекс інших заходів, спрямованих на ліквідацію і недопущення поширення хвороби в епізоотичному вогнищі ящуру.

Забій таких тварин проводять на спеціально організованому тимчасовому забійному майданчику на місці їх перебування під безпосереднім контролем Головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території з подальшою дезінфекцією всієї території майданчика (місця забою). Вивезення хворих тварин для забою на м'ясокомбінат заборонено.

ДНПК застосовує заходи, спрямовані на ізоляцію епізоотичного вогнища ящуру, знищення і недопущення розповсюдження хвороби до епізоотологічно пов'язаних виробничих одиниць або прилеглих господарств, якщо відомості про епізоотичну ситуацію або інші дані дають підстави підозрювати можливе зараження цих господарств.

Для ізоляції епізоотичного вогнища ящуру ДНПК відповідного рівня може прийняти рішення про обов'язковий забій в епізоотичному вогнищі ящуру не лише сприйнятливих до вірусу ящуру тварин, а і несприйнятливих і обов'язкову обробку їх трупів у такий спосіб, що забезпечує запобігання ризику поширення вірусу ящуру, крім тварин несприятливих до ящуру видів за умови їх ізоляції, ефективного очищення та дезінфекції приміщень/територій, в яких їх утримують, та за умови індивідуальної ідентифікації.

В інших випадках вимушений забій тварин у неблагополучному щодо ящуру пункті дозволяють лише за згодою лікаря ветеринарної медицини. В цьому разі складають акт, у якому вказують причину вимушеного забою.

Компетентний орган зобов'язаний забезпечити відстеження та/або обробку: тварин, відправлених із вогнища та неблагополучного пункту, впродовж щонайменше 21 доби перед орієнтовною датою зараження тварин в господарстві; молока, молочних продуктів, м'яса, м'ясних продуктів, туш, шкіри, вовни, сперми, ембріонів, яйцеклітин, гною, а також кормів для тварин і матеріалів, що використовують як підстилку й які походять від сприйнятливих тварин і відібрані в господарствах, в яких спалах захворювання на ящур був підтверджений; сперми, яйцеклітин й ембріонів, відібраних від сприйнятливих тварин, що перебували в таких господарствах впродовж періоду між ймовірним занесенням хвороби до господарства та запровадженням офіційних заходів, методами, що гарантують знищення вірусу ящуру. Інші речовини, крім сперми, яйцеклітин й ембріонів, необхідно обробляти під офіційним наглядом та в такий спосіб, щоб забезпечити знищення вірусу ящуру та запобігти ризику його поширення.

Усі органи державної влади, причетні до ліквідації спалаху хвороби, співпрацюють під час відстеження переміщення свіжого м'яса, м'ясних продуктів, сирого молока та вироблених із сирого молока продуктів, отриманих від сприйнятливих тварин, що походять із захисної зони та вироблені впродовж 21 доби від орієнтовної дати занесення вірусу ящуру до дати введення в дію заходів з ліквідації. Таке свіже м'ясо, м'ясні продукти, сире молоко та вироблені із сиро-

го молока продукти підлягають обробці, що гарантує знищення вірусу ящуру, або мають бути затримані до моменту підтвердження відсутності їх зараження вірусом ящуру.

Якщо спалах хвороби загрожує зараженням сприйнятливих тварин у лабораторії, зоопарку, заповіднику, на огороженій території або в установах, інститутах, центрах, в яких тварин утримують в наукових цілях або в цілях, пов'язаних зі збереженням видів чи генетичних ресурсів сільськогосподарських тварин, власник (утримувач) тварин зобов'язаний забезпечити застосування всіх відповідних заходів біологічної безпеки з метою захисту цих тварин від інфекції.

Застосування заходів біологічної безпеки може переглядатись за рішенням ДНПК та за умови, що стан здоров'я тварин не перебуває під загрозою та застосовуються достатні заходи для запобігання будь-яким ризикам поширення вірусу ящуру.

Оперативний контроль, керівництво і координацію діяльності органів виконавчої влади, підприємств, установ, організацій з ліквідації ящуру здійснюють відповідні ДНПК.

За умовами карантину щодо ящуру забороняють: увозити та вивозити в неблагополучні пункти тварин усіх видів, а також продукти та сировину тваринного походження, інвентарь, матеріали, які можуть містити чинники передачі вірусу ящуру; заготовляти в неблагополучному пункті та вивозити з нього продукцію тваринного і рослинного походження, корми, а також вивозити інфікований інвентар, матеріали та інші матеріально-технічні засоби тощо; перегрупувати (переводити) тварин усередині господарства та заходити на ферми, у тваринницькі приміщення особам, які не пов'язані з обслуговуванням тварин та реалізацією заходів з ліквідації захворювання; проводити виставки, ярмарки, торгівлю тваринами і продукцією тваринництва, а також інші заходи, що пов'язані зі скупченням тварин, людей і транспорту; вивозити з неблагополучного пункту та використовувати молоко, молочні продукти в незезараженому вигляді. Молоко та молочні продукти знезаражують методом пастеризації у пастеризаторах за температури 85 °С впродовж 30 хв або кип'ятінням; вивозити сперму, яйцеклітини та ембріони; пересікати всіма видами транспорту територію неблагополучного пункту; для проїзду транспорту до місця призначення мають бути визначені та позначені покажчиками шляхи об'їзду неблагополучного пункту; виїжджати транспортом будь-якого виду, що належить господарствам, іншим підприємствам та організаціям або власникам (утримувачам), із неблагополучного пункту.

У разі встановлення карантину на території району або декількох районів, області, Автономної Республіки Крим забороняють завозити (вивозити) за їх межі сприйнятливих тварин, сільськогосподарську продукцію, що може містити вірус ящуру, до зняття карантину.

Порядок вивезення молока після пастеризації або кип'ятіння на пункти прийому молока або молочні заводи, а також порядок дезінфекції посуду, інвентарю і транспорту визначає Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території.

У разі потреби дозволяється в'їзд у неблагополучний пункт і виїзд з нього транспортних засобів лише за згодою Головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території. В цьому разі транспортні засоби, верхній одяг і взуття осіб, які виїжджають, піддають обов'язковій дезінфекції на виїзді із неблагополучного пункту. Для цього відводять одну дорогу, на якій близько межі неблагополучного пункту встановлюють дезкамеру для знезараження верхнього одягу осіб, які виїжджають (або виходять), ємності з дезрозчином і щітками для дезінфекції взуття, дезустановку для дезінфекції транспортних засобів, розміщують приміщення для карантинного поста, на період санітарної обробки.

Під час встановлення карантину на території залізничних станцій, морських і річкових портів та пристаней, аеропортів, а також господарств і населених пунктів, що прилягають до них у радіусі до 10 км, забороняють завантаження й вивантаження сприйнятливих тварин та інших вантажів, що можуть становити ризик розповсюдження ящуру, на станціях, пристанях, в портах, аеропортах та проводяться ветеринарно-санітарні заходи, спрямовані на недопущення поширення хвороби.

Дозволяють вивозити продукцію тваринного та рослинного походження, заготовлену у благополучних господарствах неблагополучних щодо ящуру областей, Автономної Республіки Крим, за умови, якщо ця продукція не контактувала з продукцією неблагополучних господарств, що встановлено результатами епізоотологічного розслідування.

Вивезення продукції має відбуватись з обов'язковим дотриманням чинних правил перевезення відповідними видами транспорту. Завантаження транспорту не допускають на залізничних станціях, пристанях, у портах, що знаходяться на карантинній щодо ящуру території.

У разі виявлення спалаху хвороби під час транспортування тварин негайно проводять забій (знищення) таких тварин у визначеному місцевою ДНПК місці.

З метою недопущення поширення ящуру Головні державні інспектори ветеринарної медицини відповідних територій устанавлюють контроль за дотриманням карантинних заходів на скотопротинних трасах, скотобазах, м'ясокомбінатах, бойнях, забійних пунктах, заводах та інших підприємствах з переробки й зберігання продукції тваринного походження.

Заходи захисту від ящуру на інфікованих об'єктах. В разі виявлення на м'ясокомбінаті, бойні, пункті забою тощо тварин, хворих та підозрілих у захворюванні на ящур тварин, їх негайно забивають. Одночасно на підприємстві проводять такі самі заходи, як і у епізоотичному вогнищі ящуру. В цьому разі адміністрація та власники м'ясокомбінату, бойні, пункту забою зобов'язані провести заходи з недопущення розповсюдження вірусу ящуру, зокрема: організують очищення від гною, залишків корму, сміття транспортних засобів, на яких перевозили тварин, забійного цеху та інших виробничих приміщень, інвентарю, а також піддають їх дезінфекції з використанням дезінфекційних засобів, що гарантують знищення вірусу ящуру; забезпечують утилізацію або знезараження гною і каниги біотермічним способом у обладнаних гноєсховищах на території інфікованого об'єкта, а також знезараження стічних вод; проводять епізоотологічне розслідування в разі виявлення продукції, сировини, відходів, шкір інфікованих тварин, які підлягають знищенню; організують санітарну обробку осіб, які брали участь у доставці неблагополучної щодо ящуру худоби, проводили забій, переробку отриманих продуктів та сировини, проводили роботи з очищення, дезінфекції виробничих приміщень, а також знезараження одягу та взуття.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території негайно вводить карантинні обмеження, якими передбачають: припинення приймання для забою нових тварин до закінчення забою всього поголів'я тварин; завершення необхідних ветеринарно-санітарних заходів із знезараження інфікованих об'єктів, крім тварин, підозрілих у захворюванні, які підлягають знищенню; недопущення завезення (вивезення) з інфікованих об'єктів будь-яких продуктів та сировини, відходів тваринного походження у знезараженому вигляді.

Забороняють відвідування інфікованих об'єктів сторонніми особами, які не мають безпосереднього відношення до виробництва.

Якщо господарства складаються із двох або більше окремих епізоотологічних виробничих одиниць, ДНПК може переглянути рішення щодо застосування запроваджених заходів біологічної безпе-

ки на території у виробничих одиницях господарств, не уражених вірусом ящуру, що підтверджено лабораторно.

Перегляд рішення здійснюють лише після підтвердження лікарем ветеринарної медицини під час офіційного розслідування, що устаткування, тварини, несприйнятливі в захворюванні на ящур, обладнання, установки, інструменти, обладнання для дезінфекції, що використовують у виробничих одиницях, є повністю відокремленими та впродовж щонайменше двох інкубаційних періодів перед датою виявлення спалаху хвороби діяльність окремих виробничих одиниць (ферм, господарств), зокрема управління/обслуговування стайнями та пасовищами, годування, видалення посліду або гною відбувалося повністю відокремлено та різними працівниками.

Контактні господарства. Господарства визнаються контактними, якщо лікар ветеринарної медицини засвідчує або на підставі підтверджених даних вважає, що вірус ящуру міг бути занесений в результаті переміщення осіб, тварин, продуктів тваринного походження, транспортних засобів або в будь-який інший спосіб з неблагополучного господарства. За рішенням лікаря ветеринарної медицини визнання господарства контактним може бути обмежено однією виробничою одиницею відповідно до епізоотологічної ситуації на фермі та/або у господарстві. До контактних господарств застосовують заходи біологічної безпеки до виключення підозри про наявність вірусу ящуру в цих господарствах. Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території зобов'язаний заборонити переміщення тварин із контактних господарств впродовж інкубаційного періоду, крім перевезення сприйнятливих тварин під офіційним наглядом до найближчих визначених боєнь для санітарного забою. Якщо епізоотологічний зв'язок між спалахом хвороби та виробничими одиницями не може бути виключений, власники (утримувачі) тварин мають забезпечити застосування заходів біологічної безпеки, визначених у цьому розділі.

Заходи в зоні захисту. У літній період у зонах відгінного тваринництва з території радіусом не менше 10 км від межі з неблагополучним пунктом на період карантину виводять всіх тварин, сприйнятливих до ящуру.

Організують охорону або обгородження (обкопування) сіна, інших грубих кормів для обмеження доступу до них домашніх і диких тварин.

Забезпечують ветеринарно-санітарний нагляд за переміщенням худоби, продукції тваринного походження на бойнях, складах шкір-

сировини, на переробних підприємствах (шкірзаводи, мийки шерсті, молочні й сироварні заводи тощо).

Повідомляють власників (утримувачів) тварин та керівників господарств, підприємств і населення про загрозу занесення вірусу ящуру й заходи з попередження виникнення захворювання, проводять серед населення роз'яснювальну роботу з цих питань.

У місцях мешкання і міграції диких парнокопитих тварин за рішенням місцевої ДНПК періодично проводять моніторинг через вибірковий відлов (відстріл) ослаблених та підозрілих у захворюванні тварин з метою їх огляду та своєчасного встановлення діагнозу.

На молочних заводах, сепараторних і молокоприймальних пунктах молоко, що надходить із загрозованих щодо ящуру господарств, обов'язково пастеризують.

Посуд для збирання молока (бідони, фляги тощо) та автоцистерни, у яких доставляли молоко, перед поверненням у господарства, а також забірні шланги, молокоприймальні танки, пастеризаційні установки ретельно мийуть гарячими (75 °С і вище) мийними розчинами і дезінфікують.

За наявності в області, Автономній Республіці Крим захворювання тварин на ящур переміщення тварин, продукції тваринного походження із одних районів в інші райони тієї самої області, Автономної Республіки Крим дозволяють лише за згодою Головного державного інспектора ветеринарної медицини області, Автономної Республіки Крим.

Міжобласні перевезення та перевезення між країнами – за згодою компетентного органу.

Відповідальними за проведення організаційно-господарських заходів з попередження і ліквідації ящуру, дотримання заходів карантину, що передбачені цією Інструкцією, є керівники господарств усіх форм власності, підприємств і власники (утримувачі) тварин.

Контроль за здійсненням заходів з попередження і ліквідації захворювання худоби на ящур покладається на ДНПК та компетентний орган.

У зоні захисту забороняють: переміщення і транспортування між господарствами сприйнятливих тварин; проведення ярмарків, здійснення торгівлі на ринках, проведення виставок або інших заходів, що передбачають збирання тварин та людей; діяльність пересувних/мобільних служб, яка пов'язана з обслуговуванням тварин, їх розведенням тощо; штучне осіменіння та відбір яйцеклітин і ембріонів від сприйнятливих тварин.

За рішенням Головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території обмеження на переміщення та транспортування тварин і отриманих від них продуктів також поширюються на: будь-які зібрання людей, під час яких ймовірний контакт із сприйнятливими тваринами, що зумовлює ризики поширення вірусу ящуру; штучне осіменіння, відбір яйцеклітин та ембріонів від тварин, не сприйнятливих до захворювання на ящур; переміщення транспортних засобів, призначених для транспортування тварин, крім вивезення тварин на забій; забій в господарстві сприйнятливих тварин, призначених для власного споживання; транспортування товарів, що можуть становити ризик розповсюдження захворювання, до господарств, в яких утримують сприйнятливих тварин.

Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території має право дозволити: транзит тварин будь-якого виду через територію зони захисту, що здійснюється виключно вздовж основних транспортних магістралей та/або залізниць; транспортування сприйнятливих тварин, що були визначені офіційним ветеринаром як такі, що завозять із господарств, поза межами захисної зони, та перевозять за визначеними маршрутами безпосередньо до призначеного місця здійснення негайного забою за умови, що транспортні засоби очищують і дезінфікують після доставки під офіційним наглядом, відомість про таке знезараження транспортного засобу реєструють у відповідному журналі; штучне осіменіння тварин у господарстві, що проводить персонал цього господарства, з використанням сперми, відібраної від тварин у цьому господарстві, або сперми, що зберігається в цьому господарстві, або сперми, що постачають з центру відбору сперми до зовнішнього периметра цього господарства; – переміщення та транспортування коней; транспортування за певних умов товарів, що можуть становити ризик розповсюдження захворювання, до господарств, в яких утримують сприйнятливих тварин.

Сприйнятливих тварин в зоні захисту забивають виключно під контролем офіційного лікаря. Вироблені в зоні захисту м'ясо та м'ясопродукти транспортуються в закритих контейнерах до підприємства, визначеного компетентним органом, для переробки на м'ясні продукти методом, що гарантує знищення вірусу. Обмеження на забій тварин та транспортування м'яса і м'ясопродуктів не стосується свіжого м'яса та м'ясопродуктів, вироблених не раніше 21 доби перед орієнтовною датою інфікування тварин у господарстві в зоні захисту та які з моменту вироблення зберігали і транспортували

відокремлено від м'ясних продуктів, вироблених після цієї дати. На таке м'ясо має бути нанесено маркування для його ідентифікації.

Забороняється розміщення на ринку молока, отриманого від сприйнятливих тварин, що походять із зони захисту, а також молочних продуктів, вироблених із такого молока, розміщення на ринку молока та молочних продуктів, що отримали від сприйнятливих тварин, вироблених на підприємствах, розташованих у зоні захисту. Заборону на розміщення на ринку молока й молочних продуктів, отриманих від сприйнятливих тварин, що походять із зони захисту, не застосовують: якщо вони вироблені не раніше 21 доби перед орієнтовною датою інфікування тварин на фермі та/або у господарстві в зоні захисту; якщо їх з моменту виробництва зберігали та транспортували відокремлено від молока й молочних продуктів, вироблених після цієї дати; якщо вони вироблені із такого молока за допомогою одного із видів обробки, що гарантує знищення вірусу ящуру, залежно від використання молока або молочних продуктів. Обробку здійснюють на окремих підприємствах або, якщо в зоні захисту немає такого підприємства, на підприємствах, розташованих поза межами зони захисту. Відповідність молока, призначеного для реалізації ветеринарно-санітарним вимогам посвідчується посадовою особою компетентного органу.

Підприємства з переробки мають дотримуватися наведених нижче вимог: працювати під ветеринарним контролем; – молоко, що використовують на підприємстві, має відповідати встановленим Інструкції вимогам або походити від тварин, яких утримують поза межами зони захисту; – транспортування молока та молочних продуктів з ферм та/або господарств, розташованих поза межами захисної зони, до підприємств має здійснюватися транспортними засобами, що пройшли очищення й дезінфекцію перед транспортуванням та які після цього не перебували в контакті з господарствами, розташованими в зоні захисту, в яких утримують сприйнятливих тварин.

Транспортування сирого молока з господарств, розташованих у зоні захисту, до підприємств, розташованих поза її межами, а також переробка такого молока мають відповідати наведеним нижче умовам: переробка сирого молока можлива лише за рішенням Головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території, в якому зазначають умови перевезення та маршрут транспортування; транспортування має здійснюватися засобами, які перед цим очищені, продезінфіковані, сконструйовані та обслуговуються без витоку молока під час перевезення та мають устаткування, яке

запобігає аерозольному розпилюванню під час завантаження та розвантаження молока; перед та після вивезення молока, отриманого від сприйнятливих тварин, з'єднувальні труби, шини, колесні диски, нижні частини транспортних засобів, а також будь-які місця можливого витоку молока необхідно очистити та дезінфікувати. Після останньої дезінфекції та перед виїздом за межі зони захисту транспортний засіб не може мати жодних контактів із підприємствами на території зони захисту, що утримують сприйнятливих тварин; транспортні засоби мають бути закріплені за конкретними географічними районами або адміністративними одиницями, належним чином марковані та можуть переміщуватися до іншої адміністративної одиниці лише після очищення й дезінфекції, що здійснюють під офіційним наглядом.

Забороняються відбір і перевезення проб сирого молока, отриманого від сприйнятливих тварин, із господарств, розташованих в межах зони захисту, до будь-яких інших лабораторій, крім лабораторій, уповноважених на здійснення досліджень з діагностики ящуру.

Заходи, що застосовують до сперми, яйцеклітин та ембріонів, відібраних від сприйнятливих тварин у зоні захисту. Забороняють розміщення на ринку сперми, яйцеклітин та ембріонів, отриманих від тварин сприйнятливих видів, що походять із зони захисту. Заборона на розміщення на ринку не застосовується до заморожених сперми, яйцеклітин та ембріонів, що були відібрані не пізніше ніж за 21 добу перед орієнтовною датою інфікування вірусом ящуру в господарстві. Заморожену сперму, відібрану після дати інфікування, необхідно зберігати окремо. Вона може бути допущена в обіг лише за умови скасування карантинних заходів та доставки усіх тварин до центру відбору сперми та проведення їх клінічного огляду. Проби мають бути серологічно досліджені з метою підтвердження відсутності інфекції у відповідному центрі відбору сперми. Проби від тварин-донорів відбираються не раніше 28 днів після збору сперми та досліджують серологічно на виявлення антитіл до вірусу ящуру з негативним результатом.

Транспортування та розповсюдження посліду і гною, шкур, овечої вовни, волосся жуйних тварин та щетини свиней, вироблених у зоні захисту. Забороняють транспортування і розповсюдження в межах зони захисту посліду або гною з господарств та приміщень або транспортних засобів, розташованих у зоні захисту, в якій утримують сприйнятливих тварин, за виключенням переміщення гною від сприйнятливих тварин з розташованого в зоні захисту господарства

до місця переробки або безпосереднього зберігання. Переміщення гною з метою внесення на поля з господарств, до яких не застосовують карантинні обмеження, можливе за умови, що загальний обсяг гною був вироблений щонайменше за 21 добу перед орієнтовною датою інфікування в розташованому в зоні захисту господарстві. Гній або послід розміщують у визначеному рішенням ДНПІК місці або засипають ґрунтом. Переміщення посліду або гною з господарств, що утримують сприйнятливих тварин, залежить від дотримання заходів, спрямованих на недопущення поширення вірусу ящуру, зокрема, через забезпечення очищення та дезінфекції герметичних транспортних засобів після їх завантаження та перед виїздом за межі господарства. Забороняють розміщення на ринку шкур сприйнятливих тварин, що походять із зони захисту, крім шкур, вироблених не раніше 21 доби перед орієнтовною датою виникнення інфекції в господарстві та які зберігали окремо від шкур, вироблених після цієї дати. Такі шкури, овеча вовна, волосся жуйних тварин, щетина свиней підлягають обробці методом, що гарантує знищення вірусу ящуру.

Заходи, що застосовують до інших продуктів тваринного походження, вироблених у зоні захисту. Забороняють розміщення на ринку продуктів тваринного походження, що походять від сприйнятливих тварин. Заборону на розміщення на ринку не застосовують до продуктів тваринного походження, що: були вироблені не раніше 21 доби перед орієнтовною датою виникнення інфекції в господарстві та які зберігалися і транспортувалися окремо від продуктів, вироблених після цієї дати; пройшли обробку, що гарантує знищення вірусу ящуру; що не підлягають подальшій обробці, оскільки містять продукти тваринного походження, що вже пройшли обробку, це забезпечує знищення ймовірного вірусу ящуру, або були отримані від тварин, що не підпадають під обмеження відповідно до положень цієї Інструкції; запаковані продукти, призначені для використання в лабораторних умовах для екстракорпоральної діагностики або як лабораторні реагенти.

Заходи, що застосовують до кормів, фуражу, сіна й соломи, вироблених у зоні захисту. Забороняють розміщення на ринку кормів, фуражу, сіна й соломи, вироблених у зоні захисту, крім кормів, фуражу, сіна й соломи: – вироблених не раніше 21 доби перед орієнтовною датою виникнення інфекції в господарстві та які зберігали й перевозили окремо від кормів, фуражу, сіна й соломи, вироблених після цієї дати; призначених для використання у зоні захисту; вироблених у приміщеннях, в яких не утримують сприйнятливих тварин;

вироблених на підприємствах, в яких не утримують сприйнятливих тварин, а сировину постачають з підприємств, розташованих поза межами захисної зони. Заборону розміщення на ринку не застосовують до фуражу й соломи, вироблених у господарствах, в яких не утримують сприйнятливих тварин.

Разом із заходами, що застосовуються в зоні захисту відповідно до цієї Інструкції, ДНПК відповідної території може запровадити додаткові заходи, які він вважає необхідними, з метою недопущення розповсюдження вірусу ящуру з огляду на конкретну епізоотичну ситуацію, стан розвитку тваринництва, а також на природні, комерційні й соціальні умови, що переважають на певній території. У разі прийняття таких заходів повідомити компетентний орган.

Скасування заходів у зоні захисту. Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території зобов'язаний забезпечити застосування запроваджуваних у зоні захисту заходів до виконання наведених нижче вимог: пройшло не менше 15 днів після смертності й безпечної утилізації всіх тварин сприйнятливих видів у епізоотичному вогнищі; проведено попереднє очищення й дезінфекцію приміщень і території; проведено обстеження й отримано негативні результати від сприйнятливих тварин в зоні захисту.

Після скасування заходів, що застосовують в зоні захисту, заходи, щодо зони спостереження мають застосовувати ще впродовж не менше 15 днів.

Заходи, що запроваджують в господарствах, розташованих у зоні спостереження. Якщо на території зони спостереження відсутня бойня або її потужність є недостатньою, компетентний орган надає згоду на переміщення сприйнятливих видів із господарств, розташованих у зоні спостереження, з метою їх перевезення під офіційним наглядом безпосередньо до бойні, що знаходиться за межами зони спостереження, для забою з урахуванням наведених нижче умов: забій тварин здійснюють під офіційним наглядом, а епізоотична ситуація в господарстві не викликає підозр щодо наявності інфекції або зараження вірусом ящуру; огляд всіх сприйнятливих тварин у господарстві офіційним ветеринаром дав негативний результат; репрезентативна кількість тварин, визначена на підставі статистичних параметрів, пройшла ретельне клінічне обстеження з метою виключення наявності або підозри щодо наявності клінічно хворих тварин; бійня визначена місцевою ДНПК та розташована найближче до зони спостереження; м'ясо, отримане від таких тварин, підлягає обробці, що гарантує руйнування вірусу ящуру.

Переміщення сприйнятливих тварин у зоні спостереження. Забороняють переміщення сприйнятливих тварин із господарств у межах зони спостереження. Переміщення тварин з метою: виведення їх на пасовище, розташоване в зоні спостереження, уникаючи контакту з сприйнятливими тваринами із різних господарств, не раніше 15 діб після останнього спалаху ящуру; перевезення їх для забою під офіційним наглядом безпосередньо до бійні, розташованої в межах зони спостереження, здійснюють без обмежень. Переміщення таких тварин здійснюють за згодою Головного державного інспектора ветеринарної медицини відповідної території після обстеження офіційним ветеринаром всіх сприйнятливих тварин у господарстві, яке виключило наявність тварин, в яких підозрюється захворювання. Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території зобов'язаний без зволікання відстежити тварин, відправлених із зони спостереження впродовж періоду, який становить не менше 21 дня перед орієнтовною датою виявлення інфекції в господарстві, розташованому в зоні спостереження, та поінформувати компетентний орган про результати відстеження тварин.

Заходи, що застосовують до сирого м'яса, отриманого від сприйнятливих тварин, що походять із зони спостереження, та до м'ясних продуктів, вироблених із такого м'яса. Забороняють розміщення на ринку сирого м'яса, м'ясопродуктів, м'ясного фаршу та м'ясних напівфабрикатів, отриманих від сприйнятливих тварин, що походять із зони спостереження, а також м'ясних продуктів, вироблених із такого м'яса. Заборону щодо розміщення на ринку сирого м'яса, м'ясних продуктів, м'ясного фаршу та інших м'ясних напівфабрикатів не застосовують у разі їх отримання від сприйнятливих тварин, що походять із зони спостереження, з нанесенням спеціального маркування та якщо вони привезені під офіційним наглядом до призначеного підприємства з метою переробки або якщо зазначене м'ясо є об'єктом застосування відповідних інструктивних заходів. Забороняють розміщення на ринку сирого м'яса, м'ясопродуктів, м'ясного фаршу та м'ясних напівфабрикатів, отриманих від сприйнятливих тварин, вироблених на підприємствах, розташованих у зоні спостереження, крім сирого м'яса, м'ясного фаршу та м'ясних напівфабрикатів, вироблених не пізніше 21 доби перед орієнтовною датою виявлення інфекції в господарстві, що знаходиться в зоні захисту, та які з моменту їх вироблення зберігали і перевозили окремо від зазначених м'ясних продуктів, вироблених після цієї дати, у разі наявності спеціального маркування. Обмеження на розміщення на

ринку сирого м'яса, м'ясопродуктів, м'ясного фаршу та м'ясних напівфабрикатів, отриманих від сприйнятливих тварин, вироблених на підприємствах, розташованих у зоні спостереження, не застосовують до сирого м'яса, м'ясопродуктів, м'ясного фаршу та м'ясних напівфабрикатів, отриманих із підприємств, розташованих у зоні спостереження, за наведених нижче умов: підприємство працює під суворим ветеринарним контролем; підприємство переробляє лише сире м'ясо, м'ясний фарш або м'ясопродукти, отримані від тварин, вирощених і забитих поза межами зони спостереження; все зазначене сире м'ясо, м'ясопродукти, м'ясний фарш та м'ясні напівфабрикати мають мати спеціальне маркування; впродовж всього процесу виробництва сире м'ясо, м'ясопродукти, м'ясний фарш та м'ясні напівфабрикати чітко ідентифіковані, а також перевозяться і зберігаються окремо від сирого м'яса, м'ясопродуктів, м'ясного фаршу та м'ясних напівфабрикатів, не придатних для вивезення поза межі зони спостереження відповідно до інструктивних положень. Можливість розміщення на ринку сирого м'яса, м'ясопродуктів, м'ясного фаршу та м'ясних напівфабрикатів посвідчується відповідним ветеринарним документом.

Заходи, що застосовують до молока та молочних продуктів, отриманих від сприйнятливих тварин, вироблених у зоні спостереження. Забороняють розміщення на ринку сирого молока, отриманого від сприйнятливих тварин, що походять із зони спостереження, а також молочних продуктів, вироблених із такого молока. Заборону не застосовують до молока й молочних продуктів, отриманих від сприйнятливих тварин, що походять із зони спостереження, вироблених не раніше 21 доби перед орієнтовною датою виникнення інфекції в господарстві, розташованому у відповідній зоні захисту, та які з моменту виробництва зберігали і перевозили окремо від молока й молочних продуктів, вироблених після цієї дати, а також у разі проходження ними обробки за допомогою одного із видів, що гарантує знищення вірусу ящуру, залежно від використання молока або молочних продуктів. Обробку молока здійснюють на підприємствах, у зоні спостереження або, якщо на території зони спостереження немає такого підприємства, на підприємствах, що знаходяться за межами зони захисту та зони спостереження, визначених Головним державним інспектором ветеринарної медицини відповідної території. Підприємства, що здійснюють обробку, мають дотримуватися таких вимог: працювати під ветеринарним контролем; транспортування сирого молока з господарств, розташованих поза межами зони

захисту та зони спостереження, здійснюють транспортними засобами, що пройшли очищення й дезінфекцію перед транспортуванням. Транспортування сирого молока з господарств, розташованих у зоні спостереження, до підприємств, розташованих поза межами зони захисту та зони спостереження, а також переробка зазначеного молока мають відповідати наведеним нижче умовам: здійснювати лише за згодою з Головним державним інспектором ветеринарної медицини відповідної території; перевезення здійснюється лише за узгодженням з головним державним інспектором ветеринарної медицини відповідної території маршрутом до призначеного підприємства; транспортування необхідно здійснювати засобами, які перед цим очищені, продезінфіковані, сконструйовані та обслуговуються без витоку молока під час перевезення та мають устаткування, що запобігає аерозольному розпилюванню під час завантаження та розвантаження молока; перед та після вивезення молока, отриманого від сприйнятливих тварин, з території господарства з'єднувальні труби, шини, колесні диски, нижні частини транспортних засобів, а також будь-які місця витоку молока необхідно очистити й дезінфікувати. Після останньої дезінфекції й перед виїздом за межі зони спостереження транспортний засіб не повинен мати жодних контактів із підприємствами на території зони захисту та зони спостереження, що утримують сприйнятливих тварин; транспортні засоби мають бути закріплені за конкретними географічними районами або адміністративними одиницями, належним чином маркують і здійснюють переміщення до іншої адміністративної одиниці лише після очищення й дезінфекції під офіційним наглядом. Офіційний ветеринар у встановленому порядку засвідчує відповідність призначеного для торгівлі молока вказаним вище вимогам.

Транспортування та розповсюдження гною і посліду, отриманих від сприйнятливих тварин, вироблених у зоні спостереження. Забороняють транспортування і розповсюдження у межах зони спостереження та поза її межами гною і посліду з господарств та інших приміщень, розташованих у зоні спостереження, в якій утримують сприйнятливих тварин. Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території має право за виняткових обставин узгодити транспортування посліду або гною транспортними засобами, що були очищені й продезінфіковані перед та після використання, для розповсюдження у визначених районах зони спостереження, якщо результати проведеного офіційним ветеринаром обстеження всіх сприйнятливих тварин у господарстві виключають наявність

тварин, щодо яких існує підозра про зараження вірусом ящуру, а гній або послід вносять без затримки до ґрунту або перекопують. ДНПК відповідної території має право запровадити додаткові заходи, що вважають необхідними, з метою стримання вірусу ящуру, з урахуванням конкретних епізоотологічних, природних, комерційних й соціальних умов, що переважають на території ураженої зони.

Зняття карантину. Зняття карантину й подальші тимчасові обмеження з господарства (ферми, населеного пункту) здійснюють через 21 добу після забою (знищення) останньої хворої у неблагополучному пункті тварини та після виконання в повному обсязі карантинних заходів, визначених положеннями Інструкції. Перед зняттям карантину власники господарств усіх форм власності і власники (утримувачі) тварин зобов'язані забезпечити проведення очищення і заключної дезінфекції всіх приміщень, території вигульних дворів, де знаходились хворі на ящур тварини, інвентарю, транспорту в порядку, що передбачений Інструкцією з проведення ветеринарної дезінфекції об'єктів тваринництва. В середині тваринницьких приміщень проводять побілення стін, перегородок. Перед зняттям карантину з неблагополучного щодо ящуру пункту в період дощів, снігопадів і морозів проводять заключний комплекс ветеринарно-санітарних заходів, з настанням сприятливої погоди в цьому пункті – санітарний ремонт приміщень, дезінфекцію тощо, що забезпечують повне знищення вірусу ящуру в зовнішньому середовищі. На пункті забою, де проводили забій хворих (підозрілих у захворюванні) на ящур тварин або переробляли та зберігали від них продукти та сировину, обмеження (зазначені попередньо) знімають після дезінфекції приміщень підприємства, його території, інвентарю, виробничого обладнання і після закінчення переробки м'яса й інших продуктів забою хворих та підозрілих у захворюванні тварин, знезараження сировини, молока, молочних продуктів тощо та інших заходів, передбачених цією Інструкцією. Головний державний інспектор ветеринарної медицини відповідної території спільно з адміністрацією господарства (підприємства) перевіряє повноту виконання заключних ветеринарно-санітарних заходів, після чого готує подання до місцевої ДНПК про зняття карантину.

Після зняття карантину з неблагополучного щодо ящуру пункту зберігаються такі обмеження: впродовж 12 місяців після зняття карантину забороняють вивозити й виводити із господарства тварин, вакцинованих від ящуру, для товарних і племінних цілей у благополучні щодо ящуру господарства і для продажу на ринках, а також

утримувати таких тварин разом із здоровою і неімунною худобою; не дозволяють вводити в господарство сприйнятливих до ящуру тварин, які щеплені ящурною вакциною відповідного типу, не раніше як через 21 добу після вакцинації, а невакцинованих упродовж 12 місяців; не дозволяють випасати впродовж 3 місяців у літній період та 6 місяців у осінній і зимовий періоди, переганяти неімунних до ящуру тварин, а також використовувати пасовища, скотопрогінні траси, на яких випасали або переганяли хворих на ящур тварин.

Тварини, які перебували у неблагополучному пункті й призначені для забою у період після закінчення 3-місячного строку після зняття карантину підлягають відправці окремою партією на спеціально визначений компетентним органом м'ясокомбінат у межах цієї області, Автономної Республіки Крим. У ветеринарному свідоцтві має бути вказано, коли знято карантин з господарства.

Продукти тваринного й рослинного походження, фураж та інші корми, що знаходились на період карантинування у неблагополучному пункті та не мали контакту з хворими на ящур тваринами, дозволяють вивозити з цих пунктів лише в межах області, Автономної Республіки Крим, а ті, що мали контакт з джерелом вірусу ящуру, підлягають використанню лише на місці (у цьому населеному пункті).

У межах неблагополучного пункту й зони захисту за рішенням ДНПК при Кабінеті Міністрів України впродовж двох наступних років може бути введена вакцинація сільськогосподарських тварин від ящуру відповідного типу.

Вакцинація. В Україні заборонено використання, у тому числі виробництво, вакцин проти ящуру та застосування гіперімунних сироваток від ящуру, крім випадків, визначених положеннями Інструкції.

Компетентний орган зобов'язаний одразу після підтвердження першого спалаху захворювання на ящур здійснити всі необхідні заходи з метою підготовки до проведення екстреної вакцинації на території зони спостереження, а також забезпечити здійснення супресивної вакцинації в межах зони захисту у чітко визначених господарствах.

Компетентний орган забезпечує створення постійно діючого резерву вакцини від ящуру, надання згоди на використання вакцин проти ящуру з метою проведення лабораторних, наукових досліджень або випробовування вакцин, організацію належного офіційного контролю за зберіганням, постачанням, розповсюдженням і реалізацією вакцин від ящуру.

Рішення про здійснення екстреної вакцинації може ухвалюватись ДНПК при Кабінеті Міністрів України за наявності однієї з умов: спалахи хвороби було підтверджено та наявна загроза її поширення; спалахи хвороби, про які повідомляли, становлять ризик для інших областей, країн через географічне положення або превалюючі метеорологічні умови в Україні; наявна загроза розповсюдження хвороби через контакти, що мають значення з епізоотологічного погляду, між господарствами, в яких утримують сприйнятливих тварин та розташовані на території, на якій зафіксовано спалахи захворювання на ящур; наявна загроза занесення захворювання через географічне положення або превалюючі метеорологічні умови у сусідній країні, на території якої було зафіксовано спалахи захворювання на ящур.

Рішення про здійснення екстреної вакцинації визначає: межі території, на якій будуть здійснювати екстрену вакцинацію; види та вік тварин, що підлягають вакцинації; тривалість вакцинації; конкретну заборону на переміщення вакцинованих і невакцинованих сприйнятливих тварин та продуктів, отриманих від них; спеціальну додаткову й постійну ідентифікацію, а також спеціальну реєстрацію вакцинованих тварин.

Екстрену вакцинацію здійснюють незалежно від того, чи будуть застосовувати у подальшому стемпінг-аут.

Рішення про здійснення профілактичної вакцинації приймають за умови проведення зонування території, в межах якої проводять вакцинацію.

Вакцинація проводиться швидко та відповідно до правил гігієни й біобезпеки, щоб уникнути поширення вірусу ящуру. Всі заходи, що вживають в зоні вакцинації, здійснюють з урахуванням заходів, визначених у положеннях Інструкції.

Якщо територія, в межах якої запроваджують вакцинацію, включає цілком або частково зону захисту або зону спостереження, заходи, що здійснюють на території цих зон, проводять в межах відповідної частини зони вакцинації, доки ці заходи не будуть виконані повністю.

На території вакцинації від її початку до щонайменше 30 діб після завершення вакцинації: забороняють переміщення живих сприйнятливих до вірусу ящуру тварин між господарствами в межах зони вакцинації та за її межі; після клінічного обстеження живих тварин, а також стад, з яких вони походять або з яких їх вивезли, вони можуть бути переміщені з метою негайного забою безпосередньо до

бійні, призначеної компетентним органом, що знаходиться в межах зони вакцинації або у виняткових випадках на близькій відстані від цієї зони; свіже м'ясо, отримане від вакцинованих тварин, що походять із зони спостереження, а також м'ясних продуктів, вироблених із такого м'яса, необхідно позначити, зберігати й перевозити окремо від іншого м'яса у закритих контейнерах до підприємства, призначеного компетентним органом відповідної території, з метою переробки; молоко та молочні продукти, отримані від вакцинованих тварин, можна розмішувати на території зони вакцинації та поза її межами за умови, що залежно від кінцевого використання – для споживання людиною або в інших цілях – вони зазнали одну з процедур обробки, що гарантує знищення збудника ящуру. Обробку необхідно здійснювати на підприємствах, розташованих на території зони вакцинації, або якщо такого підприємства в межах цієї зони немає – на підприємствах, що знаходяться поза межами зони вакцинації, до яких сире молоко необхідно перевозити відповідно до положень Інструкції.

Підприємства з переробки молока, розташовані на території зони вакцинації або поза її межами, які здійснюють переробку молока, мають відповідати таким вимогам: працювати під офіційним контролем; молоко та молочні продукти, що використовують на підприємстві, мають бути оброблені таким способом, що виключає зараження на ящур, або мають бути отримані від тварин, які утримують поза межами зони вакцинації; транспортування сирого молока від ферм та господарств, розташованих поза межами зони вакцинації, до підприємств необхідно здійснювати транспортними засобами, що пройшли очищення й дезінфекцію перед транспортуванням та які більше не перебували в контакті з господарствами, розташованими в межах зони захисту, в яких утримують сприйнятливих тварин.

Транспортування сирого молока від господарств, розташованих у межах зони вакцинації, до підприємств, розташованих поза її межами, а також обробка цього молока мають відповідати наведеним нижче вимогам: підприємства, розташовані поза межами зони вакцинації, мають отримати від Головного державного інспектора ветеринарної медицини згоду на обробку сирого молока, отриманого від сприйнятливих тварин, що знаходяться в межах зони вакцинації; перевезення здійснюють за узгодженням з Головним державним інспектором ветеринарної медицини відповідної території маршрутом до призначеного підприємства; транспортування необхідно здійсню-

вати засобами, які перед використанням та після нього очищено й продезінфіковано. Засоби сконструйовані та обслуговуються в такий спосіб, щоб уникнути витоку молока під час перевезення, а їх устаткування запобігає аерозольному розпилюванню молока під час завантаження та розвантаження; перед та після вивезення молока, що походить від сприйнятливих тварин, з території господарства з'єднувальні труби, шини, колесні диски, нижні частини транспортних засобів, а також будь-які місця витоку молока необхідно очистити й дезінфікувати. З моменту останньої дезінфекції й перед виїздом за межі зони вакцинації транспортний засіб не має контактувати з підприємствами на території зони вакцинації, в яких утримують сприйнятливих тварин; транспортні засоби мають бути закріплені за конкретними географічними районами або адміністративними одиницями і мати відповідні позначки, їх можна переміщувати на інші території після очищення й дезінфекції, що здійснюють під офіційним наглядом.

Забороняють відбирати і перевозити зразки сирого молока, що походить від сприйнятливих тварин, з господарств, розташованих у межах зони вакцинації, до будь-яких лабораторій, крім уповноважених лабораторій, призначених для діагностики захворювання на ящуру, а також обробляти молоко в цих лабораторіях.

Відповідність молока ветеринарно-санітарним вимогам посвідчується посадовою особою компетентного органу через видачу супровідного документа.

Під час вакцинації припиняють відбір сперми, призначеної для штучного осіменіння, яйцеклітин та ембріонів від тварин-донорів, що належать до сприйнятливих тварин та утримують в центрах відбору сперми, розташованих на території зони вакцинації.

Лабораторні дослідження мають відповідати одній з вимог: наявність вірусу ящуру встановлюють через виявлення вірусу ящуру або за допомогою будь-якого іншого затвердженого методу; дослідження на антитіла до неструктурованих білків вірусу ящуру необхідно здійснювати на пробах, відібраних від усіх вакцинованих сприйнятливих тварин та від їх невакцинованого приплоду з усіх стад у зоні вакцинації.

Під час здійснення вакцинації компетентний орган зобов'язаний: забезпечити інформування громадськості про безпечність м'яса, молока й молочних продуктів, отриманих від вакцинованих тварин і призначених для споживання людиною; сповістити Всесвітню організацію здоров'я тварин (*OIE*) та Європейську Ко-

місію про ухвалення відповідного рішення і надати інформацію про заходи контролю; забезпечити створення зони спостереження навколо зони вакцинації радіусом не менше 10 км від зони вакцинації, в якій: заборонено проводити вакцинацію; здійснюють посилене спостереження; компетентний орган здійснює контроль за переміщенням сприйнятливих тварин; заходи в зоні спостереження навколо зони вакцинації проводять до відновлення статусу території, вільної від захворювання тварин на ящур; дотримуються встановлених вимог до лабораторних досліджень впродовж терміну, відлік якого починається не раніше 30 діб від дати завершення екстреної вакцинації та закінчується після завершення клінічних і серологічних досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Agianniotaki, E.I., Mathijs, E., Vandenbussche, F., Tasioudi, K.E., Haegeman, A., Iliadou, P., ... Clercq, K.D. (2017). Complete genome sequence of the lumpy skin disease virus isolated from the first reported case in Greece in 2015. *Genome Announcements*. 5: e00550–00517. doi: 10.1128/genomeA.00550-17.
2. Abu, E.M., Housawi, F.M. (2009). Drastic cutaneous multi-focal orf infection in goats, causing severe dysfunctioning. *Rev. Sci. Tech.* 28(3): 1025–1029.
3. Abubakr, M.I., Abu-Elzein, E.M., Housawi, F.M., Abdelrahman, A.O., Fadlallah, M.E., Nayel, M.N., ... Gould, E.A. (2007). Pseudocowpox virus: the etiological agent of contagious ecthyma (Auzdyk) in camels (*Camelus dromedarius*) in the Arabian peninsula. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 7(2): 257–260. doi: 10.1089/vbz.2006.0627.
4. Abutarbush, S.M., Ababneh, M.M., Al Zoubi, I.G., Al Sheyab, O.M., Al Zoubi, M.G., Alekish, M.O., Al Gharabat, R.J. (2015). Lumpy Skin Disease in Jordan: Disease Emergence, Clinical Signs, Complications and Preliminary-associated Economic Losses. *Transbound Emerg. Dis.* 62(5): 549–554. doi: 10.1111/tbed.12177.
5. Abutarbush, S.M., Hananeh, W.M., Ramadan, W., Al Sheyab, O.M., Alnajjar, A.R., Al Zoubi, I.G., ... Tuppurainen, E.S.M. (2016). Adverse Reactions to Field Vaccination Against Lumpy Skin Disease in Jordan. *Transbound Emerg Dis.* 63(2): e213–219. doi: 10.1111/tbed.12257.
6. Abutarbush, S.M. (2015). Haematological and serum biochemical findings associated with clinical cases, naturally infected with lumpy skin disease in cattle. *J. Infect. Dev. Ctries.* 9(3): 283–288.
7. Abutarbush, S.M. (2014). Efficacy of vaccination against lumpy skin disease in Jordanian cattle. *Vet. Rec.* pii: vetrec-2013-102271. doi:10.1136/vr.102271.
8. Acha, P.N., Szyfres, B. (2003). (Pan American Health Organization [PAHO]). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 2. Chlamydiosis, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; Scientific and Technical Publication No. 580. Contagious ecthyma; p. 80–83.
9. Ackermann, M., Weber, H., Wyler, R. (1990). Aspects of infectious bovine rhinotracheitis eradication programmes in a fattening cattle farm. *Prev. Vet. Med.* 9: 121–130.
10. Ackermann, M., Engels, M. (2006). Pro and contra IBR-eradication. *Vet Microbiol.* 113(3–4): 293–302. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.11.043.

11. Adler, H., Frech, B., Meier, P., Jungi, T.W., Peterhans, E. (1994). Noncytopathic strains of bovine viral diarrhea virus prime bovine bone marrow-derived macrophages for enhanced generation of nitric oxide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 202: 1562–1568. doi: 10.1006/bbrc.1994.2109.
12. Adler, H., Jungi, T.W., Pfister, H., Strasser, M., Sileghem, M., Peterhans, E. (1996). Cytokine regulation by virus infection: bovine viral diarrhea virus, a flavivirus, downregulates production of tumor necrosis factor alpha in macrophages in vitro. *Journal of Virology*. 70: 2650–2653. doi: 10.1128/JVI.
13. Aguirre, I.M., Fuentes, R., Celedón, M.O. (2014). Genotypic characterization of Chilean llama (*Lama Glama*) and alpaca (*Vicugna pacos*) pestivirus isolates. *Vet. Microbiol.* 168: 312–317. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.11.031.
14. Alenius, S., Lindberg, A., Larsson, B. (1997). A national approach to the control of bovine viral diarrhoea virus. In: Edwards S., Paton D.J., Wensvoort G., ed. Proceedings of the Third ESVV Symposium on Pestivirus Infections, 19–20 September 1996. Lelystad. The Netherlands: Central Veterinary Laboratory. 162–169.
15. Alexander, R.A., Plowright, W., Haig, D.A. (1957). Cytopathic agents associated with LSD of cattle. *Bulletin of epizootic diseases of Africa*. 5: 489–492.
16. Alice, F.J. (1977). Isolamento do vírus da mamilitite herpética bovina no Brasil. *Rev. Microbiol.* 8: 9–15.
17. Andrews, J.M., Langmuir, A.D. (1963). The philosophy of disease eradication. *Am. J. Publ. Health*. 53: 1–6.
18. Annandale, C.H., Holm, D.E., Ebersohn, K., Venter, E.H. (2014). Seminal transmission of lumpy skin disease virus in heifers. *Transbound Emerg. Dis.* 61(5): 443–448. doi: 10.1111/tbed.12045.
19. Al-Salihi, K.A., Hassan, I.Q. (2015). Lumpy skin disease in Iraq: study of the disease emergence. *Transbound Emerg. Dis.* 62(5): 457–462.
20. Arosh, J.A., Banu, S.K., Kimmins, S., Chapdelaine, P., Maclaren, L.A., Fortier, M.A. (2004). Effect of interferon-tau on prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling at the time of maternal recognition of pregnancy in cattle: evidence of polycrine actions of prostaglandin E2. *Endocrinology*. 145: 5280–5293. doi: 10.1210/en.2004-0587.
21. Arranz, F.R., Arias, C.A., Rubio, J.F.P. (2000). Infección por virus Orf. *Piel* 15: 367–371.
22. Archambault, D., Beliveau, C., Couture, Y., Carman, S. (2000). Clinical response and immunomodulation following experimental challenge of calves with type 2 noncytopathogenic bovine viral diarrhea virus. *Veterinary Research*. 31: 215–227.

23. Atluru, D., Gudapaty, S., Xue, W., Gurria, F., Chengappa, M.M., McVey, D.S., Minocha, H.C., Atluru, S. (1992). In vitro inhibition of 5-lipoxygenase metabolite, leukotriene B₄, in bovine mononuclear cells by bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 31: 49–59. doi: 10.1016/0165-2427(92)90086-6.
24. Ayelet, G., Abate, Y., Sisay, T., Nigussie, H., Gelaye, E., Jemberie, S., Asmare, K. (2013). Lumpy skin disease: preliminary vaccine efficacy assessment and overview on outbreak impact in dairy cattle at Debre Zeit, central Ethiopia. *Antiviral Res.* 98(2): 261–265. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.02.008.
25. Babiuk, L.A., van Drunen Littel-van den Hurk, S., Tikoo S.K. (1996). Immunology of bovine herpesvirus 1 infection. *Vet. Microbiol.* 53: 31–42. doi: 10.1016/s0378-1135(96)01232-1.
26. Baigent, S.J., Goodbourn, S., McCauley, J.W. (2004). Differential activation of interferon regulatory factors-3 and -7 by non-cytopathogenic and cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Immunol Immunopathol.* 100(3–4): 135–144.
27. Baigent, S.J., Zhang, G., Fray, M.D., Flick-Smith, H., Goodbourn, S., McCauley, J.W. (2002). Inhibition of beta interferon transcription by noncytopathogenic bovine viral diarrhoea virus is through an interferon regulatory factor 3-dependent mechanism. *Journal of Virology*. 76: 8979–8988. doi: 10.1128/jvi.76.18.
28. Baker, J.C. (1987). The clinical manifestations of BVD infection. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 11: 425–445.
29. Baker, J.C. (1995). The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*. 11: 425–445.
30. Baker, K.L., Mowrer, C., Canon, A., Linhares, D.C., Rademacher, C., Karriker, L.A., Holtkamp, D.J. (2017). Systematic Epidemiological Investigations of Cases of Senecavirus A in US Swine Breeding Herds. *Transbound Emerg Dis.* 64(1): 11–18. doi: 10.1111/tbed.12598.
31. Bankowski, R.A. (1965). Vesicular exanthema. *Adv. Vet. Sci.* 10: 23–64.
32. Barnard, B., Munz, E., Dumbell, K., Prozesky, L. (1994). Lumpy skin disease. *Infectious diseases of livestock with special reference to Southern Africa*. 1: 604–612.
33. Barnard, B. J. H. (1997). Antibodies against some viruses of domestic animals in South African wild animals. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 64: 95–110.
34. Bastawecy, M.I. (2012). Isolation of bovine Herpesvirus-2 (Bhv-2) from a case of pseudo-lumpy skin disease in Egypt. *Am J. Sci.* 8(2): 122–127.

35. Bauermann, F.V., Ridpath, J.F., Weiblen, R., Flores, E.F. (2013). HoBi-like viruses an emerging group of pestiviruses. *J. Vet. Diagn. Investig.* 25(1): 6–15. doi: 10.1177/1040638712473103.
36. Baule, C., Kulcsar, G., Belak, K., Albert, M., Mittelholzer, C., Soos, T., Kucsera, L., Belak, S. (2001). Pathogenesis of primary respiratory disease induced by isolates from a new genetic cluster of bovine viral diarrhoea virus type 1. *J. Clin. Microbiol.* 39: 146–153. doi: 10.1128/JCM.39.1.146-153.2001.
37. Bazer, F.W. (2013). Pregnancy recognition signaling mechanisms in ruminants and pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology.* 4: 23. doi: 10.1186/2049-1891-4-23.
38. Becher, P., M. König, G., Müller, U., Siebert, Thiel, H.-J. (2002). Characterization of sealpox virus, a separate member of the parapoxviruses. *Arch. Virol.* 147: 1133–1140.
39. Becher, P., Orlich, M., Kosmidou, A., König, M., Baroth, M., Thiel, H.J. (1999). Genetic diversity of pestiviruses, identification of novel groups and implications for classification. *Virology.* 262: 64–71. doi: 10.1006/viro.1999.9872.
40. Becher, P., Orlich, M., Shannon, AD., Horner, G., König, M., Thiel, H.J. (1997). Phylogenetic analysis of pestiviruses from domestic and wild ruminants. *J. Gen. Virol.* 78: 1357–1366. doi: 10.1099/0022-1317-78-6-1357.
41. Bedekovic, T., Simic, I., Kresic, N., Lojkic, I. (2017). Detection of lumpy skin disease virus in skin lesions, blood, nasal swabs and milk following preventive vaccination. *Transbound Emerging Disease.* 65: 491–496.
42. Bellini, S., Grazioli, S., Nassuato, C. (2010). An experimental infection with swine vesicular disease virus in pregnant sows to determine the duration of passive immunity in piglets. Abstracts 4th Annual Meeting EPIZONE, Saint Malo, France, p. 178.
43. Bellini, S., Alborali, L., Zanardi, G., Bonazza, V., Brocchi, E. (2010). Swine vesicular disease in northern Italy: diffusion through densely populated pig areas. *Rev. Sci. Tech.* 29(3): 639–648.
44. Ben-Gera, J., Klement, E., Khinich, E., Stram, Y., Shpigel, N.Y. (2015). Comparison of the efficacy of Neethling lumpy skin disease virus and x10RM65 sheep-pox live attenuated vaccines for the prevention of lumpy skin disease – The results of a randomized controlled field study. *Vaccine.* 33: 4837–4842.
45. Benedetti, D., Pezzoni, G., Grazioli, S., Barbieri, I., Brocchi, E. (2010). Comparative performance of three-genome amplification assays for detection of swine vesicular disease virus in experimental and field samples. *In: Proceedings of the First Congress of the European Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians (EAVLD), Lelystad, the Netherlands. 15–17 September 2010, O-2-09.*

46. Bera, B.C., Shanmugasundaram, K., Barua, S., Venkatesan, G., Virmani, N., Riyesh, T., ... Singh, R.K. (2011). Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol.* 152(1–2): 29–38. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.04.010.
47. Berke, I.C., Li, Y., Modis, Y. (2013). Structural basis of innate immune recognition of viral RNA. *Cellular Microbiology.* 15: 386–394. doi: 10.1111/cmi.12061.
48. Berry, E.S., Skilling, D.E., Barlough, J.E., Vedros, N.A., Gage, L.J., Smith, A.W. (1990). New marine calicivirus serotype infective for swine. *Am J. Vet. Res.* 51(8):1184–1187.
49. Bezek, D.M., Grohn, Y.T., Dubovi, E.J. (1994). Effect of acute infection with noncytopathic or cytopathic bovine viral diarrhoea virus isolates on bovine platelets. *Am. J. Vet. Res.* 55: 1115–1119.
50. Bicalho, M.L.S., Machado, V.S., Higgins, C.H., Lima, F.S., Bicalho, R.C. (2017). Genetic and functional analysis of the bovine uterine microbiota. Part I: Metritis versus healthy cows. *Journal of Dairy Science.* 100: 3850–3862. doi: 10.3168/jds.2016-12058.
51. Bicalho, M.L.S., Santin, T., Rodrigues, M.X., Marques, C.E., Lima, S.F., Bicalho, R.C. (2017). Dynamics of the microbiota found in the vaginas of dairy cows during the transition period: Associations with uterine diseases and reproductive outcome. *Journal of Dairy Science.* 100: 3043–3058. doi: 10.3168/jds.2016-11623.
52. Bielanski, A., Sapp, T., Lutze-Wallace, C. (1998). Association of bovine embryos produced by *in vitro* fertilization with a noncytopathic strain of bovine viral diarrhoea virus type II. *Theriogenology.* 49(6): 1231–1238.
53. Bielanski, A., Algire, J., Lalonde, A., Nadin-Davis, S. (2009). Transmission of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) via *in vitro*-fertilized embryos to recipients, but not to their offspring. *Theriogenology.* 71: 499–508. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.08.015.
54. Billinis, C., Mavrogianni, V.S., Spyrou, V., Fthenakis, G.C. (2012). Phylogenetic analysis of strains of Orf virus isolated from two outbreaks of the disease in sheep in Greece. *Virol. J.* 9: 24.
55. Birk, A.V., Dubovi, E.J., Cohen-Gould, L., Donis, R., Szeto, H.H. (2008). Cytoplasmic vacuolization responses to cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Virus Res.* 132: 76–85. doi: 10.1016/j.virusres.2007.10.017.
56. Bitsch, V., Rønsholt, L. (1995). Control of bovine viral diarrhoea virus infection without vaccines. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 11: 627–640.
57. Bjorkman, C., Alenius, S., Manuelsson, U., Ugglå, A. (2000). Neospora caninum and bovine virus diarrhoea virus infections in Swedish dairy cows in relation to abortion. *Veterinary Journal.* 159: 201–206. doi: 10.1053/tvj.1999.0446.

58. Blanchard, P.C., Ridpath, J.F., Walker, J.B., Hietala, S.K. (2010). An outbreak of late-term abortions, premature births, and congenital deformities associated with a bovine viral diarrhoea virus 1 subtype b that induces thrombocytopenia. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 22: 128–131. doi: 10.1177/104063871002200127.
59. Blomstrom, A., Hakverd, M., Reid, S.M., Dukes, J.P., King, D.P., Belak, S., Berg, M. (2008). A one-step reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification assay for simple and rapid detection of swine vesicular disease virus. *J. Virol. Methods*, 147: 188–193.
60. Boelaert, F., Speybroeck, N., de Kruif, A., Aerts, M., Burzykowski, T., Molenberghs G., Berkvens, D.L. (2005). Risk factors for bovine herpesvirus-1 seropositivity. *Prev. Vet. Med.* 69: 285–295. doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.02.010.
61. Bolin, S.R., McClurkin, A.W., Cutlip, R.C., Coria, M.F. (1985). Severe clinical disease induced in cattle persistently infected with noncytopathic bovine viral diarrhoea virus by superinfection with cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Am. J. Vet. Res.* 46: 573–576.
62. Bolin, S.R., Grooms, D.L. (2004). Origination and consequences of bovine viral diarrhoea virus diversity. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 20: 51–68. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.009.
63. Boyd, B.L., Lee, T.M., Kruger, E.F., Pinchuk, L.M. (2004). Cytopathic and non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus biotypes affect fluid phase uptake and mannose receptor-mediated endocytosis in bovine monocytes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 102: 53–65.
64. Bondurant, R.H. (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of Animal Science*. 77 (2): 101–110. doi: 10.2527/1999.77suppl_2101x.
65. Bosch, J.C., Kaashoek, M.J., Kroese, A.H., van Oirschot J.T. (1996). An attenuated bovine herpesvirus 1 marker vaccine induces a better protection than two inactivated marker vaccines. *Vet. Microbiol.* 52: 223–234. doi: 10.1016/s0378-1135(96)00070-3.
66. Bosch, J.C., Kaashoek, M.J., van Oirschot, J.T. (1997). Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine. *Vaccine*. 15: 1512–1517. doi: 10.1016/s0264-410x(97)00092-3.
67. Bowman, K.F., Barbery, R.T., Swango, L.J., Schnurremberger, P.R. (1981). Cutaneous form of bovine papular stomatitis in man. *JAMA*. 246: 2813–2818.
68. Bracht, A.J., O'Hearn, E.S., Fabian, A.W., Barrette, R.W., Sayed, A. (2016). Real-Time Reverse Transcription PCR Assay for Detection of

Senecavirus A in Swine Vesicular Diagnostic Specimens. *PLoS One*. 11(1):e0146211. doi: 10.1371/journal.pone.0146211.

69. Bradshaw, B.J., Edwards, S. (1996). Antibody isotype responses to experimental infection with bovine herpesvirus 1 in calves with colostrally-derived antibody. *Vet. Microbiol.* 53: 143–151. doi: 10.1016/s0378-1135(96)01242-4.

70. Brenner, J., Bellaiche, M., Gross, E., Elad, D., Oved, Z., Haimovitz, M., Yadin, H. (2009). Appearance of skin lesions in cattle populations vaccinated against lumpy skin disease: statutory challenge. *Vaccine*. 27(10): 1500–1503. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.020.

71. Brenner, J., Sharir, B., Yadin, H., Perl, S., Stram, Y. (2009). Herpesvirus type 2 in biopsy of a cow with possible pseudo-lumpy-skin disease. *Vet Rec.* 165: 539–540.

72. Bryan, L.A., Fenton, R.A., Misra, V., Haines D.M. (1994). Fatal, generalized bovine herpesvirus type-1 infection associated with a modified-live infectious bovine rhinotracheitis parainfluenza-3 vaccine administered to neonatal calves. *Can. Vet. J.* 35: 223–228.

73. Brocchi, E., Zhang, G., Knowles, N.J., Wilsden, G., McCauley, J.W., Marquardt, Ohlinder, V.F., De Simone F. (1997). Molecular epidemiology of recent outbreaks of swine vesicular disease: two genetically and antigenically distinct variants in Europe, 1987–1994. *Epidemiol Infect.* 118: 51–61. doi: 10.1017/s0950268896007170.

74. Brocchi, E., Berlinzani, A., Gamba, D., De Simone, F. (1995). Development of two novel monoclonal antibody-based ELISAs for the detection of antibodies and the identification of swine isotypes against swine vesicular disease virus. *J Virol Methods.* 52(1–2): 155–167.

75. Brodersen, B.W., Kelling, C.L. (1999). Alteration of leukocyte populations in calves concurrently infected with bovine respiratory syncytial virus and bovine viral diarrhea virus. *Viral immunology.* 12: 323–334. doi: 10.1089/vim.1999.12.323.

76. Brodersen, B.W. (2004). Immunohistochemistry used as a screening method for persistent bovine viral diarrhea virus infection. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 20: 85–94. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.007.

77. Brownlie, J., Clarke, M.C., Howard, C.J., Pocock, D.H. (1987). Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea virus infection of cattle. *Ann. Rech. Vet.* 18: 157–166.

78. Brown, F., Goodridge, D., Burrows, R. (1976). Infection of man by swine vesicular disease virus. *J Comp Pathol.* 86: 409–414.

79. Brown, T.T. Jr., Ananaba, G. (1988). Effect of respiratory infections caused by bovine herpesvirus-1 or parainfluenza-3 virus on bovine alveolar macrophage functions. *Am. J. Vet. Res.* 49: 1447–1451.

80. Brown, C.C., Baker, D.C., Barker, I.K. (2007). Alimentary system. In: Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals, ed. Maxie, MG, 5th ed., pp. 1–296. Saunders Elsevier, New York, NY.
81. Brown, G.B., Bolin, S.R., Frank, D.E., Roth, J.A. (1991). Defective function of leukocytes from cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus, and the influence of recombinant cytokines. *American Journal of Veterinary Research*. 52: 381–387.
82. Brownlie, J. (1990). Pathogenesis of mucosal disease and molecular aspects of bovine virus diarrhoea virus. *Vet. Microbiol.* 23: 371–382. doi: 10.1016/0378-1135(90)90169-v.
83. Brownlie, J. (1991). The pathways for bovine virus diarrhoea virus biotypes in the pathogenesis of disease. *Archives of Virology Supplementum*. 3: 79–96.
84. Brownlie, J., Hooper, L.B., Thompson, I., Collins, M.E. (1998). Maternal recognition of foetal infection with bovine virus diarrhoea virus (BVDV) – the bovine pestivirus. *Clinical and Diagnostic Virology*. 10: 141–150. doi: 10.1016/s0928-0197(98)00030-0.
85. Brownlie, J., Booth, P.J., Stevens, D.A., Collins, M.E. (1997). Expression of non-cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in oocytes and follicles of persistently infected cattle. *Veterinary Record*. 141: 335–337.
86. Bruhn, C.A., Nielsen, S.C., Samaniego, J.A., Wadsworth, J., Knowles, N.J., Gilbert, M.T. (2015). Viral meningitis epidemics and a single, recent, recombinant and anthroponotic origin of swine vesicular disease virus. *Evol. Med. Public Health*, 289–303.
87. Brusckhe, C.J.M., Haghparast, A., Hoek, A., Rutten, V.P., Wentink, G.H., Van Rijn, P.A., Van Oirschot, J.T. (1998). The immune response of cattle persistently infected with non-cytopathic BVDV after superinfection with antigenetically semi-homologous cytopathic BVDV. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 62: 37–50.
88. Buchan, J. (1999). Characteristics of orf in a farming community in mid-Wales. *BMJ*. 313: 203–204.
89. Buller, R.M., Arif, B.M., Black, D.N. (2005). Poxviridae. In: Fauquet, CM, Mayo MA, et al. (eds). *Virus taxonomy: eight report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*, Elsevier Academic Press, Oxford, pp. 117–133.
90. Burdin, M.L. (1959). The use of histopathological examinations of skin material for the diagnosis of lumpy skin disease in Kenya. *Bull Epizoot Dis Afr*. 7: 27–36.
91. Burgstaller, J., Obritzhauser, W., Kuchling, S., Kopacka, I., Piniör, B., Köfer, J. (2016). The effect of bovine viral diarrhoea virus on fertility in dairy

cows: Two case-control studies in the province of Styria, Austria. *Berliner Und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 129: 103–110.

92. Burke, M.J. (2016). Oncolytic Seneca Valley Virus: past perspectives and future directions. *Oncolytic Virother.* 5: 81–89. doi: 10.2147/OV.S96915.

93. Burrows, R., Mann, J.A., Goodridge, D., Chapman, W.G. (1974). Swine vesicular disease: attempts to transmit infection to cattle and sheep. *J Hyg.* 73: 101–107.

94. Butt, B.M., Senger, P.L., Widders, P.R. (1991). Neutrophil migration into the bovine uterine lumen following intrauterine inoculation with killed *Haemophilus somnus*. *Journal of Reproduction and Fertility.* 93: 341–345. doi: 10.1530/jrf.0.0930341.

95. Calistri, P., De Clercq, K., Gubbins, S., Klement, E., Stegeman, A., Abrahantes, J.C., ... Gogin, A. (2019). Lumpy skin disease III. Data collection and analysis. European Food Safety Authority (EFSA). *EJ EFSA Journal.* p. 26. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5638.

96. Callens, M., De Clercq, K. (1999). Highly sensitive detection of swine vesicular disease virus based on a single tube RT-PCR system and DIG-ELISA detection. *J. Virol. Methods*, 77: 87–99.

97. Campbell, J.R. (2004). Effect of bovine viral diarrhea virus in the feedlot. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 20: 39–50. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.003.

98. Campos, M., Rossi, C.R. (1986). Cytotoxicity of bovine lymphocytes after treatment with lymphokines. *Am. J. Vet. Res.* 47: 1524–1528.

99. Campos M., Ohmann H.B., Hutchings D., Rapin N., Babiuk L.A., Lawman M.J. (1989). Role of interferon-gamma in inducing cytotoxicity of peripheral blood mononuclear leukocytes to bovine herpesvirus type 1 (BHV-1)-infected cells. *Cell. Immunol.* 120: 259–269. doi: 10.1016/0008-8749(89)90193-7.

100. Campos, F.S., Franco, A.C., Oliveira, M.T., Firpo, R., Strelczuk, G., Fontoura, F.E., ... Roehle, P.M. (2014). Detection of bovine herpesvirus 2 and bovine herpesvirus 4 DNA in trigeminal ganglia of naturally infected cattle by polymerase chain reaction. *Vet Mic.* 171(1–2):182–188. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.03.012.

101. Canning, P., Canon, A., Bates, J.L., Gerardy, K., Linhares, D.C., Piñeyro, P.E., ... Karriker, L. (2016). Neonatal Mortality, Vesicular Lesions and Lameness Associated with Senecavirus A in a U.S. Sow Farm. *Transbound Emerg Dis.* 63(4):373–378. doi: 10.1111/tbed.12516.

102. Cargnelutti, J.F., Masuda, E.K., Martins, M., Diel, D.G., Rock, D.L., Weiblen, R., Flores, E.F. (2011). Virological and clinico-pathological features of orf virus infection in experimentally infected rabbits and mice. *Microb Pathog.* 50(1): 56–62. doi: 10.1016/j.micpath.2010.08.004.

103. Carn, V.M., Kitching, R.P. (1995). An investigation of possible routes of transmission of lumpy skin disease virus (Neethling). *Epidemiol Infect.* 114: 219–226.

104. Castrucci, G., Pedini, B., Cilli, V., Arancia, G. (1972). Characterisation of a viral agent resembling bovine herpes mammillitis virus. *Vet Rec.* 90(12): 325–35.

105. Chapwanya, A., Meade, K.G., Doherty, M.L., Callanan, J.J., O'Farrelly, C. (2013). Endometrial epithelial cells are potent producers of tracheal antimicrobial peptide and serum amyloid A3 gene expression in response to *E. coli* stimulation. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 151: 157–162. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.09.042.

106. Charleston, B., Carr, B.V., Morrison, W.I., Fray, M.D., Baigent, S. (2001). Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle is associated with a failure to induce type I interferon. *J Gen Virol.* 82(8): 1893–1897.

107. 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. doi: 10.1099/0022-1317-82-8-1893.

108. Chase, C.C., Elmowalid, G., Yousif, A.A. (2004). The immune response to bovine viral diarrhea virus: a constantly changing picture. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 20: 95–114. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.004.

109. Chase, C.C. (2013). The impact of BVDV infection on adaptive immunity. *Biologicals.* 41: 52–60. doi: 10.1016/j.biologicals.2012.09.009.

110. Chen, X., Wang, X., Qi, Y., Wen, X., Li, C., Liu, X., Ni, H. (2018). Meta-analysis of prevalence of bovine herpes virus 1 in cattle in the mainland of China. *Acta Trop.* 187: 37–43. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.07.024.

111. Cheng, Z., Brown, L., Wathes, C., (2018). September. Bovine viral diarrhoea virus infection interrupts the regulatory pathways for uterine interferon stimulated gene expression in cows. In *Reproduction in Domestic Animals.* 53: 87, New Jersey USA: WILEY.

112. Cheng, Z., Chauhan, L., Barry, A.T., Abudureyimu, A., Oguejiofor, C.F., Chen, X., Wathes, D.C. (2017). Acute bovine viral diarrhoea virus infection inhibits expression of interferon tau-stimulated genes in bovine endometrium. *Biology of Reproduction.* 96: 1142–1153. doi: 10.1093/biolre/iox056.

113. Cheng, Z., Abudureyimu, A., Oguejiofor, C.F., Ellis, R., Barry, A.T., Chen, X., ... Wathes, D.C. (2016). BVDV alters uterine prostaglandin

production during pregnancy recognition in cows. *Reproduction*. 151: 605–614. doi: 10.1530/REP-15-0583.

114. Chen, Z., Rijnbrand, R., Jangra, R.K., Devaraj, S.G., Qu, L., Ma, Y., Lemon, S.M., Li, K. (2007). Ubiquitination and proteasomal degradation of interferon regulatory factor-3 induced by Npro from a cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Virology*. 366: 277–292. doi: 10.1016/j.virol.2007.04.023.

115. Chénard, G., Bloemraad, M., Kramps, J.A., Terpstra, C., Dekker, A. (1998). Validation of a monoclonal antibody-based ELISA to detect antibodies directed against swine vesicular disease virus. *J Virol Methods*, 75(1):105–112.

116. Chihota, C.M., Rennie, L.F., Kitching, R.P., Mellor, P.S. (2003). Attempted mechanical transmission of lumpy skin disease virus by biting insects. *Med Vet Entomol*. 17(3): 294–300.

117. Chow, T.L., Molello, J.A., Owen, N.V. (1964). Abortion experimentally induced in cattle by infectious bovine rhinotracheitis virus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 144: 1005–1007.

118. Chu, R.M., Moore, D.M., Conroy, J.D. (1979). Experimental swine vesicular disease, pathology and immunofluorescence studies. *Canad J Comp Med*. 43: 29–38.

119. Coetzer, J.A.W. (2004). Lumpy skin disease. In: Coetzer JAW, R.C. Tustin (eds). Infectious diseases of livestock, 2nd edn. *University Press Southern Africa, Oxford*, pp. 1268–1276.

120. Collins, M.E., Heaney, J., Thomas, C.J., Brownlie, J. (2009). Infectivity of pestivirus following persistence of acute infection. *Veterinary Microbiology*. 138: 289–296. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.04.022.

121. Cornish, T.E., Olphen, A.L., Cavender, J.L., Edwards, J.M., Jaeger, P.L., Vieyra, L.L., ... O'Toole, D. (2005). Comparison of ear notch immunohistochemistry, ear notch antigen-capture ELISA, and buffy coat virus isolation for detection of calves persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *J. Vet. Diag. Investig.* 17: 110–117. doi: 10.1177/104063870501700203.

122. Dabak, M., Karapinar, T., Gulacti, I., Bulut, H., Kizil, O., Aydin, S. (2007). Hemorrhagic syndrome-like disease in calves with bovine viral diarrhoea and mucosal disease complex. *J. Vet. Intern. Med.* 21: 514–518. doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[514:hsdicw]2.0.co;2.

123. Dall Agnol, A.M., Otonel, R.A.A., Leme, R.A., Alfieri, A.A., Alfieri, A.F. (2017). A TaqMan-based qRT-PCR assay for Senecavirus A detection in tissue samples of neonatal piglets. *Mol Cell Probes*. 33: 28–31. doi: 10.1016/j.mcp.2017.03.002.

124. Dale, D.C., Boxer, L., Liles, W.C. (2008). The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*. 112: 935–945. doi: 10.1182/blood-2007-12-077917.

125. Dardiri, A.H., Stone, S.S. (1972). Serologic evidence of dermopathic bovine herpes virus infection of cattle in the United States of America. *US An Health Assoc Proc.* 76: 156–171.
126. D'Arce, R.C.F., Almedia, R.S., Silva, T.C., Spilki, A.C., Roehle, P.M., Ams, C.W. (2002). Restriction endonucleases and monoclonal antibody analysis of Brazilian isolates of bovine herpesvirus 1 and 5. *Vet Microbiol.* 88: 315–334. doi: 10.1016/S0378-1135(02)00126-8.
127. Darweesh, M.F., Rajput, M.K.S., Braun, L.J., Rohila, J.S., Chase, C.C.L. (2018). BVDV Npro protein mediates the BVDV induced immunosuppression through interaction with cellular S100A9 protein. *Microbial Pathogenesis.* 121: 341–349. doi: 10.1016/j.micpath.2018.05.047.
128. Dashtseren T., Solovyev, B.V., Vareja, F., Khokhoo, A. (1984). Camel contagious ecthyma (pustular dermatitis). *Acta Virol.* 28: 122–127.
129. Davies, D., Meade, K.G., Herath, S., Eckersall, P.D., Gonzalez, D., White, J.O., ... Sheldon, I.M. (2008). Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 6: 53. doi: 10.1186/1477-7827-6-53.
130. Davies, F.G. (1976). Characteristics of a virus causing a pox disease in sheep and goats in Kenya, with observations on the epidemiology and control. *J Hyg.* 76: 163–171.
131. Davies, F.G., Otema, C. (1978). The antibody response in sheep infected with Kenyan sheep and goat pox virus. *J Comp Pathol.* 88: 205–210.
132. Davies, F.G. (1991). Lumpy skin disease of cattle: a growing problem in Africa and the Near East. *World Anim Rev.* 68: 37–42.
133. Davies, F.G. (1982). Observations on the epidemiology of lumpy skin disease in Kenya. *J Hyg.* 88: 95–10.
134. Deane, D., McInnes, C.J., Percival, A., Wood, A., Thomson, J., Lear, A., ... Haig, D. (2000). Orf virus encodes a novel secreted protein inhibitor of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2. *J. Virol.* 74: 1313–1320. doi: 10.1128/jvi.74.3.1313-1320.2000.
135. Degraeve, C., De Coninck, A., Senneseael, J., Roseeuw, D. (1999). Recurrent contagious ecthyma (Orf) in an immunocompromised host successfully treated with cryotherapy. *Dermatology.* 198: 162–163.
136. de Gee, A.L.W., Wagter, L.H.A., Hage, J.J. (1996). The use of a polymerase chain reaction assay for the detection of bovine herpesvirus 1 in semen during a natural outbreak of infectious bovine rhinotracheitis. *Vet. Microbiol.* 53: 163–168. doi: 10.1016/s0378-1135(96)01244-8.
137. Dekker, A., Moonen, P., De Boer-Luijtzte, E.A., Terpstra, C. (1995). Pathogenesis of swine vesicular disease after exposure of pigs to an infected environment. *Vet. Microbiol.* 45(2–3): 243–250.

138. De la Concha-Bermejillo, A., Guo, J., Zhang, Z., Waldron, D. (2003). Severe persistent orf in young goats. *Vet. Diagn. Invest.* 15: 423–431.
139. Delagneau, J.F., Guerche, J., Adamowicz, P., Prunet, P. (1974). Swine vesicular disease: physicochemical and immunogenic properties of the virus strain France 1/73. *Ann Microbiol.* 125: 559–574.
140. Denis, M., Splitter, G., Pastoret, P.P., Babiuk L.A. (1994). Infectious bovine rhinotracheitis (bovine herpesvirus 1): helper T cells, cytotoxic T cells and NK cells, CRC Press, Boca Raton.
141. de Oliveira, C.H., Assis, F.L., Neto, J.D., Oliveira, C.M., Lopes, C.T., Bomjardim Hdos, A. & et al. (2012). Multifocal cutaneous orf virus infection in goats in the Amazon region, Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 12(4): 336–340.
142. Deregt, D., Loewen, K.G. (1995). Bovine viral diarrhoea virus: bio-types and disease. *Can. Vet. J.* 36(6): 371–378.
143. Deretic, V., Levine, B. (2009). Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host & Microbe.* 5: 527–549. doi: 10.1016/j.chom.2009.05.016.
144. de Sant'Ana, F.J.F., Rabelo, R.E., Vulcani, V.A.S., Cargnelutti, J.F., Flores, E.F. (2012). Bovine Papular Stomatitis Affecting Dairy Cows and Milkers in Midwestern Brazil. *J Vet Diagn Invest.* 24(2):442–445. doi: 10.1177/1040638711434799.
145. de Verdier Klingenberg, K. (2000). Enhancement of clinical signs in experimentally rotavirus infected calves by combined viral infections. *Veterinary Record.* 147: 717–719.
146. Di Gennaro, A., Haeggstrom, J.Z. (2012). The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Advances in Immunology.* 116: 51–92. doi: 10.1016/B978-0-12-394300-2.00002-8.
147. Diskin, M.G., Parr, M.H., Morris, D.G. (2011). Embryo death in cattle: an update. *Reproduction, Fertility, and Development.* 24: 244–251. doi: 10.1071/RD11914.
148. Dispas, M., Lemaire, M., Speybroeck, N., Berkvens, D., Dupont, A., Boelaert, F., ... Thiry, E. (2004). Deux protocoles d'hyperimmunisation au moyen de vaccins marqués réduisent l'incidence de séroconversion envers l'herpèsvirus bovin 1 en cheptels laitiers: résultats d'une étude sur le terrain. *Ann. Med. Vet.* 148: 47–61.
149. D'Offay, J.M., Mock, R.E., Fulton, R.W. (1993). Isolation and characterization of encephalitic bovine herpesvirus type 1 isolates from cattle in North America. *Am. J. Vet. Res.* 54: 534–539.
150. d'Offay, J.M., Floyd, J.G. Jr., Eberle, R., Saliki, J.T., Brock, K.V., D'Andrea, G.H., McMillan, K.L. (2003). Use of a polymerase chain reaction assay to detect bovine herpesvirus type 2 DNA in skin lesions from cattle

suspected to have pseudo-lumpy skin disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222(10): 1404–1407.

151. Done, J.T., Terlecki, S., Richardson, C., Harkness, J.W., Sands, J.J., Patterson, D.S., ... Duffel, S.J. (1980). Bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus: pathogenicity for the fetal calf following maternal infection. *Veterinary Record.* 106: 473–479. doi: 10.1136/vr.106.23.473.

152. Dorniak, P., Bazer, F.W., Spencer, T.E. (2011). Prostaglandins regulate conceptus elongation and mediate effects of interferon tau on the ovine uterine endometrium. *Biology of Reproduction.* 84: 1119–1127. doi: 10.1095/biolreprod.110.089979.

153. Dorniak, P., Bazer, F.W., Wu, G., Spencer, T.E. (2012). Conceptus-derived prostaglandins regulate endometrial function in sheep. *Biology of Reproduction.* 87: 9, 1–7. doi: 10.1095/biolreprod.112.100487.

154. Drew, T.W., Yapp, F., Paton, D.J. (1999). The detection of bovine viral diarrhoea virus in bulk milk samples by use of a singletube RT-PCR. *Vet. Microbiol.* 64: 145–154. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00266-1.

155. Edmondson, M.A., Givens, M.D., Walz, P.H., Gard, J.A., Stringfellow, D.A. (2007). Comparison of tests for detection of bovine viral diarrhoea virus in diagnostic samples. *J. Vet. Diagn. Invest.* 19: 376–381. doi: 10.1177/104063870701900406.

156. Edwards, S., White, H., Nixon, P. (1990). A study of the predominant genotypes of bovid herpesvirus 1 found in the UK. *Vet. Microbiol.* 22: 213–223. doi: 10.1016/0378-1135(90)90108-8.

157. Edwards, A.J. (1996). Respiratory diseases of feedlot cattle in the central USA. *Bovine Pract.* 30: 5–7.

158. Edwards, S., Wood, L., Hewitt-Taylor, C., Drew, T.W. (1986). Evidence for an immunocompromising effect of bovine pestivirus on bovid herpesvirus 1 vaccination. *Veterinary Research Communications.* 10: 297–302.

159. Ellis, J.A., Davis, W.C., Belden, E.L., Pratt, D.L. (1988). Flow cytometric analysis of lymphocyte subset alterations in cattle infected with bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Pathology.* 25: 23–236. doi: 10.1177/030098588802500308.

160. Elizabeth, S., Williams, Ian K., Barker. (2000). *Infectious Diseases of Wild Mammals.* 3rd Edition. Wiley-Blackwell, 576.

161. Emond, V., MacLaren, L.A., Kimmins, S., Arosh, J.A., Fortier, M.A., Lambert, R.D. (2004). Expression of cyclooxygenase-2 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the endometrial epithelium of the cow is up-regulated during early pregnancy and in response to intrauterine infusions of interferon-tau. *Biology of Reproduction.* 70: 54–64. doi: 10.1095/biolreprod.103.018689.

162. Engels M., Ackermann M. (1996). Pathogenesis of ruminant herpesvirus infections. *Vet. Microbiol.* 53: 3–15. doi: 10.1016/s0378-1135(96)01230-8.
163. Engels, M., Steck, F., Wyler, R. (1981). Comparison of the genomes of infectious bovine rhinotracheitis and infectious pustular vulvovaginitis virus strains by restriction endonuclease analysis. *Arch. Virol.* 67: 169–174.
164. Engels, M., Palatini, M., Metzler, A.E., Probst, U., Kihm, U., Ackermann, M. (1992). Interactions of bovine and caprine herpesviruses with the natural and the foreign hosts. *Vet Mic.* 33(1–4): 69–78.
165. Erdem, H., Guzeloglu, A. (2010). Effect of meloxicam treatment during early pregnancy in Holstein heifers. *Reproduction in Domestic Animals.* 45: 625–628. doi: 10.1111/j.1439-0531.2008.01317.x.
166. Evermann, J.F., Ridpath, J.F. (2002). Clinical and epidemiologic observations of bovine viral diarrhoea virus in the northwestern United States. *Vet. Microbiol.* 89: 129–139. doi: 10.1016/s0378-1135(02)00178-5.
167. Iketani, Y., Inoshima, Y., Asano, A., Murakami, K., Shimizu, S., Sentsui, H. (2002). Persistent parapoxvirus infection in cattle. *Microbiol. Immunol.* 46: 285–291.
168. Imai, K., Ishihara, R., Nishimori, T. (2005). First demonstration of bovine herpesvirus 2 infection among cattle by neutralization test in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 67: 317–320.
169. Inoshima, Y., Ito, M., Ishiguro, N. (2010). Spatial and temporal genetic homogeneity of orf viruses infecting Japanese serows (*Capricornis crispus*). *J. Vet. Med. Sci.* 72(6): 701–707.
170. Inoshima, Y., Murakami, K., Yokoyama, T., Sentsui, H. (2001). Genetic heterogeneity among parapoxviruses isolated from sheep, cattle and Japanese serows (*Capricornis crispus*). *J. Gen. Virol.* 82: 1215–1220.
171. Inoue, T., Suzuki, T., Sekiguchi, K. (1989). The complete nucleotide sequence of swine vesicular disease virus. *J. Gen. Virol.* 70: 919–934.
172. EFSA (European Food Safety Authority) (2017) Lumpy skin disease: I. Data collection and analysis. *EFSA Journal.* 15(4): 4773, 54. doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4773.
173. Ehlers, B., Goltz, M., Ejercito, M.P., Dasika, G.K., Letchwotth, G.J. (1999). Bovine Herpesvirus Type 2 is Closely Related to the Primate Alpha herpesviruses. *Virus Genes.* 19(3): 197–203.
174. Evans, C. A., Piniór, B., Larska, M., Graham, D., Schweizer, M., Guidarini, C., ... Gates, M.C. (2019). Global knowledge gaps in the prevention and control of bovine viral diarrhoea virus (BVD). *Transboundary and Emerging Diseases.* 66: 640–652. doi: 10.1111/tbed.13068.
175. Ezanno, P., Fourichon, C., Seegers, H. (2008). Influence of herd structure and type of virus introduction on the spread of bovine viral

diarrhoea virus (BVDV) within a dairy herd. *Vet. Res.*, 39: 39. doi: 10.1051/vetres:2008016.

176. Falcone, E., Tollis, M., Conti, G. (1999). Bovine viral diarrhea disease associated with a contaminated vaccine. *Vaccine*. 18: 387–388. doi: 10.1016/s0264-410x(99)00244-3.

177. Fallacara, F., Pacciarini, M., Bugnetti, M., Berlinzani, A., Brocchi, E. (2000). Detection of swine vesicular disease virus in faeces samples by immune-PCR assay. *In: Veterinary Virology in the New Millennium, Proceedings of the 5th International Congress of the European Society for Veterinary Virology, Brescia, Italy, 27–30 August 2000*, pp. 173–174.

178. Fagbo, S., Coetzer J.A.W., Venter, E.H. (2014). Seroprevalence of Rift Valley fever and lumpy skin disease in African buffalo (*Syncerus caffer*) in the Kruger National Park and HluhluweMfolozi Park, South Africa. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 85: 1075.

179. Fairley, R.A., Whelan, E.M., Pesavento, P.A., Mercer, A.A. (2008). Recurrent localised cutaneous parapoxvirus infection in three cats. *N. Z. Vet. J.* 56(4): 196–201.

180. Fenwick, M.L., Walker, M.J. (1978). Suppression of the synthesis of cellular macromolecules by herpes simplex virus. *J. Gen. Virol.* 41: 37–51.

181. Ferrari, G., Scicluna, M.T., Bonvicini, D., Gobbi, C., Della Verità, F., Valentini, A., Autorino, G.L. (1999). Bovine virus diarrhoea (BVD) control programme in an area in the Rome province (Italy). *Vet. Microbiol.* 64(2–3): 237–245. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00273-9.

182. Ferris, N.P., Oxtoby, J.M. (1994). An enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of marine caliciviruses. *Vet. Microbiol.* 42(–3): 229–238.

183. Fleming, S.B., Wise, L.M., Mercer, A.A. (2015). Molecular genetic analysis of orf virus: a poxvirus that has adapted to skin. *Viruses*. 7(3): 1505–1539. doi: 10.3390/v7031505.

184. Fleming, S.B., Mercer, A.A. (2007). Genus Parapoxvirus. *In Birkhauser Advances in Infectious Diseases; Mercer, A.A., Schmidt, A., Weber, O., eds.; Birkhauser: Basel, Switzerland*, pp. 127–165.

185. Forde, N., Carter, F., Spencer, T.E., Bazer, F.W., Sandra, O., Mansouri-Attia, N., ... Lonergan, P. (2011). Conceptus-induced changes in the endometrial transcriptome: how soon does the cow know she is pregnant? *Biology of Reproduction*. 85: 144–156. doi: 10.1095/biolreprod.110.090019.

186. Frank, G.H. (1984). Bacteria as Etiologic Agents in Bovine Respiratory Disease. College Station, TX: Texas A&M University Press.

187. Fray, M.D., Mann, G.E., Clarke, M.C., Charleston, B. (2000). Bovine viral diarrhoea virus: its effects on ovarian function in the cow. *Vet. Microbiol.* 77(1–2): 185–94.

188. Fray, M.D., Paton, D.J., Alenius, S. (2000). The effects of bovine viral diarrhoea virus on cattle reproduction in relation to disease control. *Animal Reproduction Science*. 60-61: 615–627. doi: 10.1016/s0378-4320(00)00082-8.
189. Fray, M.D., Prentice, H., Clarke, M.C., Charleston, B. (1998). Immunohistochemical evidence for the localization of bovine viral diarrhea virus, a single-stranded RNA virus, in ovarian oocytes in the cow. *Veterinary Pathology*. 35: 253–259.
190. Fray, M.D., Mann, G.E., Clarke, M.C., Charleston, B. (1999). Bovine viral diarrhea virus: its effects on estradiol, progesterone and prostaglandin secretion in the cow. *Theriogenology*. 51: 1533–1546. doi: 10.1016/s0093-691x(99)00096-5.
191. Fredriksen, B., Press, C.M., Loken, T., Odegaard, S.A. (1999a). Distribution of viral antigen in uterus, placenta and foetus of cattle persistently infected with bovine virus diarrhoea virus. *Veterinary Microbiology*. 64: 109–122. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00263-6.
192. Fredriksen, B., Press, C.M., Sandvik, T., Odegaard, S.A., Loken, T. (1999b). Detection of viral antigen in placenta and fetus of cattle acutely infected with bovine viral diarrhea virus. *Veterinary Pathology*. 36: 267–275. doi: 10.1354/vp.36-4-267.
193. Frey, H-R., Flebbe, U., Liess, B. (1996). Prävalenz und klinische Symptomatik persistierender BVD-Virusinfektionen in Rinderbeständen Niedersachsens. *Prakt Tierarzt*. 77: 49–52.
194. Fulton, R.W., Johnson, B.J., Briggs, R.E., Ridpath, J.F., Saliki, J.T., Confer, A.W., ... Payton, M.E. (2006). Challenge with bovine viral diarrhea virus by exposure to persistently infected calves: protection by vaccination and negative results of antigen testing in nonvaccinated acutely infected calves. *Can. J. Vet. Res*. 70: 121–127.
195. Fulton, R.W., d'Offay, J.M., Eberle, R., Moeller, R.B., Van Campen, H., O'Toole, D., ... Nydam, D.V. (2015). Bovine herpesvirus-1: Evaluation of genetic diversity of subtypes derived from field strains of varied clinical syndromes and their relationship to vaccine strains. *Vaccine*. 33: 549–558. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.033.
196. Fu, Y., Liu, B., Feng, X., Liu, Z., Liang, D., Li, F., ... Yang, Z. (2013). Lipopolysaccharide increases Toll-like receptor 4 and downstream Toll-like receptor signaling molecules expression in bovine endometrial epithelial cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 151: 20–27. doi: 10.1016/j.vetimm.2012.09.039.
197. Gaffarov Kh.Z., Romanov E.A. (2004). Infectious diseases of pigs and modern means of their diagnosis, treatment and prevention. M.: OOO "Aquarium-Print", 192 p.

198. Gallina, L., Scagliarini, A. (2010). Virucidal efficacy of common disinfectants against orf virus. *Vet Rec.* 166(23): 725–726.
199. Gari, G., Abie, G., Gizaw, D., Wubete, A., Kidane, M., Asgedom, H., ... Tuppurainen, E.S.M. (2015). Evaluation of the safety, immunogenicity and efficacy of three capripoxvirus vaccine strains against lumpy skin disease virus. *Vaccine.* 33: 3256–3261. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.035.
200. Gamlen, T., Richards, K.H., Mankouri, J., Hudson, L., McCauley, J., Harris, M., Macdonald, A. (2010). Expression of the NS₃ protease of cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus results in the induction of apoptosis but does not block activation of the beta interferon promoter. *Journal of General Virology.* 91: 133–144.
201. Ganter, M. (2015). Zoonotic risks from small ruminants. *Vet. Microbiol.* VETMIC 7034: 13. doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.015.
202. Geraghty, T., Graham, D.A., Mullaney, P., More, S.J. (2014). A review of bovine Johne's disease control activities in 6 endemically infected countries. *Prev. Vet.Med.* 116, 1–11. doi: 10.1016/j.prevetmed.2014.06.003.
203. Gibbs, E.P.J., Rweyemamu, M.M. (1977). Bovine herpesviruses. *Vet. Bulletin.* 47: 411–425.
204. Gilbert, R.O. (2012). The effects of endometritis on the establishment of pregnancy in cattle. *Reproduction, Fertility, and Development.* 24: 252–257. doi: 10.1071/RD11915.
205. Gilray, J.A., Nettleton, P.F., Pow, I., Lewis, C.J., Stephens, S.A., Madeley, J.D., Reid, H.W. (1998). Restriction endonuclease profiles of orf virus isolates from the British Isles. *Veter. Rec.* 143(9): 237–240.
206. Givens, M.D., Heath, A.M., Brock, K.V., Brodersen, B.W., Carson, R.L., Stringfellow, D.A. (2003). Detection of bovine viral diarrhoea virus in semen obtained after inoculation of seronegative postpubertal bulls. *Am. J. Vet. Res.* 64: 428–434. doi: 10.2460/ajvr.2003.64.428.
207. Givens, M.D., Riddell, K.P., Edmondson, M.A., Walz, P.H., Gard, J.A., Zhang, Y., ... Stringfellow, D.A. (2009). Epidemiology of prolonged testicular infections with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Microbiol.* 139(1–2): 42–51. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.04.029.
208. Glew, E.J., Carr, B.V., Brackenbury, L.S., Hope, J.C., Charleston, B., Howard, C.J. (2003). Differential effects of bovine viral diarrhoea virus on monocytes and dendritic cells. *Journal of General Virology.* 84: 1771–1780.
209. Glotov, A.G., Shkil, N.A., Glotova, T.N., Sergeev, A.N., Nefedchenko, A.V. (2006). Features of the manifestation of viral and associative viral-bacterial diseases in cattle. *Veterinary medicine for farm animals.* 8: 15–24.
210. Gonzalez Altamiranda, E.A., Kaiser, G.G., Mucci, N.C., Verna, A.E., Campero, C.M., Odeon, A.C. (2013). Effect of Bovine Viral Diarrhoea

Virus on the ovarian functionality and in vitro reproductive performance of persistently infected heifers. *Veterinary Microbiology*. 165: 326–332. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.04.007.

211. Goyal, S.M. (2005). Diagnosis. In: Goyal, S.M. and Ridpath, J.F. (eds.). *Bovine viral diarrhea virus: diagnosis, management, and control*. (1st Edn.), Ames, IA, Blackwell Publishing. pp: 197–208.

212. Goyal, S.M., Ridpath, J.F. (2005). *Bovine Viral Diarrhea Virus: Diagnosis, Management and Control* Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA, 261 p.

213. Greig, A.S. (1956). Contagious ecthyma of sheep I. Attempts to infect other hosts. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 20(12): 448–552.

214. Guo, J., Rasmussen, J., Wunschmann, A., de La Concha-Bermejillo, A. (2004). Genetic characterization of orf viruses isolated from various ruminant species of a zoo. *Vet. Microbiol.* 99: 81–92.

215. Gibbs, E.P., Rweyemamu, M.M. (1977). Bovine herpesviruses. Part I. Bovine herpesvirus 1. *Vet. Bull.* 47: 317–343.

216. Gimenez-Lirola, L.G., Rademacher, C., Linhares, D., Harmon, K., Rotolo, M., Sun, Y., ... Pinejro, P. (2016). Serological and Molecular Detection of Senecavirus A Associated with an Outbreak of Swine Idiopathic Vesicular Disease and Neonatal Mortality. *J. Clin. Microbiol.* 54(8):2082–2089. doi: 10.1128/JCM.00710-16.

217. Givens, M.D., Marley, M.S. (2013). Immunology of chronic BVDV infections. *Biologicals.* 41: 26–30. doi: 10.1016/j.biologicals.2012.06.003.

218. Gelaye, E., Mach, L., Kolodziejek, J., Grabherr, R., Loitsch, A., Achenbach, J.E., ... Lamien, C.E. (2017). A novel HRM assay for the simultaneous detection and differentiation of eight poxviruses of medical and veterinary importance. *Sci. Rep.* 7: 42892. doi: 10.1038/srep42892.

219. Gelaye, E., Belay, A., Ayelet, G., Jenberie, S., Yami, M., Loitsch, A., ... Lamien, C.E. (2015). Capripox disease in Ethiopia: genetic differences between field isolates and vaccine strain, and implications for vaccination failure. *Antiviral Res.* 119: 28–35. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.04.008.

220. Georgiades, G., Katsarou, A., Dimitroglou, K. (2005). Human Orf (ecthymacontagiosum). *J. Hand Surg. (Br.)* 30: 409–411.

221. Gerdts, V., Beyer, J., Lomniczi, B., Mettenleiter, T.C. (2000). Pseudorabies virus expressing bovine herpesvirus 1 glycoprotein B exhibits altered neurotropism and increased neurovirulence. *J. Virol.* 74: 817–827. doi: 10.1128/jvi.74.2.817-827.2000.

222. Goolia, M., Vannucci, F., Yang, M., Patnayak, D., Babiuk, S., Nfon, C.K. (2017). Validation of a competitive ELISA and a virus neutralization test for the detection and confirmation of antibodies to Senecavirus A in swine sera. *J. Vet. Diagn. Invest.* 29(2):250-253. doi: 10.1177/1040638716683214.

223. Gouletsou, P.G., Fthenakis, G.C. (2010). Clinical evaluation of reproductive ability of rams. *Small Rumin. Res.* 92: 45–51.
224. Gourreau, J.M., Dhennin, L., Labie, J. (1975). Preparation of an inactivated virus vaccine against swine vesicular disease. *Recueil. Med. Vet.* 151: 85–9.
225. Greiser-Wilke I., Grummer B., Moennig V. (1999). Bovine viral diarrhoea eradication and control programme in breeding herds in Slovenia. *Vet. Microbiol.* 64(2–3): 259–264. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00276-4.
226. Griffin, D. (1997). Economic impact associated with respiratory disease in beef cattle. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* 13: 367–377. doi: 10.1016/S0749-0720(15)30302-9.
227. Grishenkova, A.S. (1973). Contagious ecthyma of sheep and goats / In the book: Little-known infectious diseases of animals. Edited by Orlov, F.M. Second edition, revised and enlarged. Moscow: Kolos, 25–31.
228. Grishenkova, A.S., Poddubikova, M.P., Nazarov, V.P. (1965). Laboratory diagnostics of contagious ecthyma of sheep and goats. Abstracts of the All-Union Conference: Topical issues of veterinary virology. Moscow. h. 2.
229. Grom J., Barlic-Maganja D. (1999). Bovine viral diarrhoea (BVD) infections-control and eradication programme in breeding herds in Slovenia. *Vet. Microbiol.* 64(2–3): 259–264.
230. Grooms, D.L., Brock, K.V., Pate, J.L., Day, M.L. (1998). Changes in ovarian follicles following acute infection with bovine viral diarrhoea virus. *Theriogenology.* 49(3): 595–605.
231. Grooms, D.L. (2004). Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice.* 20: 5–19. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.006.
232. Grooms, D.L., Brock, K.V., Ward, L.A. (1998). Detection of bovine viral diarrhoea virus in the ovaries of cattle acutely infected with bovine viral diarrhoea virus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 10: 125–129.
233. Grooms, D.L., Ward, L.A., Brock, K.V. (1996). Morphologic changes and immunohistochemical detection of viral antigen in ovaries from cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *American Journal of Veterinary Research.* 57: 830–833.
234. Grooms, D.L. (2004). Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice.* 20: 5–19. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.006.
235. Grooms, D.L., Keilen, E.D. (2002). Screening of neonatal calves for persistent infection with bovine viral diarrhoea virus by immunohistochemistry on skin biopsy samples. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 9: 898–900. doi: 10.1128/cdli.9.4.898-900.2002.

236. Gupta, P.K., Saini, M., Gupta, L.K., Rao, V.D., Bandyopadhyay, S.K., Butchiah, G., Garg, G.K., Garg, S.K. (2001). Induction of immune responses in cattle with a DNA vaccine encoding glycoprotein C of bovine herpesvirus-1. *Vet. Microbiol.* 78: 293–305. doi: 10.1016/s0378-1135(00)00304-7.
237. Guo, B., Piñeyro, P.E., Rademacher, C.J., Zheng, Y., Li, G., Yuan, J., ... Yoon, K.J. (2016). Novel Senecavirus A in Swine with Vesicular Disease, United States, July 2015. *Emerg. Infect. Dis.* 22(7): 1325–1327. doi: 10.3201/eid2207.151758.
238. Hage, J.J., Schukken, Y.H., Dijkstra, T., Barkema, H.W., van Valkengoed, P.H., Wentink, G.H. (1998). Milk production and reproduction during a subclinical bovine herpesvirus 1 infection on a dairy farm. *Prev. Vet. Med.* 34: 97–106. doi: 10.1016/s0167-5877(97)00088-3.
239. Hage, J.J., Vellema, P., Schukken, Y.H., Barkema H.W., Rijsewijk F.A., van Oirschot, J.T., Wentink, G.H. (1997). Sheep do not have a major role in bovine herpesvirus 1 transmission, *Vet. Microbiol.* 57: 41–54. doi:10.1016/s0378-1135(97)00083-7.
240. Haig, D.M., McInnes, C.J. (2002). Immunity and counter immunity during infection with the parapoxvirus Orf virus. *Virus Res.* 88: 3–16.
241. Hakhverdyan, M., Rasmussen, T.B., Thoren, P., Utenthal, A., Belak, S. (2006). Development of a real-time PCR assay based on primer-probe energy transfer for the detection of swine vesicular disease virus. *Arch. Virol.* 151: 2365–2376.
242. Hales, L.M., Knowles, N.J., Reddy, P.S., Xu, L., Hay, C., Hallenbeck, P.L. (2008). Complete genome sequence analysis of Seneca Valley virus-001, a novel oncolytic picornavirus. *J Gen Virol.* 200889 (5): 1265–1275. doi: 10.1099/vir.0.83570-0.
243. Hamblin, C., Armstrong, R.M., Hedger, R.S. (1984). A rapid enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of foot-and-mouth disease virus in epithelial tissues. *Vet. Microbiol.* 9: 435–443.
244. Hansen, P.J. (2011). The immunology of early pregnancy in farm animals. *Reproduction in Domestic Animals.* 46 (3): 18–30. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01850.x.
245. Hansen, T.R., Pru, J.K. (2014). ISGylation: a conserved pathway in mammalian pregnancy. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 759: 13–31. doi: 10.1007/978-1-4939-0817-2_2.
246. Hansen, T.R., Smirnova, N.P., Van Campen, H., Shoemaker, M.L., Ptitsyn, A.A., Bielefeldt-Ohmann, H. (2010). Maternal and fetal response to fetal persistent infection with bovine viral diarrhoea virus. *American Journal of Reproductive Immunology.* 64: 295–306.

247. Harding, M.J., Cao, X., Shams, H., Johnson, A.F., Vassilev, V.B., Gil, L.H., ... Donis, R.O. (2002). Role of bovine viral diarrhoea virus biotype in the establishment of fetal infections. *American Journal of Veterinary Research*. 63: 1455–1463. doi: 10.2460/ajvr.2002.63.1455.
248. Hause, B.M., Myers, O., Duff, J., Hesse, R.A. (2016). Senecavirus A in Pigs, United States, 2015. *Emerg. Infect. Dis.* 22(7): 1323–1325. doi: 10.3201/eid2207.151591.
249. Headley, S.A., Voltarelli, D., de Oliveira, V.H., Bronkhorst, D.E., Alfieri, A.F., Filho, L.C., Okano, W., Alfieri, A.A. (2015). Association of *Histophilus somni* with spontaneous abortions in dairy cattle herds from Brazil. *Tropical Animal Health and Production*. 47: 403–413. doi: 10.1007/s11250-014-0740-0.
250. Hedger, R.S., Mann, J.A. (1989). Swine vesicular disease virus. Virus infections of porcines. Edited by Pensaert MB. Amsterdam, the Netherlands. Elsevier Science Publishers B.V.; 241–250.
251. Heffernan, C., Misturelli, F., Nielsen, L., Gunn, G.J., Yu, J. (2009). Analysis of Pan-European attitudes to the eradication and control of bovine viral diarrhoea. *Vet. Rec.* 164: 163–167. doi: 10.1136/vr.164.6.163. doi: 10.1136/vr.164.6.163.
252. Henderson, G., Zhang, Y., Jones, C. (2005). The Bovine herpesvirus 1 gene encoding infected cell protein 0 (bICP0) can inhibit interferon-dependent transcription in the absence of other viral genes. *J. Gen. Virol.* 86: 2697–2702. doi: 10.1099/vir.0.81109-0.
253. Herath, S., Lilly, S.T., Fischer, D.P., Williams, E.J., Dobson, H., Bryant, C.E., Sheldon, I.M. (2009). Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F₂α to prostaglandin E₂ in bovine endometrium. *Endocrinology*. 150: 1912–1920. doi: 10.1210/en.2008-1379.
254. Hertzog, P.J., Williams, B.R.G. (2013). Fine tuning type I interferon responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 24: 217-225. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.04.002.
255. Hickey, D.K., Patel, M.V., Fahey, J.V., Wira, C.R. (2011). Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. *Journal of reproductive immunology*. 88: 185–194. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.005.
256. Highlander, S.K. (2001). Molecular genetic analysis of virulence in *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica*. *Front Biosci.* D1128–50. doi: 10.2741/A574.
257. Highlander, S.K., Fedorova, N.D., Dusek, D.M., Panciera, R., Alvarez, L.E., Renhart, C. (2000). Inactivation of *Pasteurella* (*Mannheimia*) *haemolytica* leukotoxin causes partial attenuation of virulence in a calf

challenge model. *Infect. Immun.* 68: 3916–3922. doi: 10.1128/IAI.68.7.3916-3922.2000.

258. Higgins, R.J., Edwards, S. (1986). Systemic neonatal infectious bovine rhinotracheitis virus infection in suckler calves. *Vet. Rec.* 119: 177–178. doi: 10.1136/vr.119.8.177.

259. Hilbe, M., Arquint, A., Schaller, P., Zlinszky, K., Braun, U., Peterhans, E., Ehrensperger, F. (2007). Immunohistochemical diagnosis of persistent infection with Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) on skin biopsies. *Schw. Arch. Tierh.* 149: 337–344. doi: 10.1024/0036-7281.149.8.337.

260. Hilbe, M., Stalder, H., Peterhans, E., Haessig, M., Nussbaumer, M., Egli, C., ... Ehrensperger, F. (2007). Comparison of five diagnostic methods for detecting bovine viral diarrhoea virus infection in calves. *J. Vet. Diagn. Invest.* 19: 28–34. doi: 10.1177/104063870701900105.

261. Hodgson, P.D., Aich, P., Manuja, A., Hokamp, K., Roche, F.M., Brinkman F.S., ... Griebel, P.J. (2005). Effect of stress on viral-bacterial synergy in bovine respiratory disease: novel mechanisms to regulate inflammation. *Comp Funct Genomics.* 6: 244–250. doi: 10.1002/cfg.474.

262. Hole, K., Ahmadpour, F., Krishnan, J., Stansfield, C., Copps, J., Nfon, C. (2017). Efficacy of accelerated hydrogen peroxide[®] disinfectant on foot-and-mouth disease virus, swine vesicular disease virus and Senecavirus A. *J. Appl. Microbiol.* 122(3): 634–639. doi: 10.1111/jam.13361.

263. Hosamani, M., Scagliarini, A., Bhanuprakash, V., McInnes, C.J., Singh, R.K. (2009). Orf: an update on current research and future perspectives. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 7(7): 879–893.

264. Houe, H., Lindberg, A., Moennig, V. (2006). Test strategies in bovine viral diarrhoeavirus control and eradication campaigns in Europe. *J. Vet. Diagn. Invest.* 18: 427–436. doi: 10.1177/104063870601800501.

265. Houe, H., Meyling, A. (1991). Prevalence of bovine virus diarrhoea (BVD) in 19 Danish dairy herds and estimation of incidence of infection in early pregnancy. *Prev. Vet. Med.* 11: 9–16.

266. Houe, H., Lindberg, A., Moennig, V. (2006). Test strategies in bovine viral diarrhoea virus control and eradication campaigns in Europe. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 18: 427–436.

267. Houe, H. (1993). Survivorship of animals persistently infected with bovine virus diarrhoea virus (BVDV). *Preventive Veterinary Medicine.* 15: 275–283.

268. Houe, H. (2003). Economic impact of BVDV infection in dairies. *Biologicals.* 31: 137–143. doi: 10.1016/s1045-1056(03)00030-7.

269. Houe, H. (1999). Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Vet. Microbiol.* 64: 89–107. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00262-4.

270. Houe, H., Palfi, V. (1993). Attempts of preventing further spread of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infection in 5 Danish dairy herds in which BVDV had been isolated. *Acta. Vet. Scand.* 34(2): 139–144.
271. House, J.A., Castro, A.E., Heuschele W.P. (1992). Sheep and goats pox. *Vet. Diagn. Virol: Apract. Guide.-St.Louis.USA.* 217–219.
272. Howe, K.S., Häsler, B., Stärk, K.D.C. (2012). Economic principles for resourceallocation decisions at national level to mitigate the effects of disease in farmanimal populations. *Epidemiol. Infect.* 141: 91–101. doi: 10.1017/S095026881200060X.
273. Hunter, P., Wallace, D. (2001). Lumpy skin disease in southern Africa: a review of the disease and aspects of control. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 72: 68–71.
274. Huszenicza, G., Fodor, M., Gacs, M., Kulcsar, M., Dohmen, M.J.W., Vamos, M., ... Szita, G. (1999). Uterine Bacteriology, Resumption of Cyclic Ovarian Activity and Fertility in Postpartum Cows kept in Large-Scale Dairy Herds. *Reproduction in Domestic Animals.* 34: 237–245. doi.org/10.1111/j.1439-0531.1999.tb01246.x.
275. Jabbour, H.N., Sales, K.J., Catalano, R.D., Norman, J.E. (2009). Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction.* 138: 903–919. doi: 10.1530/REP-09-0247.
276. Janett, F., Stäuber, N., Schraner, E., Stocker, H., Thun, R. (2000). Bovine herpes mammillitis: clinical symptoms and serologic course. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 142(7): 375–380.
277. Jeffrey, M., Hogg, R.A. (1988). Concurrent bovine virus diarrhoea virus and *Campylobacter fetus* infection in an aborted bovine fetus. *Veterinary Record.* 122: 89–90.
278. Jenkinson, D.M., McEwan, P.E., Onwuka, S.K., Moss, V.A., Elder, H.Y., Hutchison, G., Reid, H.W. (1990). The polymorphonuclear and mast cell responses in ovine skin infected with orf virus. *Vet. Dermatol.* 1: 71–77.
279. Jenkinson, D.M., Hutchison, G., Onwuka, S.K., Reid, H.W. (1991). Changes in the MHC class II dendritic cell population of ovine skin in response to orf virus infection. *Vet. Dermatol.* 2: 1–9.
280. Jeon, S.J., Cunha, F., Vieira-Neto, A., Bicalho, R.C., Lima, S., Bicalho, M.L., Galvão, K.N. (2017). Blood as a route of transmission of uterine pathogens from the gut to the uterus in cows. *Microbiome.* 5: 109. doi: 10.1186/s40168-017-0328-9.
281. Jianqiang Zhang, Charles Nfon, Chuan-Fu Tsai, Chien-Hsien Lee, Lindsay Fredericks, Qi Chen, ... Pei-Yu Alison Lee (2019). Development and evaluation of a real-time RT-PCR and a field-deployable RT-insulated isothermal PCR for the detection of Seneca Valley virus. *BMC Vet. Res.* 15: 168. doi: 10.1186/s12917-019-1927-4.

282. Johnson, K.F., Burn, C.C., Wathes, D.C. (2011). Rates and risk factors for contagious disease and mortality in young dairy heifers. *CAB Reviews: Perspect. Agric. Vet. Sci. Nutr. Nat. Resour.* 6(59): 1–10.
283. Jones, C. (1998). Alphaherpesvirus latency, its role in disease and survival of the virus in nature. *Adv. Virus Res.* 51: 81–133.
284. Jones, C., Chowdhury, S. (2010). Bovine herpesvirus type 1 (BHV-1) is an important cofactor in the bovine respiratory disease complex. In: Cooper, V.L., Broderson, B., editors. *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice, Bovine Respiratory Disease*. New York, NY: Elsevier. p. 303–321. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.04.007.
285. Joshi, L.R., Mohr, K.A., Clement, T., Hain, K.S., Myers, B., Yaros, J., ... Diel, D.G. (2016). Detection of the Emerging Picornavirus Senecavirus A in Pigs, Mice, and Houseflies. *J. Clin. Microbiol.* 54(6): 1536–1545. doi: 10.1128/JCM.03390-15.
286. Joshi, L.R., Fernandes, M.H.V., Clement, T., Lawson, S., Pillatzki, A., Resende, T.P., ... Diel, D.G. (2016). Pathogenesis of Senecavirus A infection in finishing pigs. *J. Gen. Virol.* 97(12): 3267–3279. doi: 10.1099/jgv.0.000631.
287. Kaashoek, M.J., Straver, P.H., Van, R.E., Quak, J., van Oirschot, J.T. (1996). Virulence, immunogenicity and reactivation of seven bovine herpesvirus 1.1 strains: clinical and virological aspects. *Vet. Rec.* 139: 416–421. doi: 10.1136/vr.139.17.416.
288. Kafi, M., McGowan, M.R., Kirkland, P.D., Jillella, D. (1997). The effect of bovine pestivirus infection on the superovulatory response of Friesian heifers. *Theriogenology.* 48(6): 985–996.
289. Kahana-Sutin, E., Klement, E., Lensky, I., Gottlieb, Y. (2017). High relative abundance of the stable fly *Stomoxys calcitrans* is associated with lumpy skin disease outbreaks in Israeli dairy farms. *Medical and Veterinary Entomology.* 31: 150–160.
290. Kale, M., Yavru, S., Ata, A., Kocamuftuoglu, M., Yaplı, O., Haslıoğlu, S. (2011). Bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infection in relation to fertility in heifers. *Journal of Veterinary Medical Science.* 73: 331–336. doi: 10.1292/jvms.10-0254.
291. Kalinski, P. (2012). Regulation of Immune Responses by Prostaglandin E₂. *The Journal of Immunology.* 188: 21–28. doi: 10.4049/jimmunol.1101029.
292. Kalman, D., Egyed, L. (2005). PCR detection of bovine herpesviruses from nonbovine ruminants in Hungary. *Journal of Wildlife Diseases.* 41(3): 482–488.
293. Kanou, Y., Inoshima, Y., Shibahara, T., Ishikawa, Y., Kadota, K., Ohashi, S., ... Yamada, S. (2005). Isolation and characterization of a parapoxvirus from sheep with papular stomatitis. *JARQ.* 39: 197–203.

294. Kapil, S., Basaraba, R.J. (1997). Infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza-3, and respiratory coronavirus. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* 13: 455–461. doi: 10.1016/S0749-0720(15)30308-X.
295. Kelling, C.L., Grotelueschen, D.M., Smith, D.R., Brodersen, B.W. (2000). Testing and Management Strategies for Effective Beef and Dairy Herd BVDV Biosecurity Programs. *The Bovine Practitioner.* 34(1): 13–22.
296. Kelling, C.L. (2004). Evolution of bovine viral diarrhea virus vaccines. *Vet. Clin. Food Anim. Pract.* 20: 115–129. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.001.
297. Kelling, C.L., Steffen, D.J., Topliff, C.L., Eskridge, K.M., Donis, R.O., Higuchi, D.S. (2002). Comparative virulence of isolates of bovine viral diarrhea virus type II in experimentally inoculated six- to nine-month-old calves. *American Journal of Veterinary Research.* 63: 1379–1384. doi: 10.2460/ajvr.2002.63.1379.
298. Kemp, R., Holliman, A., Nettleton, P.F. (2008). Atypical Bovine Herpes Mammillitis Affecting Cows and Calves. *Vet Rec.* 163(4): 119–121. doi: 10.1136/vr.163.4.119.
299. Kennedy, J. (2005). Putting BVD Control on Your Radar Screen. *Range Beef Cow Symposium.* Paper 43. Animal Science Department, University of Nebraska-Lincoln.
300. Kennedy, J.A. (2006). Diagnostic efficacy of a reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay to screen cattle for persistent bovine viral diarrhea virus infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229: 1472–1474. doi: 10.2460/javma.229.9.1472.
301. Kerkhofs, P., Renjifo, X., Toussaint, J.F., Letellier, C., Vanopdenbosch, E., Wellemans, G. (2003). Enhancement of the immune response and virological protection of calves against bovine herpesvirus type 1 with an inactivated gE-deleted vaccine. *Vet. Rec.* 152: 681–686. doi: 10.1136/vr.152.22.681.
302. Khalafalla, A., Agab, H., Abbas, B. (1994). An outbreak of contagious ecthyma in camels (*Camelus dromedarius*) in eastern Sudan. *Trop Anim Health Prod.* 26(4): 253–254.
303. Khodakaram-Tafti, A., Mohammadi, A., Farjanikish, G.H. (2015). Histopathological and immuno-histochemical findings from bovine viral diarrhea virus infection in cattle. *Onl. J. Vet. Res.* 19: 317–321.
304. Khodakaram-Tafti, A., Mohammadi, A., Farjanikish, G.H. (2016). Molecular characterization and phylogenetic analysis of bovine viral diarrhea virus in dairy herds of Fars province, Iran. *Iran. J. Vet. Res.* 17: 89–97.
305. Kimura, K., Spate, L.D., Green, M.P., Murphy, C.N., Seidel, G.E., Jr. and Roberts, R.M. (2004). Sexual dimorphism in interferon-tau production

by in vivo-derived bovine embryos. *Molecular Reproduction and Development*. 67: 193–199. doi: 10.1002/mrd.10389.

306. Kirkland, P.D., Mackintosh, S.G., Moyle, A. (1994). The outcome of widespread use of semen from a bull persistently infected with pestivirus. *Veterinary Record*. 135: 527–529.

307. Kirkbride, C.A. (1992). Etiologic agents detected in a 10-year study of bovine abortions and stillbirths. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 4: 175–180. doi: 10.1177/104063879200400210.

308. Kitching, R.P. (2003). Vaccines for lumpy skin disease, sheep pox and goat pox. *Developments in Biologicals (IABS Symposia Series)*. 114: 161–167.

309. Kitchen, M., Muller, H., Zobl, A., Windisch, A., Romani, N., Huemer, H. (2014). ORF virus infection in a hunter in Western Austria, presumably transmitted by game. *Acta Derm. Venereol.* 94: 212–214.

310. Kitching, R.P. (1983). Progress towards sheep and goat pox vaccines. *Vaccine*. 1: 4–9.

311. Kitching, R.P., Hammond, J.M., Taylor, W.P. (1987). A single vaccine for the control of capripox infection in sheep and goats. *Res. Vet. Sci.* 42: 53–60.

312. Kitching, R. (2003). Vaccines for lumpy skin disease, sheep pox and goat pox. *Dev. Biol. (Basel)*. 114: 161–167.

313. Klein, J., Tryland, M. (2005). Characterisation of parapoxviruses isolated from Norwegian semi-domesticated reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). *Virol. J.* 2: 79.

314. Knipe, D.M., Raja, P., Lee, J.S. (2015). Clues to mechanisms of herpesviral latent infection and potential cures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 112(39): 11993–11994.

315. Knowles, N.J., McCauley, J.W. (1997). Coxsackievirus B5 and the relationship to swine vesicular disease virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology; Coxsackie B viruses*. 223: 153–167.

316. Knowles, N.J., Wilson, G., Reid, S.M., Ferris, N.P., King, D.P., Paton, D.J., Fevereiro, M., Brocchi, E. (2007). Reappearance of swine vesicular disease virus in Portugal. *Vet. Rec.* 161: 71. doi: 10.1136/vr.161.2.71-a.

317. Knowles, N.J., Hales, L.M., Jones, B.H. (2006). Northern Lights EUROPIIC 2006: XIVth Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses, Saariselka, Inari, Finland, 26th November–1st December 2006. Abstract G2.

318. Knowles, N.J., Hovi, T., Hyypia, T. (2012). Family Picornaviridae. In King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B., Lefkowitz, E.J., eds. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego, CA: Elsevier Academic Press, pp. 855–881.

319. Knowles, N.J., Wadsworth, J., Bachanek-Bankowska, K. (2016). EUROPIC 2016: XIXth Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses, Diablerets, Switzerland, 4–8th September 2016.
320. Korniienko, L.E., Korniienko, L.M. (2010). Measures to control the most dangerous viral respiratory diseases in young cattle. *Science. newsletter vet. Medicine: Bila Tserkva*. 3 (73): 32–37.
321. Kramps, J.A., Banks, M., Beer, M., Kerkhofs, P., Perrin M., Weltenberg, G.J., van Oirschot, J.T. (2004). Evaluation of tests for antibodies against bovine herpesvirus 1 performed in national reference laboratories in Europe. *Vet. Microbiol.* 102: 169–181. doi: 10.1016/j.vetmic.2004.07.003.
322. Kuhl, J.T., Huerter, C.J., Hashish, H. (2003). A case of human orf contracted from a deer. *Cutis*. 71: 288–290.
323. Kumar, H., Kawai, T., Akira, S. (2011). Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *International Reviews of Immunology*. 30: 16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
324. Kumar, N., Wadhwa, A., Chaubey, K.K., Singh, S.V., Gupta, S., Sharma, S., Singh, M.K., Mishra, A.K. (2014). Isolation and phylogenetic analysis of an Orf virus from sheep in Makhdoom, India. *Virus Genes*. 48: 312–319. doi: 10.1007/s11262-013-1025-9.
325. Kumar, H., Kawai, T., Akira, S. (2009). Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochemical Journal*. 420: 1–16. doi: 10.1042/BJ20090272.
326. Kümmerer, B.M., Tautz, N., Becher, P., Thiel, H., Meyers, G. (2000). The genetic basis for cytopathogenicity of Pestiviruses. *Vet. Microbiol.* 77: 117–128. doi: 10.1016/s0378-1135(00)00268-6.
327. Kupfershmid, H.U., Kihm, U., Bachmann, P., Müller, K.H., Ackermann, M. (1986). Transmission of IBR/IPV virus in bovine semen, a case report. *Theriogenology*. 25(3): 439–443. doi: 10.1016/0093-691x(86)90052-x.
328. Laguardia-Nascimento, M., Gasparini, M.R., Sales, É.B., Rivetti, A.V.Jr., Sousa, N.M., Oliveira, A.M., ... Fonseka, A.A. Jr. (2016). Molecular epidemiology of senecavirus A associated with vesicular disease in pigs in Brazil. *Vet. J.* 216: 207–209. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.08.013.
329. Lai, S.S., McKercher, P.D., Moore, D.M., Gillespie, J.H. (1979). Pathogenesis of swine vesicular disease in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 40: 463–468.
330. Lanave, G., Larocca, V., Losurdo, M., Catella, C., Capozza, P., Tempesta, M., ... Camero, M. (2020). Isolation and Characterization of Bovine Alpha herpesvirus 2 Strain From an Outbreak of Bovine Herpetic Mammillitis in a Dairy Farm. *BMC Vet. Res.* 16(1): 103. doi: 10.1186/s12917-020-02325-3.

331. Lang-Ree, J.R., Vatn, T., Kommisrud, E., Loken, T. (1994). Transmission of bovine viral diarrhoea virus by rectal examination. *Veterinary Record*. 135: 412–413.
332. Lanyon, S.R., Hill, F.I., Reichel, M.P., Brownlie, J. (2014). Bovine viral diarrhoea: pathogenesis and diagnosis. *Veterinary Journal*. 199: 201–209. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.07.024.
333. Lanyon, S.R., Reichel, M.P. (2013). Understanding the impact and control of bovine viral diarrhoea in cattle population. *Springer Sci. Rev.* 1: 85–93.
334. Lamien, C.E., Le Goff, C., Silber, R., Wallace, D.B., Gulyaz, V., Tuppurainen, E., ... Diallo, A. (2011). Use of the Capripoxvirus homologue of Vaccinia virus 30 kDa RNA polymerase subunit (RPO30) gene as a novel diagnostic and genotyping target: Development of a classical PCR method to differentiate goat poxvirus from sheep poxvirus. *Vet. Microbiol.* 149: 30–39. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.09.038.
335. Lamien, C.E., Lelenta, M., Goger, W., Silber, R., Tuppurainen, E., Matijevic, M., Luckins, A.G., Diallo, A. (2011). Real time PCR method for simultaneous detection, quantitation and differentiation of capripoxviruses. *J. Virol. Methods*. 171: 134–140. doi: 10.1016/j.jviromet.2010.10.014.
336. Lard, S.L., Roehrig, J.T., Pearson, L.D. (1991). Differentiation of parapoxviruses by application of Orf virus-specific monoclonal antibodies against cell surface proteins. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 28: 247–258.
337. Larson, R.L., Groteloesch, D.M., Brock, K.V., Hunsaker, B.D., Smith, R.A., MacGregor, D.S., Daragatz, D.A. (2004). Bovine Viral Diarrhea (BVD): review for beef cattle veterinarians. *Bov. Pract.* 38: 93–102.
338. Larsson, B., Niskanen, R., Alenius, S. (1994). Natural infection with bovine virus diarrhoea virus in a dairy herd: A spectrum of symptoms including early reproductive failure and retained placenta. *Animal Reproduction Science*. 36: 37–48.
339. Laureyns, J., Ribbens, S., de Kruif, A. (2010). Control of bovine virus diarrhoea at the herd level: reducing the risk of false negatives in the detection of persistently infected cattle. *Veterinary Journal*. 184: 21–26.
340. LeBlanc, S.J. (2014). Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal*. 8 (1): 54–63. doi: 10.1017/S1751731114000524.
341. Lee, S.R., Nanduri, B., Pharr, G.T., Stokes, J.V., Pinchuk, L.M. (2009). Bovine viral diarrhoea virus infection affects the expression of proteins related to professional antigen presentation in bovine monocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1794: 14–22. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.09.005.
342. Lee, K.M., Gillespie, J.H. (1957). Propagation of virus diarrhoea virus of cattle in tissue culture. *American Journal of Veterinary Research*. 18: 952–953.

343. Lee, S.R., Pharr, G.T., Boyd, B.L., Pinchuk, L.M. (2008). Bovine viral diarrhea viruses modulate toll-like receptors, cytokines and co-stimulatory molecules genes expression in bovine peripheral blood monocytes. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 31: 403–418. doi: 10.1016/j.cimid.2007.06.006.

344. Le Goff, C., Lamien, C.E., Fakhfakh, E., Chadeyras, A., Aba-Adulugba, E., Libeau, G., ... Albina, E. (2009). Capripoxvirus G-protein-coupled chemokine receptor: a host-range gene suitable for virus animal origin discrimination. *The Journal of general virology*. 90: 1967–1977. doi: 10.1099/vir.0.010686-0.

345. L'Homme, Y., Sansregret, R., Plante-Fortier, E., Lamontagne, A.M., Ouadani, M., Lacroix, G., Simard, C. (2009). Genomic characterization of swine caliciviruses representing a new genus of Caliciviridae. *Virus Genes*. 39: 66–75.

346. Lehmann, D., Sodayer, R., Leterme, S., Crevat, D. (2002). Improvement of serological discrimination between herpesvirus-infected animals and animals vaccinated with marker vaccines. *Vet. Microbiol*. 86: 59–68. doi: 10.1016/s0378-1135(01)00491-6.

347. Leite, F., Kuckleburg, C., Atapattu, D., Schulz, R., Czuprynski, C.J. (2004). BHV-1 infection and inflammatory cytokines amplify the interaction between mannheimia haemolytica leukotoxin with bovine peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Vet. Immunol. Immunopathol*. 99: 193–202. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.02.004.

348. Leite, F., Atapattu, D., Kuckleburg, C., Schultz R., Czuprynski, C.J. (2005). Incubation of bovine PMNs with conditioned medium from BHV-1 infected peripheral blood mononuclear cells increases their susceptibility to *Mannheimia haemolytica* leukotoxin. *Vet. Immunol. Immunopathol*. 103: 187–193. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.08.015.

349. Leite, F., Kuckleburg, C., Atapattu, D., Schultz, R., Czuprynski, C.J. (2004). BHV-1 infection and inflammatory cytokines amplify the interaction of *Mannheimia haemolytica* leukotoxin with bovine peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Vet. Immunol. Immunopathol*. (2004) 99:193–202. doi: 10.1016/j.vetimm.2004.02.004.

350. Lemaire, M., Schynts, F., Meyer, G., Georgin, J.P., Baranowski E., Gabriel A., ... Thiry, E. (2001). Latency and reactivation of a glycoprotein E negative bovine herpesvirus type 1 vaccine: influence of virus load and effect of specific maternal antibodies. *Vaccine*. 19: 4795–4804. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00212-2.

351. Lemaire, M., Weynants, V., Godfroid, J., Schynts, F., Meyer, G., Letesson, J.J., Thiry, E. (2000). Effects of bovine herpesvirus type 1 infection

in calves with maternal antibodies on immune response and virus latency. *J. Clin. Microbiol.* 38: 1885–1894. doi: 10.1128/JCM.38.5.1885-1894.2000.

352. Lemaire, M., Meyer, G., Baranowski, E., Schynts, F., Wellemans, G., Kerkhofs P., Thiry E. (2000). Production of bovine herpesvirus type 1-seronegative latent carriers by administration of a live-attenuated vaccine in passively immunized calves. *J. Clin. Microbiol.* 38: 4233–4238. doi: 10.1128/JCM.38.11.4233-4238.2000.

353. Leme, R.A., Oliveira, T.E., Alcântara, B.K., Headley, S.A., Alfieri, A.F., Yang, M., Alfieri, A.A. (2016). Clinical Manifestations of Senecavirus A Infection in Neonatal Pigs, Brazil, 2015. *Emerg. Infect. Dis.* 22(7): 1238–1241. doi: 10.3201/eid2207.151583.

354. Leme, R.A., Oliveira, T.E.S., Alfieri, A.F., Headley, S.A., Alfieri, A.A. (2016). Pathological, Immunohistochemical and Molecular Findings Associated with Senecavirus A-Induced Lesions in Neonatal Piglets. *J. Comp. Pathol.* 155(2–3): 145–155. doi: 10.1016/j.jcpa.2016.06.011.

355. Leme, R.A., Zotti, E., Alcântara, B.K., Oliveira, M.V., Freitas, L.A., Alfieri, A.F., Alfieri, A.A. (2015). Senecavirus A: An Emerging Vesicular Infection in Brazilian Pig Herds. *Transbound Emerg. Dis.* 62(6): 603–611. doi: 10.1111/tbed.12430.

356. Leme, R.A., Alfieri, A.F., Alfieri, A.A. (2017). Update on Senecavirus Infection in Pigs. *Viruses.* 9(7). doi: 10.3390/v9070170.

357. Letellier, C., Kerkhofs, P., Wellemans, G., Vanopdenbosch, E. (1999). Detection and genotyping of bovine diarrhea virus by reverse transcription-polymerase chain amplification of the 5' untranslated region. *Vet. Microbiol.* 64: 155–167. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00267-3.

358. Lewis, G.S. (2003). Role of ovarian progesterone and potential role of prostaglandin F2alpha and prostaglandin E2 in modulating the uterine response to infectious bacteria in postpartum ewes. *Journal of Animal Science.* 81: 285–293. doi: 10.2527/2003.811285x.

359. Liebler-Tenorio, E.M., Kenklies, S., Greiser-Wilke, I., Makoschey, B., Pohlenz, J.F. (2006). Incidence of BVDV1 and BVDV2 infections in cattle submitted for necropsy in Northern Germany. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 53: 363–369. doi: 10.1111/j.1439-0450.2006.00992.x.

360. Lindberg, A.L. (2003). Bovine viral diarrhoea virus infections and its control. *Veterinary Quarterly.* 25: 1–16. doi: 10.1080/01652176.2003.9695140.

361. Lindberg, A., Brownlie, J., Gunn, G.J., Houe, H., Moennig, V., Saatkamp, H.W., Sandvik, T., Valle, P.S. (2006). The control of bovine viral diarrhoea virus in Europe: today and in the future. *Rev. Sci. Tech.* 25: 961–979.

362. Lindberg, A., Houe, H. (2005). Characteristics in the epidemiology of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) of relevance to control. *Prev. Vet. Med.* 72: 55–73. doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.07.018.

363. Lindberg, A., Alenius, S. (1999). Principles for eradication of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infections in cattle populations. *Vet. Microbiol.* 64:197–222. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00270-3.
364. Lindberg, A., Brownlie, J., Gunn, G.J., Houe, H., Moennig, V., Saatkamp, H.W., Sandvik, T., Valle, P.S. (2006). The control of bovine viral diarrhoea virus in Europe: today and in the future. *Rev. Sci. Tech.* 25: 961–979.
365. Lin, F., Mackay, D.K.J., Knowles, N.J. (1997). Detection of swine vesicular disease virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods.* 65: 111–121.
366. Lin F., Kitching R.P. (2000). Swine Vesicular Disease: An Overview. *Veterinary Journal*, 160(3): 192–201. doi: 10.1053/tvj.2000.0505.
367. Lin, F., Mackay, D.K., Knowles, N.J. (1998). The persistence of swine vesicular disease virus infection in pigs. *Epidemiol Infect.* 121(2): 459–472.
368. Li, J., Song, D., He, W., Bao, Y., Lu, R., Su, G., ... Gao, F. (2013). Rapid detection of orf virus by loop-mediated isothermal amplification based on the DNA polymerase gene. *Arch Virol.* 158(4): 793–798. doi: 10.1007/s00705-012-1526-1.
369. Li, J., Roberts, R.M. (1994). Interferon-tau and interferon-alpha interact with the same receptors in bovine endometrium. Use of a readily iodinated form of recombinant interferon-tau for binding studies. *Journal of Biological Chemistry.* 269: 13544–13550.
370. Lojkic, I., Cac, Z., Beck, A., Bedekovic, T., Cvetnic, Z., Sostaric, B. (2010). Phylogenetic analysis of Croatian orf viruses isolated from sheep and goats. *Virol. J.* 7: 314.
371. Loehr, B.I., Willson, P., Babiuk, L.A., van Drunen Littel-van den Hurk, S. (2000). Gene gun-mediated DNA immunization primes development of mucosal immunity against bovine herpesvirus 1 in cattle. *J. Virol.* 74: 6077–6086. doi: 10.1128/jvi.74.13.6077-6086.2000.
372. Lomakina, N.F., Yu Shustova, E., Strizhakova, O.M., Felix Drexler, J., Lukashev, A.N. (2016). Epizootic of vesicular disease in pigs caused by coxsackievirus B4 in the Soviet Union in 1975. *J. Gen. Virol.* 97: 49–52.
373. Lonergan, P., Forde, N. (2014). Maternal-embryo interaction leading up to the initiation of implantation of pregnancy in cattle. *Animal.* 8 (1): 64–69. doi: 10.1017/S1751731114000470.
374. Lubinga, J.C., Tuppurainen, E.S., Mahlare, R., Coetzer, J.A., Stoltz, W.H., Venter, E.H. (2015). Evidence of transstadial and mechanical transmission of lumpy skin disease virus by *Amblyomma hebraeum* ticks. *Transbound Emerg. Dis.* 62(2): 174–182. doi: 10.1111/tbed.12102.
375. Lunardi, M., Headley, S.A., Lisboa, J.A., Amude, A.M., Alfieri, A.A. (2008). Outbreak of acute bovine viral diarrhoea in Brazilian beef cattle:

clinicopathological findings and molecular characterization of a wild-type BVDV strain subtype 1b. *Res. Vet. Sci.* 85: 599–604. doi: 10.1016/j.rvsc.2008.01.002.

376. Luzzago, C., Bandi, C., Bronzo, V., Ruffo, G., Zecconi, A. (2001). Distribution pattern of bovine viral diarrhoea virus strains in intensive cattle herds in Italy. *Vet. Microbiol.* 26: 265–274. doi: 10.1016/s0378-1135(01)00429-1.

377. Luzzago, C., Frigerio, M., Tolari, F., Mazzei, M., Salvadori, C., Del Piero, F., Arispici, M. (2006). Indirect immunohistochemistry on skin biopsy for the detection of persistently infected cattle with bovine viral diarrhoea virus in Italian dairy herds. *New Microbiol.* 29: 127–131.

378. Lyttle, D.J., Fraser, K.M., Fleming, S.B., Mercer, A.A., Robinson, A.J. (1994). Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus. *J. Virol.* 68: 84–92.

379. Mann, G.E., Lamming, G.E., Robinson, R.S., Wathes, D.C. (1999). The regulation of interferon-tau production and uterine hormone receptors during early pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement.* 54: 317–328.

380. Mansouri-Attia, N., Aubert, J., Reinaud, P., Giraud-Delville, C., Taghouti, G., Galio, L., ... Sandra, O. (2009). Gene expression profiles of bovine caruncular and intercaruncular endometrium at implantation. *Physiological Genomics.* 39: 14–27. doi: 10.1152/physiolgenomics.90404.2008.

381. Mars, M.H., de Jong, M.C., van Maanen, C., Hage, J.J., van Oirschot, J.T. (2000). Airborne transmission of bovine herpesvirus 1 infections in calves under field conditions. *Vet. Microbiol.* 76:1–13. doi: 10.1016/s0378-1135(00)00218-2.

382. Marschik, T., Obritzhauser, W., Wagner, P., Richter, V., Mayerhofer, M., Egger-Danner, C., Käsbohrer, A., Piniör, B. (2018). A cost-benefit analysis and the potential trade effects of the bovine viral diarrhoea eradication programme in Styria, Austria. *The Veterinary Journal.* 231: 19–29. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.11.010.

383. Martin, W.B., Scott, F.M. (1979). Latent infection of cattle with bovid herpesvirus 2. *Arch. Virol.* 60(1): 51–58.

384. Madin, S.H. (1975). Vesicular exanthema. In Dunne, H.W., Leman, A.D., eds. *Diseases of Swine*, 4th ed. Ames, IA: Iowa State University Press, pp. 285–307.

385. MacDonald, R.A.S. (1931). Pseudo-urticaria of cattle. Annual Report for 1930. Department of Animal Health, Northern Rhodesia, pp. 20–21.

386. Mann, J.A. (1981). Swine vesicular disease. In: *Virus Diseases of Farm Animals*, Vol. 2, Gibbs E.P.J., ed. Academic Press, London, UK, 365–381.

387. Martella, V., Lanave, G., Mihalov-Kovács, E., Marton, S., Varga-Kugler, R., Kaszab, E., ... Banyai, K. (2018). Novel parvovirus related to primate Bufaviruses in dogs. *Emerging Infect. Dis.* 24(6): 1061–1068. doi: 10.3201/eid2406.171965.
388. Martin, W.B. (1990). Bovine mammillitis virus. In *Virus Infections of Ruminants*. Eds Z. Dinter, B. Morein. Amsterdam, Elsevier. pp 109–116.
389. Martin, J.R., Harvey, D., Montpetit, C. (1987). La mammillite herpétique bovine au Québec. *Can. Vet. J.* 28(8): 529–532.
390. Martins, M., Cargnelutti, J.F., Weiblen, R., Flores, E.F. (2014). Pathogenesis in lambs and sequence analysis of putative virulence genes of Brazilian orf virus isolates. *Vet Microbiol.* 174(1–2): 69–77.
391. Marshall, M. (2006). Available at: http://www.promedmail.org/pls/apex/f?p=2400:1001::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE_F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1000_33506.
392. Mavrogianni, V.S., Fthenakis, G.C., (2007). Clinical, bacteriological, cytological and pathological features of teat disorders in ewes. *J. Vet. Med.* 54: 219–223.
393. Mavrogianni, V.S., Cripps, P.J., Papaioannou, N., Taitzoglou, I., Fthenakis, G.C. (2008). Teat disorders predispose ewes to clinical mastitis after challenge with *Mannheimia haemolytica*. *Vet. Res.* 37: 89–105.
394. Mavrogianni, V.S., Cripps, P.J., Papaioannou, N., Taitzoglou, I., Fthenakis, G.C. (2006). Teat disorders predispose ewes to clinical mastitis after challenge with *Mannheimia haemolytica*. *Vet. Res.* 37: 89–105.
395. Maudlin, E.A., Peters-Kennedy, J. (2016). Integumentary system. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N.C., editors. *Pathology of Domestic Animals*. St. Louis: Elsevier. p. 625–626.
396. Mayr, A., Büttner, M. (1990). Bovine papular stomatitis virus, p. 23–28. In Z. Dinter and B. Morein (ed.), *Virus infections of ruminants*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.
397. McGuirk, S.M. (2008). Disease management of dairy calves and heifers. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 24(1): 139–153. doi: 10.1016/j.cvfa.2007.10.003.
398. McGowan, M.R., Kirkland, P.D. (1995). Early reproductive loss due to bovine pestivirus infection. *British Veterinary Journal.* 151: 263–270.
399. McGowan, M.R., Kirkland, P.D., Richards, S.G., Littlejohns, I.R. (1993). Increased reproductive losses in cattle infected with bovine pestivirus around the time of insemination. *Veterinary Record.* 133: 39–43.
400. McGowan, M.R., Kirkland, P.D., Rodwell, B.J., Kerr, D.R., Carroll, C.L. (1993). A field investigation of the effects of bovine viral diarrhoea virus infection around the time of insemination on the reproductive performance of cattle. *Theriogenology.* 39: 443–449.

401. McGowan, M.R., Kafi, M., Kirkland, P.D., Kelly, R., Bielefeldt-Ohmann, H., Occhio, M.D., Jillella, D. (2003). Studies of the pathogenesis of bovine pestivirus-induced ovarian dysfunction in superovulated dairy cattle. *Theriogenology*. 59: 1051–1066. doi: 10.1016/s0093-691x(02)01136-6.
402. McGowan, M.R., Kirkland, P.D. (1995). Early reproductive loss due to bovine pestivirus infection. *British Veterinary Journal*. 151: 263–270. doi: 10.1016/s0007-1935(95)80176-6.
403. McKeever, D.J., Jenkinson, D.M., Hutchison, G., Reid, H.W. (1988). Studies of the pathogenesis of orf virus infection in sheep. *J. Comp. Pathol.* 99: 317–328.
404. McKercher, P.D., Graves, J.H. (1976). A mixed vaccine for swine: an aid for control of foot-and-mouth and swine vesicular diseases. *Bol Centro Panameric Fiebre Aftosa*. 23/24: 37–49.
405. McManamy, M.J., McKillen, J., Reid, S.M., Hjertner, B., King, D.P., Adair, B., Allan, G. (2011). Development of a minor groove binder assay for real-time one-step RT-PCR detection of swine vesicular disease virus. *J. Virol. Methods*. 171: 219–224.
406. Mechor, G.D., Rousseaux, C.G., Radostits, O.M., Babiuk, L.A., Petrie, L. (1987). Protection of newborn calves against fatal multisystemic infectious bovine rhinotracheitis by feeding colostrum from vaccinated cows. *Can. J. Vet. Res.* 51: 452–459.
407. Medvedev, S.S. (1994). Infectious diseases of farm animals in tropical countries. Kiev: Harvest, 200 p.
408. Menasherow, S., Erster, O., Rubinstein-Giuni, M., Kovtunencko, A., Eynigor, E., Gelman, B., Khinick, E., Stram, Y. (2016). A high-resolution melting (HRM) assay for the differentiation between Israeli field and Neethling vaccine lumpy skin disease viruses. *J. Virol. Methods*. 232: 12–15. doi: 10.1016/j.jviromet.2016.02.008.
409. Menasherow, S., Rubinstein-Giuni, M., Kovtunencko, A., Eynigor, Y., Fridgut, O., Rotenberg, D., Khinick, E., Stram, Y. (2014). Development of an assay to differentiate between virulent and vaccine strains of lumpy skin disease virus (LSDV). *J. Virol. Methods*. 199: 95–101. doi: 10.1016/j.jviromet.2013.12.013.
410. Mercante, M.T., Lelli, R., Ronchi, G.F., Pini, A. (2008). Production and efficacy of an attenuated live vaccine against contagious ovine ecthyma. *Veterinaria italiana*. 44: 537–543.
411. Mercer, A.A., Haig, D.M. (1999). Parapoxviruses, p. 1140–1146. In A. Granoff and R. G. Webster (ed.). *The encyclopedia of virology*, 2nd ed. Academic Press, New York, N.Y.
412. Mercier, A., Arsevska, E., Bournez, L., Bronner, A., Calavas, D., Cauchard, J., ... Lancelot, R. (2017). Spread rate of lumpy skin disease in the

Balkans, 2015–2016. *Transboundary and Emerging Diseases*. 65: 240–243. doi: 10.1111/tbed.12624.

413. Metzler, A.E., Matile, H., Gassmann, U., Engels, M., Wyler, R. (1985). European isolates of bovine herpesvirus 1: a comparison of restriction endonuclease sites, polypeptides, and reactivity with monoclonal antibodies. *Arch. Virol.* 85: 57–69.

414. Midilli, K., Erkiliç, A., Kuşkuç, M., Analay, H., Erkiliç, S., Benzonana, N., ... Ergonul, O. (2013). Nosocomial outbreak of disseminated orf infection in a burn unit, Gaziantep, Turkey, October to December 2012. *Euro Surveill.* 18(11): 20425. doi: 10.2807/ese.18.11.20425-en.

415. Mikloska, Z., Cunningham, A.L. (2001). Alpha and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission. *J. Virol.* 75: 11821–11826. doi: 10.1128/JVI.75.23.11821-11826.2001.

416. Miller, J.M., Van der Maaten, M.J. (1986). Experimentally induced infectious bovine rhinotracheitis virus infection during early pregnancy: effect on the bovine corpus luteum and conceptus. *Am. J. Vet. Res.* 47: 223–228.

417. Miller, J.M., Whetstone, C.A., Van der Maaten, M.J. (1991). Abortifacient property of bovine herpesvirus type 1 isolates that represent three subtypes determined by restriction endonuclease analysis of viral DNA. *Am. J. Vet. Res.* 52: 458–461.

418. Miller, J.M., Whetstone, C.A., Bello, L.J., Lawrence W.C. (1991). Determination of ability of a thymidine kinase-negative deletion mutant of bovine herpesvirus-1 to cause abortion in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 52: 1038–1043.

419. Moennig, V., Houe, H., Lindberg, A. (2005). BVD control in Europe: current status and perspectives. *Anim. Health Res. Rev.* 6: 63–74. doi: 10.1079/ahr2005102.

420. Moennig, V., Eicken, K., Flebbe, U., Frei, H-R, Grummer, B., Haas, L., Greiser-Wilke, I., Liess, B. (2005). Implementation of two-step vaccination in the control of bovine viral diarrhoea BVD. *Prev. Vet. Med.* 72: 109–114. doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.08.011.

421. Monroe, K.M., McWhirter, S.M., Vance, R.E. (2010). Induction of type I interferons by bacteria. *Cellular Microbiology*. 12: 881–890. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01478.x.

422. Montiel, N., Buckley, A., Guo, B., Kulshreshtha, V., VanGeelen, A., Hoang, H., ... Lager, K. (2016). Vesicular Disease in 9-Week-Old Pigs Experimentally Infected with Senecavirus A. *Emerg. Infect. Dis.* 22(7): 1246–1248. doi: 10.3201/eid2207.151863.

423. Moss, B. (2001). *Poxviridae: the viruses and their replication*, p. 2849–2883. In B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, R. M. Chanock, J. L.

Melnick, T. P. Monath, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.). *Fields virology*, 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa.

424. Mowat, G.N., Prince, M.J., Spier, R.E., Staple, R.F. (1974). Preliminary studies on the development of a swine vesicular disease vaccine. *Archiv fur die Gesamte Virusforschung*. 44: 350–360.

425. Mowat, G.N., Darbyshire, J.H., Huntley, J.F. (1972). Differentiation of a vesicular disease of pigs in Hong Kong from foot-and-mouth disease. *Vet. Rec.* 90(22): 618–621.

426. Munoz-Zanzi, C.A., Johnson, W.O., Thurmond, M.C., Hietala, S.K. (2000). Pooled sample testing as a herdscreening tool for detection of bovine viral diarrhoea virus persistently infected cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12: 195–203. doi: 10.1177/104063870001200301.

427. Murray, R.D. (1991). Lesions in aborted bovine fetuses and placenta associated with bovine viral diarrhoea virus infection. *Archives of Virology Supplementum*. 3: 217–224. doi: 10.1007/978-3-7091-9153-8_26.

428. Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C., Studdert, M.J. (2006). Herpesviridae. In *Veterinary Virology*, 9th ed.; Academic Press: London, UK. pp. 301–325.

429. Murphy, F.A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Ghabrial, S.A., Jarvis, A.W., Martelli, G.P. & et al. (1995). Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses, Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol Supplement* 10, Springer Verlag, Wien, New York.

430. Musser, J.M., Taylor, C.A., Guo, J., Tizard, I.R., Walker, J.W. (2008). Development of a contagious ecthyma vaccine for goats. *Am. J. Vet. Res.* 69: 1366–1370.

431. Muylkens, B., Meurens, F., Schynts, F., Farnir, F., Pourchet, A., Bardiau, M., ... Thiry, E. (2006). Intraspacific bovine herpesvirus 1 recombinants carrying glycoprotein E deletion as a vaccine marker are virulent in cattle. *J. Gen. Virol.* 87: 2149–2154. doi: 10.1099/vir.0.81969-0.

432. Muylkens, B., Thiry, J., Kirten, P., Schynts, F., Thiry, E. (2007). Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis. *Vet. Res.* 38(2): 181–209. doi: 10.1051/vetres:2006059.

433. Nandi, S., Rao, T.V.S., Malik, P. (1999). Sheep pox a scourge to sheep industry in India. *Ind. Farming*. 49: 29–31.

434. National Agricultural Statistics Service (NASS). Agricultural Statistics Board. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture (1996).

435. Nardelli, L., Lodetti, E., Gualandi, F.L., Burrows, R., Goodridge, D., Brown, F., Cartwright, B. (1968). A foot-and-mouth disease syndrome in pigs caused by an enterovirus. *Nature*. 219: 1275–1276.

436. Narita, M., Kimura, K., Tanimura, N., Arai, S., Tsuboi, T., Katsuda, K. (2000). Immunohistochemical characterization of calf pneumonia produced by the combined endobronchial administration of bovine herpesvirus 1 and *Pasteurella haemolytica*. *J. Comp. Pathol.* 123: 126–134. doi: 10.1053/jcpa.2000.0402.
437. Nataraj, C., Eidmann, S., Hariharan, M.J., Sur, J.H., Perry, G.A., Srikumaran, S. (1997). Bovine herpesvirus 1 downregulates the expression of bovine MHC class I molecules. *Viral. Immunol.* 10: 21–34. doi: 10.1089/vim.1997.10.21.
438. Neibergs, H.L., Seabury, C.M., Wojtowicz, A.J., Wang, Z., Scraggs, E., Kiser, J.N., ... Taylor, J.F. (2014). Susceptibility loci revealed for bovine respiratory disease complex in pre-weaned holstein calves. *BMC Genomics.* 15: 1–19. doi: 10.1186/1471-2164-15-1164.
439. Neidbalski W., Fitzner A. (2019). Senecavirus A: An emerging pathogen causing vesicular disease in pigs. *Med. Weter.* 75 (6): 323–328. doi: dx.doi.org/10.21521/mw.6200.
440. Neill, J.D., Ridpath, J.F., Lange, A., Zuerner, R.L. (2008). Bovine viral diarrhoea virus infection alters global transcription profiles in bovine endothelial cells. *Dev. Biol.* 132: 93–98. doi: 10.1159/000317148.
441. Neill, J.D. (2014). The Complete Genome Sequence of the San Miguel Sea Lion Virus-8 Reveals that It Is Not a Member of the Vesicular Exanthema of Swine Virus/San Miguel Sea Lion Virus Species of the Caliciviridae. *Genome Announc.* 11: 2(6). pii: e01286-14. doi: 10.1128/genomeA.01286-14.
442. Nelson, D.D., Duprau, J.L., Wolff, P.L., Evermann, J.F. (2015). Persistent bovine viral diarrhea virus infection in domestic and wild small ruminants and camelids including the mountain goat (*Oreamnos americanus*). *Front Microbiol.* 6: 1415–1422. doi: 10.3389/fmicb.2015.01415.
443. Nettleton, P.F., Gilray, J.A., Yirrell, D.L., Scott, G.R., Reid, H.W. (1996). Natural transmission of orf virus from clinically normal ewes to orf-naive sheep. *Vet. Rec.* 139: 364–366.
444. Nettleton, P.F., Munro, R., Pow, I., Gilray, J., Gray, E.W., Reid, H.W. (1995). Isolation of a parapoxvirus from a grey seal (*Halichoerus grypus*). *Vet. Rec.* 137: 562–654.
445. Newcomer, B.W., Toohey-Kurth, K., Zhang, Y., Brodersen, B.W., Marley, M.S., Joiner, K.S., ... Givens, M.D. (2014). Laboratory diagnosis and transmissibility of bovine viral diarrhea virus from a bull with a persistent testicular infection. *Veterinary Microbiology.* 170: 246–257. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.02.028.

446. Niedbalski, W., Fitzner, A. (2017). Occurrence and diagnosis of swine vesicular disease: past and present status *Med. Weter.*, 73(4): 197–201. doi: 10.21521/mw.5678.
447. Niskanen, R., Lindberg, A., Larsson, B., Alenius, S. (2000). Lack of virus transmission from bovine viral diarrhoea virus infected calves to susceptible peers. *Acta Vet. Scand.* 41: 93–99.
448. Niskanen, R., Lindberg, A., Traven, M. (2002). Failure to spread bovine virus diarrhoea virus infection from primarily infected calves despite concurrent infection with bovine coronavirus. *Vet. J.* 163: 251–259. doi: 10.1053/tvj.2001.0657.
449. Niskanen, R. (1993). Relationship between the levels of antibodies to bovine viral diarrhoea virus in bulk tank milk and the prevalence of cows exposed to the virus. *Vet. Rec.* 133: 341–344.
450. Niskanen, R., Emanuelson, U., Sundberg, J., Larsson, B., Alenius, S. (1995). Effects of infection with bovine virus diarrhoea virus on health and reproductive performance in 213 dairy herds in one county in Sweden. *Preventive Veterinary Medicine.* 23: 229–237.
451. Niskanen, R., Lindberg, A. (2003). Transmission of bovine viral diarrhoea virus by unhygienic vaccination procedures, ambient air, and from contaminated pens. *Vet. J.* 165: 125–130. doi: 10.1016/s1090-0233(02)00161-2.
452. Noakes, D. (2001). Endogenous and exogenous control of ovarian cyclicity. In: Noakes, D., Parkinson, T., England, G. (Eds) *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics*. Eight ed. Edinburgh, UK: Saunders, pp. 3–53.
453. Noakes, D. (2001b). The puerperium and the care of the newborn. In: Noakes, D., Parkinson, T., England, G. (eds). *Arthur's veterinary reproduction and obstetrics*. Eight ed. Edinburgh, UK: Saunders, pp. 189–202.
454. Noordegraaf, A.V., Buijtelts, J.A.A.M., Dijkhuizen, A.A., Franken, P., Stegeman, J.A., Verhoeff, J. (1998). An epidemiological and economic simulation model to evaluate the spread and control of infectious bovine rhinotracheitis in the Netherlands. *Prev. Vet. Med.* 36(3): 219–238. doi: 10.1016/s0167-5877(98)00081-6.
455. Nougairede, A., Fossati, C., Salez, N., Cohen-Bacrie, S., Ninove, L., Michel, F., ... Charrel, R.N. (2013). Sheep-to human transmission of Orf virus during Eid al-Adha religious practices, France. *Emerg. Infect Dis.* 19: 102–105. doi: 10.3201/eid1901.120421.
456. Nourani, H., Maleki, M. (2006). Contagious ecthyma: case report and review. *Pakistan J. Biol. Sci.* 9: 2543–2545.
457. Nunez, J.I., Blanco, E., Hernandez, T., Gomex-Tejedor, C., Martin, M.I., Dopazo, J., Sobrino, F. (1998). A RT-PCR assay for the differential diagnosis of vesicular viral diseases of swine. *J. Virol. Methods*, 72: 227–235.

458. Nuotio, L., Neuvonen, E., Hiityunen, M. (2007). Epizootology and elimination of infectious rhinotracheitis/bovine pustular vulvovaginitis in Finland. *Russian veterinary journal*. 1: 27–31.
459. Nuotio, L., Juvonen, M., Neuvonen, E., Sihvonen, L., Husu-Kallio, J. (1999). Prevalence and geographic distribution of bovine viral diarrhoea (BVD) infection in Finland 1993–1997. *Vet Microbiol*. 64: 231–235. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00272-7.
460. Newcomer, B.W., Walz, P.H., Givens, M.D., Wilson, A.E. (2015). Efficacy of bovine viral diarrhoea virus vaccination to prevent reproductive disease: a meta-analysis. *Theriogenology*. 83: 360–365. doi: 10.1016/j.theriogenology.2014.09.028.
461. Newcomer, B.W., Toohey-Kurth, K., Zhang, Y., Brodersen, B.W., Marley, M.S., Joiner, K.S., ... Givens, M.D. (2014). Laboratory diagnosis and transmissibility of bovine viral diarrhoea virus from a bull with a persistent testicular infection. *Veterinary Microbiology*. 170: 246–257. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.02.028. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.02.028.
462. Odeon, A.C., Risatti, G., Kaiser, G.G., Leunda, M.R., Odriozola, E., Campero, C.M., Donis, R.O. (2003). Bovine viral diarrhoea virus genomic associations in mucosal disease, enteritis and generalized dermatitis outbreaks in Argentina. *Vet. Microbiol*. 17: 133–144. doi: 10.1016/s0378-1135(03)00210-4.
463. OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 2004.
464. Oirschot, J.T. (1995). Bovine herpesvirus in semen of bulls and the risk of transmission: a brief overview. *Vet. Quart*. 17: 29–33. doi: 10.1080/01652176.1995.9694526.
465. Oguejiofor, C.F., Thomas, C., Cheng, Z., Wathes, D.C. (2019). Mechanisms linking bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infection with infertility in cattle. *Anim. Health Res. Rev*. 20(1): 72–85. doi: 10.1017/S1466252319000057.
466. Oguejiofor, C.F., Cheng, Z., Fouladi-Nashta, A.A., Wathes, D.C. (2017). Bovine Endometrial Cells Mount Innate Immune Response to the Intracellular Ligands CL097 and Poly (dA: dT) Indicating Roles against Uterine Viruses. *Open Journal of Animal Sciences*. 7: 110–126. doi: 10.4236/ojas.2017.72010.
467. Oguejiofor, C.F., Cheng, Z., Wathes, D.C. (2017). Regulation of innate immunity within the bovine endometrium during infection. *CAB Reviews*. 12: 1–14. doi: 10.1079/PAVSNR201712051.
468. Oguejiofor, C.F., Cheng, Z., Abudureyimu, A., Anstaett, O.L., Brownlie, J., Fouladi-Nashta, A.A., Wathes, D.C. (2015). Global Transcriptomic Profiling of Bovine Endometrial Immune Response In Vitro. II. Effect of Bovine Viral Diarrhoea Virus on the Endometrial Response to

Lipopolysaccharide. *Biology of Reproduction* 93. (101): 1–16. doi: 10.1095/biolreprod.115.128876.

469. Oguejiofor, C.F., Cheng, Z., Abudureyimu, A., Fouladi-Nashta, A.A., Wathes, D.C. (2015). Global Transcriptomic Profiling of Bovine Endometrial Immune Response In Vitro. I. Effect of Lipopolysaccharide on Innate Immunity. *Biology of Reproduction* 93 (100): 1–13. doi: 10.1095/biolreprod.115.128868.

470. Olafson, P., McCallum, A.D., Fox, F.H. (1946). An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Vet.* 36: 205–213.

471. Oleinik, A.V. (2007). A new look at vaccination against infectious bovine rhinotracheitis. *Russian veterinary journal.* 1:34.

472. Oleinik, A.V. (2007). Infectious bovine rhinotracheitis. *Veterinary medicine.* 1: 7–9.

473. Opsomer, G., Grohn, Y.T., Hertl, J., Coryn, M., Deluyker, H., de Kruif, A. (2000). Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology.* 53: 841–857. doi: 10.1016/S0093-691X(00)00234-X.

474. Orlova, E.S., Shcherbakova, A.V., Diev, V.I., Zakharov, V.M. (2006). Differentiation of capripoxvirus species and strains by polymerase chain reaction. *Mol. Biol. (Mosk).* 40(1): 158–164. Russian.

475. Paiba, G.A., Thomas, D.R., Morgan, K.L., Bennett, M., Salmon, R.L., Chalmers, R., ... Green, L.E. (1999). Orf (contagious pustular dermatitis) in farmworkers: prevalence and risk factors in three areas of England. *Vet. Rec.* 145(1): 7–11. doi: 10.1136/vr.145.1.7.

476. Parkin, J., Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *Lancet.* 357: 1777–1789.

477. Pasma, T., Davidson, S., Shaw, S.L. (2008). Idiopathic vesicular disease in swine in Manitoba. *Can. Vet. J.* 49(1): 84–85.

478. Pastoret, P.P., Aguilar-Setien, A., Burtonboy, G., Mager, J., Jetteur, P., Schoenaers, F. (1979). Effect of repeated treatment with dexamethasone on the reexcretion pattern of infectious bovine rhinotracheitis virus and humoral immune response. *Vet. Microbiol.* 4: 149–159.

479. Paton, D.J., Carlsson, U., Lowings, J.P., Sands, J.J., Vilcek, S., Alenius, S. (1995). Identification of herdspecific bovine viral diarrhoea virus isolates from infected cattle and sheep. *Vet. Microbiol.* 43: 283–294. doi: 10.1016/0378-1135(94)00107-8.

480. Pauli, G., Gregersen, J.P., Storz, J., Ludwig, H. (1982). Biology and molecular biology of latent bovine herpes virus type 1 (BHV-1), in: Wittmann G., Gaskell R.M., Rziha H.J. (eds.), *Latent herpesvirus infections in veterinary medicine*, Brussels-Luxembourg, Martinus Nijhoff Publishers, pp. 229–239.

481. Pellerin, C., Vandenhurk, J., Lecomte, J., Tijssen, P. (1994). Identification of a new group of bovine viral diarrhoea virus strains associated with severe outbreaks and high mortalities. *Virology.* 203: 260–268. doi: 10.1006/viro.1994.1483.

482. Peletto, S., Zuccon, F., Pitti, M., Gobbi, E., Marco, L.D., Caramelli, M., Masoero, L., Acutis, P.L. (2012). Detection and phylogenetic analysis of an atypical pestivirus, strain IZSPLV_To. *Res. Vet. Sci.* 921, 147–150. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.10.015.
483. Penny, C.D., Low, J.C., Nettleton, P.F., Scott, P.R., Sargison, N.D., Strachan, W.D., Honeyman, P.C. (1996). Concurrent bovine viral diarrhoea virus and *Salmonella typhimurium* DT104 infection in a group of pregnant dairy heifers. *Veterinary Record.* 138: 485–489. doi: 10.1136/vr.138.20.485.
484. Perry, A.K., Chen, G., Zheng, D., Tang, H., Cheng, G. (2005). The host type I interferon response to viral and bacterial infections. *Cell. Research.* 15: 407–422. doi: 10.1038/sj.cr.7290309.
485. Perrin, B., Perrin, M., Moussa, A., Coudert, M. (1996). Evaluation of a commercial gE blocking ELISA test for detection of antibodies to infectious bovine rhinotracheitis virus. *Vet. Rec.* 138: 520. doi: 10.1136/vr.138.21.520.
486. Peterhans, E., Jungi, T.W., Schweizer, M. (2003). BVDV and innate immunity. *Biologicals.* 31: 107–112. doi: 10.1016/s1045-1056(03)00024-1.
487. Peterhans, E., Schweizer, M. (2010). Pestiviruses: how to outmaneuver your hosts. *Veterinary Microbiology.* 142: 18–25. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.09.038.
488. Peterhans, E., Schweizer, M. (2013). BVDV: A pestivirus inducing tolerance of the innate immune response. *Biologicals.* 41: 39–51. doi: 10.1016/j.biologicals.2012.07.006.
489. Petrini, S., Iscaro, C., Righi, C. (2019). Antibody Responses to Bovine Alphaherpesvirus 1 (BoHV-1) in Passively Immunized Calves. *Viruses.* 11(1): 23. doi: 10.3390/v11010023.
490. Perez Filgueira, D.M., Zamorano, P.I., Dominguez, M.G., Taboga, O., Del Medico Zajac, M.P., Puntel, M., ... Sadir, A.M. (2003). Bovine herpes virus gD protein produced in plants using a recombinant tobacco mosaic virus (TMV) vector possesses authentic antigenicity. *Vaccine.* 21:4201–4209. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00495-x.
491. Piccinini, R., Luzzago, C., Frigerio, M., Dapra, V., Liandris, E., Zecconi, A. (2006). Comparison of blood non-specific immune parameters in Bovine virus diarrhoea virus (BVDV) persistently infected and in immune heifers. *Journal of Veterinary Medicine B Infectious Diseases and Veterinary Public Health.* 53: 62–67. doi: 10.1111/j.1439-0450.2006.00914.x.
492. Pinior, B., Firth, C. (2017). The economics of bovine viral diarrhoea eradication. *Veterinary Record.* 181, 300. <https://doi.org/10.1136/vr.j4258>.
493. Pinior, B., Garcia, S., Minviel, J.J., Raboisson, D. (2019). Epidemiological Factors and Mitigation Measures Influencing Production Losses in Cattle Due to Bovine Viral Diarrhoea Virus Infection: A Meta-Analysis. *Transbound Emerg Dis.* 66(6): 2426–2439. doi: 10.1111/tbed.13300.

494. Potgieter, L.N. (1997). Bovine respiratory tract disease caused by bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*. 13: 471–481. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30309-1.
495. Presi, P., Heim, D. (2010). BVD eradication in Switzerland – a new approach. *Vet. Microbiol.* 142(1–2): 137–142. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.09.054.
496. Pritchard, G.C., Borland, E.D., Wood, L., Pritchard, D.G. (1989). Severe disease in a dairy herd associated with acute infection with bovine virus diarrhoea virus, *Leptospira harjo* and *Coxiella burnetii*. *Veterinary Record*. 124: 625–629. doi: 10.1136/vr.124.24.625.
497. Prozesky, L., Barnard, J.H. (1982). A study of the pathology of lumpy skin disease in cattle. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 49: 167–175.
498. Plowright W., Jessett D.M. (1971). Investigations of Allerton-Type Herpes Virus Infection in East African Game Animals and Cattle. *J. Hyg. Camb.* 69(2): 209–222.
499. Radostits, O.M., Gay, C.C., Hinchcliff, K., Constable, P. (2007). *Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*, 10th edn. Saunders, Philadelphia, pp. 1424–1426.
500. Randall, R.E. & Goodbourn, S. (2008). Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus counter-measures. *Journal of General Virology*. 89: 1–47. doi: 10.1099/vir.0.83391-0.
501. Rao, B.T., Das, H.J., Sharma, R.D., Singh, S.S. (1994). Some observations on an outbreak of sheep pox in sheep in East Godavari District, Andhra Pradesh. *Livestock Advisor*. 19: 3–6.
502. Ravetch, J.V., Clynes, R.A. (1998). Divergent roles for Fc receptors and complement in vivo. *Annual Review of Immunology*. 16: 421–432. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.421.
503. Reddy, P.S., Burroughs, K.D., Hales, L.M., Ganesh, S., Jones, B.H., Idamakanti, N. & et al. (2007). Seneca Valley virus, a systemically deliverable oncolytic picornavirus, and the treatment of neuroendocrine cancers. *J. Natl. Cancer. Inst.* 99(21): 1623–1633.
504. Reid, H.W. (1991). Orf. In *Diseases of Sheep*; Martin, W.B., Aitken, I.D., eds. Blackwell: London, UK, pp. 265–269.
505. Reid, S.M., Ansell, D.M., Ferris, N.P., Hutchings, G.H., Knowles, N.J., Smith, A.W. (1999). Development of a reverse transcription polymerase chain reaction procedure for the detection of marine caliciviruses with potential application for nucleotide sequencing. *J. Virol. Methods*. 82(1): 99–107.
506. Reid, S.M., King, D.P., Shaw, A.E., Knowles, N.J., Hutchings, G.H., Cooper, E.J., Smith, A.W., Ferris, N.P. (2007). Development of a real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay for detection of marine caliciviruses (genus Vesivirus). *J. Virol. Methods*. 140(1–2): 166–73. doi: 10.1016/j.jviromet.2006.11.010.

507. Reid, S.M., Ferris, N.P., Hutchings, G.H., King, D.P., Alexandersen, S. (2004). Evaluation of real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays for the detection of swine vesicular disease virus. *J. Virol. Methods*, 116: 169–176.
508. Reid, S.M., Paton, D.J., Wilsden, G., Hutchings, G.H., King, D.P., Ferris, N.P., Alexandersen, S. (2004). Use of automated real-time RT-PCR to monitor experimental swine vesicular disease virus infection in pigs. *J. Comp. Pathol.* 131: 308–317.
509. Reichel, M.P., Hill, F.I., Voges, H. (2008). Does control of bovine viral diarrhoea infection make economic sense? *New Zealand Veterinary Journal.* 56: 60–66. doi: 10.1080/00480169.2008.36809.
510. Renshaw, R.W., Ray, R., Dubovi, E.J. (2000). Comparison of virus isolation and reverse transcription polymerase chain reaction assay for detection of bovine viral diarrhoea virus in bulk milk tank samples. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12: 184–186. doi: 10.1177/104063870001200219.
511. Ridpath, J.F. (2005). Practical significance of heterogeneity among BVDV strains, impact of biotype and genotype on U.S. control programs. *Prev. Vet. Med.* 721–722: 17–30. doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.08.003.
512. Ridpath, J.F. (2003). BVDV genotypes and biotypes: practical implications for diagnosis and control. *Biologicals.* 31(2): 127–131.
513. Ridpath, J.F. (2010). Bovine viral diarrhoea virus: global status. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice.* 26: 105–121.
514. Richards, J.S., Liu, Z., Shimada, M. (2008). Immune-like mechanisms in ovulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 19: 191–196. doi: 10.1016/j.tem.2008.03.001.
515. Richter, V., Kattwinkel, E., Firth, C., Marschik, T., Dangelmaier, M., Trauffer, M., ... Pinior, B. (2019). Mapping the global prevalence of bovine viral diarrhoea virus infection and its associated mitigation programme. *Veterinary Record*, 184, 711. doi: 10.1136/ vr.105354.
516. Richter, V., Lebl, K., Baumgartner, W., Obritzhauser, W., Käsbohrer, A., Pinior, B. (2017). A systematic worldwide review of the direct monetary losses in cattle due to bovine viral diarrhoea virus infection. *The Veterinary Journal.* 220: 80–87. doi: 10.1016/j. tvjl.2017.01.005.
517. Riet-Correa, F., Moojen, V., Roehe, P.M., Weiblen, R. (1996). Viroses confundíveis com febre aftosa [Viral diseases to be differentiated from foot-and-mouth disease]. *Cienc Rural.* 26: 323–332. In Portuguese.
518. Rikula, U., Nuotio, L., Laamanen, U.I., Sihvonen, L. (2008). Transmission of bovine viral diarrhoea virus through the semen of acutely infected bulls under field conditions. *Veterinary Record.* 162: 79–82.
519. Richter, V., Lebl, K., Baumgartner, W., Obritzhauser, W., Kasbohrer, A., Pinior, B. (2017). A systematic worldwide review of the direct monetary losses in cattle due to bovine viral diarrhoea virus infection. *Veterinary Journal.* 220: 80–87. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.01.005.

520. Ridpath, J. (2010). The Contribution of Infections with Bovine Viral Diarrhea Viruses to Bovine Respiratory Disease. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*. 26: 335–348. doi: 10.1016/j.cvfa.2010.04.003.

521. Ridpath, J.F. (2005). Classification and molecular biology. In: Goyal, S.M. and Ridpath, J.F. (eds.), *Bovine viral diarrhea virus: diagnosis, management, and control*. (1st Edn.) Ames, Iowa, Blackwell Publishing. pp: 65–80.

522. Ridpath, J.F. (2010). Bovine viral diarrhea virus: global status. *Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice*. 26: 105–121. doi: 10.1016/j.cvfa.2009.10.007.

523. Rice, J.A., Carrasco-Medina, L., Hodgins, D.C., Shewen, P.E. (2008). Mannheimia haemolytica and bovine respiratory disease. *Anim. Health Res. Rev.* 8: 117–128. doi: 10.1017/S1466252307001375.

524. Ring, S.C., Graham, D.A., Sayers, R.G., Byrne, N., Kelleher, M.M., Doherty, M.L., Berry, D.P. (2018). Genetic variability in the humoral immune response to bovine herpesvirus-1 infection in dairy cattle and genetic correlations with performance traits. *J. Dairy Sci.* 101(7): 6190–6204. doi: 10.3168/jds.2018-14481.

525. Rivera-Rivas, J.J., Kisiela, D., Czuprynski, C.J. (2009). Bovine herpesvirus type 1 infection of bovine bronchial epithelial cells increases neutrophil adhesion and activation. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 131: 167–176. doi: 10.1016/j.vetimm.2009.04.002.

526. Roberts, R.M., Ezashi, T., Rosenfeld, C.S., Ealy, A.D., Kubisch, H.M. (2003). Evolution of the interferon tau genes and their promoters, and maternal-trophoblast interactions in control of their expression. *Reproduction Supplement*. 61: 239–251.

527. Robinson, R.S., Fray, M.D., Wathes, D.C., Lamming, G.E., Mann, G.E. (2006). In vivo expression of interferon tau mRNA by the embryonic trophoblast and uterine concentrations of interferon tau protein during early pregnancy in the cow. *Molecular Reproduction and Development*. 73: 470–474. doi: 10.1002/mrd.20431.

528. Robinson, A.J., Lyttle, D.J. (1992). Parapoxviruses: Their biology and potential as recombinant vaccines. In *Recombinant Poxviruses*; Binns, M.M., Smith, G.L., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, pp. 285–327.

529. Robinson, A.J., Mercer, A.A. (1995). Parapoxvirus of red deer: evidence for its inclusion as a new member in the genus parapoxvirus. *Virology*. 208: 812–815.

530. Robert, A., Beaudeau, F., Seegers, H., Joly, A., Philipot, J.M. (2004). Large scale assessment of the effect associated with bovine viral diarrhoea virus infection on fertility of dairy cows in 6149 dairy herds in Brittany (Western France). *Theriogenology*. 61: 117–127. doi: 10.1016/s0093-691x(03)00182-1.

531. Roels, S., Charlier, G., Letellier, C., Meyer, G., Schynts, F., Kerkhofs, P., Thiry, E., Vanopdenbosch, E. (2000). Natural case of bovine herpes-

virus 1 meningoencephalitis in an adult cow. *Vet. Rec.* 146: 586–588. doi: 10.1136/vr.146.20.586.

532. Rossmanith, W., Deinhofer, M., Janacek, R., Trampler, R., Wilhelm, E. (2010). Voluntary and compulsory eradication of bovine viral diarrhoea virus in Lower Austria. *Vet. Microbiol.* 142(1–2): 143–149. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.09.055.

533. Roizmann, B., Desrosiers, R.C., Fleckenstein, B., Lopez, C., Minson, A.C., Studdert, M.J. (1992). The family Herpesviridae: an update. The Herpesvirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch. Virol.* 123(3–4): 425–449. doi: 10.1007/BF01317276.

534. Rosenbusch, R.F., Reed, D.E. (1983). Reaction of convalescent bovine antisera with strain-specific antigens of parapoxviruses. *Am. J. Vet. Res.* 44: 875–878.

535. Rossmanith, W., Deinhofer, M. (1998). Untersuchungen über das Vorkommen von BVD-virusinfektionen in niedero sterreichischen Milchviehbetrieben (Survey of the incidence of bovine virus diarrhoea virus infections in lower Austrian dairy farms). *Dtsch Tierarztl Wschr.* 105: 346–349.

536. Rweyemamu, M.M., Johnson, R.H., Laurillard, R.E. (1969). Serological findings in bovine herpes mammillitis. *British Vet. J.* 125(7): 317–325. DOI: 10.1016/s0007-1935(17)48858-0.

537. Saeng-Chuto, K., Rodtian, P., Temeeyasen, G., Wegner, M., Nilbol, D. (2018). The first detection of Senecavirus A in pigs in Thailand, 2016. *Transbound Emerg. Dis.* 65(1): 285–288. doi: 10.1111/tbed.12654.

538. Sainsbury, A.W., Gurnell, J. (1995). An investigation into the health and welfare of red squirrels, *Sciurus vulgaris*, involved in reintroduction studies. *Vet. Rec.* 137: 367–370.

539. Saira, K., Jones, C. (2006). BHV-1 gene encoding infected cell protein (BICP0) inhibits antiviral signaling by inducing IRF3 degradation, in proceedings of the 31st International Herpesvirus Workshop, Seattle, abstract 8. 39.

540. Salib, F.A., Osman, A.H. (2011). Incidence of lumpy skin disease among Egyptian cattle in Giza Governorate, Egypt. *Vet World.* 4: 162–167.

541. Salazhov E.L., Shazhko J.A. (1987). Vesicular exanthema of pigs. Infectious diseases of animals. M.: Agopromizdat, pp. 9–10.

542. Sergeev V.A., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. (2007). Viruses and Viral Vaccines. M.: Bibliionika. 524 p.

543. Saliki, J.T., Dubovi, E.J. (2004). Laboratory diagnosis of bovine viral diarrhoea virus infections. *Vet. Clin. North Am.: Food Anim. Pract.* 20: 69–83. doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.005.

544. Samoilov, P.P., Aliverdiev, A.A. (1967). Contagious pustular stomatitis of sheep. Moscow: Rosselkhozizdat, 210 p.

545. Sandvik, T. (2005). Selection and use of laboratory diagnostic assays in BVD control programmes. *Preven. Vet. Med.* 72: 3–16. doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.08.015.

546. Singh, J., Murray, R.D., Mshelia, G., Woldehiwet, Z. (2008). The immune status of the bovine uterus during the peripartum period. *Veterinary Journal*. 175: 301–309. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.02.003.
547. Singh, K., Corner, S., Clark, S.G., Scherba, G., Fredrickson, R. (2012). Seneca Valley Virus and Vesicular Lesions in a Pig with Idiopathic Vesicular Disease. *J. Vet. Sci. Technol.* 3:6. doi.org/10.4172/2157-7579.1000123.
548. Seet, B.T., McCaughan, C.A., Handel, T.M., Mercer, A., Brunetti, C., McFadden, G., Fleming, S.B. (2003). Analysis of an orf virus chemokine-binding protein: Shifting ligand specificities among a family of poxvirus viroceptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100: 15137–15142.
549. Sentsui, H., Murakami, K., Inoshima, Y., Shibahara, T., Yokomizo, Y. (1999). Isolation of parapoxvirus from a cow treated with interferon- γ . *Vet. Microbiol.* 70: 143–152.
550. Sevik, M., Avci, O., Dogan, M., Ince, O.B. (2016). Serum Biochemistry of Lumpy Skin Disease Virus-Infected Cattle. Biomed Research International. 6257984.
551. Simmons, R.M., Satterfield, M.C., Welsh, T.H., Jr., Bazer, F.W., Spencer, T.E. (2010). HSD11B1, HSD11B2, PTGS2, and NR3C1 expression in the peri-implantation ovine uterus: effects of pregnancy, progesterone, and interferon tau. *Biology of Reproduction*. 82: 35–43. doi: 10.1095/biolreprod.109.079608.
552. Shazhko Zh.A. (1998). Substantiation of the methodological foundations of modern schemes for laboratory diagnostics of foot and mouth disease and other vesicular diseases (vesicular stomatitis, vesicular exanthema and porcine vesicular disease). Materials of scientific. conf.: Let's talk. aspects of animal pathology. Vladimir, pp. 23–31.
553. Shazhko Zh.A. (1999). The main stages of improving laboratory diagnosis of foot and mouth disease and other diseases with vesicular syndrome. Materials of scientific. conf.: Let's talk. aspects of animal pathology. Vladimir, pp. 22–28.
554. Sheldon, I.M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., Schuberth, H.J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol. Reprod.* 81(6): 1025–1032.
555. Schweizer, M., Matzener, P., Pfaffen, G., Stalder, H., Peterhans, E. (2006). "Self" and "Nonself" manipulation of interferon defense during persistent infection: bovine viral diarrhea virus resists alpha/beta interferon without blocking antiviral activity against unrelated viruses replicating in its host cells. *J. Virol.* 80: 6926–6935. doi: 10.1128/JVI.02443-05.
556. Schynts, F., McVoy, M.A., Meurens, F., Detry, B., Epstein, A.L., Thiry, E. (2003). The structures of bovine herpesvirus 1 virion and concatemeric DNA: implications for cleavage and packaging of herpesvirus genomes. *Virology*. 314: 326–335. doi: 10.1016/s0042-6822(03)00437-9.

557. Syring, C., Grest, P., Rütten, M., Bleul, U. (2010). Bovine herpes mammillitis in three dairy cows. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*. 38(5): 317–320.
558. Scott, F.M.M., Holliman, A. (1986). Outbreak of bovine herpes mammillitis in Cumbria. *Veterinary Record*. 118: 81–82.
559. Sharif, S., Nakatani, Y., Wise, L., Corbett, M., Real, N.C., Stuart, G.S., ... Fleming, S.B. (2016). A Broad-Spectrum Chemokine-Binding Protein of Bovine Papular Stomatitis Virus Inhibits Neutrophil and Monocyte Infiltration in Inflammatory and Wound Models of Mouse Skin. *PLoS One*. 11(12): e0168007. doi: 10.1371/journal.pone.0168007.
560. Scharnböck, B., Roch, F. F., Richter, V., Funke, C., Firth, C., Obritzhauser, W., ... Piniör, B. (2018). A meta-analysis of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) prevalences in the global cattle population. *Scientific Reports*. 8, 14420. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32831-2>.
561. Schaut, R.G., McGill, J.L., Neill, J.D., Ridpath, J.F., Sacco, R.E. (2015). Bovine viral diarrhoea virus type 2 in vivo infection modulates TLR4 responsiveness in differentiated myeloid cells which is associated with decreased MyD88 expression. *Virus Research*. 208: 44–55. doi: 10.1016/j.virusres.2015.05.017.
562. Sheldon, I.M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., Schuberth, H.J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of Reproduction*. 81: 1025–1032. doi: 10.1095/biolreprod.109.077370.
563. Shewen, P.E., Hodkins, D.C. (ed.) (2004). Pneumonic Pasteurellosis of Cattle. Cape Town: Oxford University Press.
564. Schlafer, D.H., Gillespie, J.H., Foote, R.H., Quick, S., Pennow, N.N., Dougherty, E.P., ... Hall, C.E. (1990). Experimental transmission of bovine viral diseases by insemination with contaminated semen or during embryo transfer. *Deutsche Tierärztl. Wochenschr.* 97: 68–72.
565. Schroeder, R.J., Moys, M.D. (1954). An acute respiratory infection of dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 125: 471–472.
566. Schirmmeier, H., Strebellow, G., Depner, K., Hoffmann, B., Beer, M. (2004). Genetic and antigenic characterization of an atypical *Pestivirus* isolate a putative member of a novel *Pestivirus* species. *J. Gen. Virol.* 85: 3647–3652. doi: 10.1099/vir.0.80238-0.
567. Schynts, F., Meurens, F., Detry, B., Vanderplasschen, A., Thiry, E. (2003). Rise and survival of bovine herpesvirus 1 recombinants after primary infection and reactivation from latency. *J. Virol.* 77: 12535–12542. doi: 10.1128/jvi.77.23.12535-12542.2003.
568. Scott, F.M., Holliman, A. (1986). Outbreak of bovine herpes mammillitis in Cumbria. *Vet Rec.* 118(3):81–82.
569. Scott, F.M., Holliman, A. (1984). Serum antibodies to bovine mammillitis virus in pregnant heifers. *Vet. Rec.* 114(1): 19.

570. Simon, A.J. (2004). A practical approach to the control and eradication of IBR using marker vaccines. *Cattle Pract.* 12: 305–311.
571. Smirnova, N.P., Bielefeldt-Ohmann, H., Van Campen, H., Austin, K.J., Han, H., Montgomery, D.L., ... Hansen T.R. (2008). Acute noncytopathic bovine viral diarrhoea virus infection induces pronounced type I interferon response in pregnant cows and fetuses. *Virus Res.* 132: 49–58. doi: 10.1016/j.virusres.2007.10.011.
572. Smith, R.L., Sanderson, M.W., Walz, P.H., Givens, M.D. (2008). Sensitivity of polymerase chain reaction for detection of bovine viral diarrhoea virus in pooled serum samples and use of pooled polymerase chain reaction to determine prevalence of bovine viral diarrhoea virus in auction market cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20: 75–78. doi: 10.1177/104063870802000115.
573. Smith, R.L., Sanderson, M.W., Jones, R., N'Guessan, Y., Renter, D., Larson, R., White, B.J. (2014). Economic risk analysis model for bovine viral diarrhoea virus biosecurity in cow-calf herds. *Prev. Vet. Med.* 113: 492–503. doi: 10.1016/j.prevetmed.2013.11.013.
574. Smith, M., Sherman, D. (1994). Goat medicine. Pennsylvania: Lea and Febiger. Contagious ecthyma. p. 22–23.
575. Smith, G.A., Young, P.L., Reed, K.C. (1995). Emergence of a new bovine herpesvirus 1 strain in Australian feedlots. *Arch. Virol.* 140: 599–603. doi: 10.1007/BF01718435.
576. Smith, A.W., Berry, E.S., Skilling, D.E., Barlough, J.E., Poet, S.E., Berke, T., Mead, J., Matson, D.O. (1998). In vitro isolation and characterization of a calicivirus causing a vesicular disease of the hands and feet. *Clin. Infect. Dis.* 26(2): 434–439. doi: 10.1086/516311.
577. Smith, A.W., Skilling, D.E., Cherry, N., Mead, J.H., Matson, D.O. (1998). Calicivirus emergence from ocean reservoirs: zoonotic and interspecies movements. *Emerg. Infect. Dis.* 4(1): 13–20.
578. Songer, J.G., Pos, K.W. (ed.) (2005). The Genera Mannheimia and Pasteurella. St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
579. Sprecher, D.J., Baker, J.C., Holland, R.E., Yamini, B. (1991). An outbreak of fetal and neonatal losses associated with the diagnosis of bovine viral diarrhoea virus. *Theriogenology.* 36: 597–606. doi: 10.1016/0093-691x(91)90397-v.
580. Sprygin, A., Artyuchova, E., Babin, Yu., Prutnikov, P., Kostrova, E., Byadovskaya, O., Kononov, A. (2018). Epidemiological characterization of lumpy skin disease outbreaks in Russia in 2016. *Transbound. Emerg. Dis.* 65 (6): 1514–1521. <https://doi.org/10.1111/tbed.12889>.
581. Sprygin, A., Pestova, Ya., Prutnikov, P., Kononov, A. (2018). Detection of vaccine lumpy skin disease virus in cattle and *Musca domestica* L. flies in an outbreak of lumpy skin disease in Russia in 2017. *Transbound. Emerg. Dis.* 65 (5): 1137–1144. <https://doi.org/10.1111/tbed.12897>.
582. Sprygin, A., Babin, Y., Pestova, Y., Kononova, S., Wallace, D.B., Van Schalkwyk, A., ... Kononov, A. (2018). Analysis and insights into

recombination signals in lumpy skin disease virus recovered in the field. *PLoS One*. 13 (12): e0207480. doi: 10.1371/journal.pone.0207480.

583. Spurzem, J.R., Raz, M., Ito, H., Kelling, C.L., Stine L.C., Romberger D.J., Rennard, S.I. (1995). Bovine herpesvirus-1 infection reduces bronchial epithelial cell migration to extracellular matrix proteins. *Am. J. Physiol.* 268: 214–220. doi: 10.1152/ajplung.1995.268.2.L214.

584. Spyrou V., Valiakos G. (2015). Orf virus infection in sheep or goats. *Veterinary Microbiology*. VETMIC, 7065: 5. doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.08.010.

585. Sordillo, L.M., Weaver, K.S., DeRosa, D. (1997). Immunobiology of the mammary gland. *J. Dairy Sci.* 80: 1851–1865.

586. Ssentongo, Y.K., Johnson, R.H., Smith, J.R. (1980). Association of bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus with ovaritis in cattle. *Australian Veterinary Journal*. 56: 272–273.

587. Stetson, D.B., Medzhitov, R. (2006). Type I Interferons in Host Defense. *Immunity*. 25: 373–381. doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.007.

588. Stetsenko, V.I., Kucheriavenko, R.O., Kucheriavenko, V.V., Tryzna, L.P., Stetsenko, O.V., Konovalov, V.N., Kucheriavenko, L.I. (2012). Vyrazkovyi mamilit koriv – transmisivna herpesvirusna infektsiia. *Veterynarna medytsyna, NNTs IEKVM*. 96: 128–129.

589. Stetsenko V.I., Babkin M.V., Dotsenko N.I. (2003). Vyrazkovyi mamilit koriv. *Zbirnyk naukovykh prats Luhanskoho NAU, Luhansk*, 31/43: 517–519.

590. St George, T.D., Uren, M.F., Melville, L.F. (1980). A generalized infection of cattle with bovine herpesvirus 2. *Aust. Vet. J.* 56(1): 47–48.

591. Stokstad, M., Niskanen, R., Lindberg, A., Thoren, P., Belak, S., Alenius, S., Loken, T. (2003). Experimental infection of cows with bovine viral diarrhoea virus in early pregnancy – findings in serum and foetal fluids. *J. Vet. Med.* 50: 424–429. doi: 10.1046/j.0931-1793.2003.00699.x.

592. Straub, O.C. (1990). Infectious bovine rhinotracheitis virus. In: Dinter Z., Morin B., editors. *Virus Infections of Ruminants*. Amsterdam: Elsevier. p. 71–109. doi: 10.1016/B978-0-444-87312-5.50020-5.

593. Stringfellow, D.A., Riddell, K.P., Givens, M.D., Galik, P.K., Sullivan, E., Dykstra, C.C., Robl, J., Kasinathan, P. (2005). Bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in cell lines used for somatic cell cloning. *Theriogenology*. 63: 1004–1013. doi: 10.1016/j.theriogenology.2004.05.021.

594. Schweizer, M., Peterhans, E. (2001). Noncytopathic bovine viral diarrhoea virus inhibits double-stranded RNA-induced apoptosis and interferon synthesis. *Journal of Virology*. 75: 4692–4698. doi: 10.1128/JVI.75.10.

595. Solis-Calderon, J.J., Segura-Correa, V.M., Segura-Correa, J.C., Alvarado-Islas, A. (2003). Seroprevalence of and risk factors for infectious bovine rhinotracheitis in beef cattle herds of Yucatan, Mexico. *Prev. Vet. Med.* 57: 199–208. doi: 10.1016/s0167-5877(02)00230-1.

596. Sun, D., Vannucci, F., Knutson, T.P., Corzo, C., Marthaler, D.G. (2017). Emergence and whole-genome sequence of Senecavirus A in Colombia. *Transbound Emerg. Dis.* 64(5): 1346–1349. doi: 10.1111/tbed.12669.
597. Swangchan-Uthai, T., Lavender, C.R., Cheng, Z., Fouladi-Nashta, A.A., Wathes, D.C. (2012). Time course of defense mechanisms in bovine endometrium in response to lipopolysaccharide. *Biology of Reproduction.* 87 (135): 1–13. doi: 10.1095/biolreprod.112.102376.
598. Syed, A.M., Halmandge, S.C., Kasaraliker, V.R., Udupa, G.K. (2009). A Successful Treatment of Bovine Ulcerative Mammilitis. *Veterinary World.* 2(1): 33.
599. Taghipour Bazargani, T., Khodakaram-Tafti, A., Mousakhani, F., Nekouie Jahromi, O.A. (2011). Occurrence of congenital tremor in Holstein calves due to infection with BVDV in two industrial dairies from Tehran and Kerman Provinces (case report). *Sci. Res. Iranian Vet. J.* 7: 92–96.
600. Tajima, M., Ohsaki, T., Okazawa, M., Yasutomi, I. (2008). Availability of oral swab sample for the detection of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) gene from the cattle persistently infected with BVDV. *Jpn. J. Vet. Res.* 56: 3–8.
601. Talafha, A.Q., Hirche, S.M., Ababneh, M.M., Al-Majali, A.M., Ababneh, M.M. (2009). Prevalence and risk factors associated with bovine viral diarrhoea virus infection in dairy herds in Jordan. *Trop. Anim. Health Prod.*, 41: 499–506. doi: 10.1007/s11250-008-9214-6.
602. Tautz, N., Thiel, H.J. (2003). Cytopathogenicity of Pestiviruses: cleavage of bovine viral diarrhoea virus NS2-3 has to occur at a defined position to allow viral replication. *Arch. Virol.* 148: 1405–1412. doi: 10.1007/s00705-003-0106-9.
603. Tempesta, M., Buonavoglia, D., Sagazio, P., Pratelli, A., Buonavoglia, C. (1998). Natural reactivation of caprine herpesvirus 1 in latently infected goats. *Vet. Rec.* 143(7): 200.
604. Tempesta, M., Camero, M., Greco, G., Pratelli, A., Martella, V., Buonavoglia, C. (2001). A classical inactivated vaccine induces protection against caprine herpesvirus 1 infection in goats. *Vaccine.* 19(28–29): 3860–3864.
605. Terpstra, C., Dekker, A., Reek, F.H., Chenard, G. (1995). Vesiculaire varkensziekte: bedreiging of uitdaging voor de Nederlandse varkenshouderij? *Tijdschr Diergeneeskd.* 120: 267–270.
606. Terpstra C. (1992). Vesicular swine disease in The Netherlands. *Tijdschr Diergeneeskd.* 117(21): 623–626.
607. Terpstra, C., Wensvoort, G. (1988). Natural infections of pigs with bovine viral diarrhoea virus associated with signs resembling swine fever. *Res. Vet. Sci.* 45: 137–142.
608. Thiry, J., Keuser, V., Muylken, B., Meurens, F., Gogev, S. Vanderplasschen, A., Thiry, E. (2006). Ruminant alphaherpesviruses related to bovine herpesvirus 1. *Vet. Res.* 37:169–190. doi: 10.1051/vetres:2005052.

609. Thomas, A.D., Mare, C.V.E. (1945). Knopvelsiekte. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 16: 36–43.
610. Thurmond, M.C. (2005). Virus transmission. In: Goyal S.M. and Ridpath J.F. (eds). *Bovine viral diarrhoea virus: diagnosis, management, and control*. Ames, Iowa: Blackwell Publishing, pp. 91–104.
611. Tikoo, S.K., Campos, M., Babiuk, L.A. (1995). Bovine herpesvirus 1 (BHV-1): biology, pathogenesis, and control. *Adv. Virus Res.* 45:191–223. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60061-5.
612. Tizard, I.R. (2009). Immunity in the Fetus and Newborn In: Veterinary Immunology, 8th edition. *Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA*, pp. 223–238.
613. Torres, F.D., Almeida, S.R., Silva, M.S., Weiblen, R., Flores, E.F. (2009). Distribution of Latent Bovine Herpesvirus 2 DNA in Tissues of Experimentally Infected Sheep. *Res. Vet. Sci.* 87(1): 161–166. doi: 10.1016/j.rvsc.2008.12.003.
614. Toussaint, J.F., Letellier, C., Paquet, D., Dispas, M., Kerkhofs, P. (2005). Prime-boost strategies combining DNA and inactivated vaccines confer high immunity and protection in cattle against bovine herpesvirus-1. *Vaccine*. 23: 5073–5081. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.06.006.
615. Tryland, M., Klein, J., Berger, T., Josefsen, T.D., das Neves, C.G., Oksanen, A., Åsbakk, K. (2013). Experimental parapoxvirus infection (contagious ecthyma) in semi-domesticated reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). *Vet. Microbiol.* 162(2–4): 499–506.
616. Tsuboi, T., Osawa, T., Hirata, T.I., Kawashima, K., Kimura, K., Haritani, M. (2013). Experimental infection of pregnant cows with noncytopathogenic bovine viral diarrhoea virus between days 26 and 50 postbreeding. *Research in Veterinary Science.* 94: 803–805. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.11.008.
617. Tulman, E.R., Afonso, C.L., Lu, Z., Zsak, L., Sur, J.H., Sandybaev, N.T., ... Rock, D.L. (2002). The genomes of sheeppox and goatpox viruses. *J. Virol.* 76(12): 6054–6061. doi: 10.1128/jvi.76.12.6054-6061.2002.
618. Tuppurainen, E.S.M., Stoltz, W.H., Troskie, M., Wallace, D.B., Oura, C.A.L., Mellor, P.S., Coetzer, J.A.W., Venter, E.H. (2011). A potential role for ixodid (hard) tick vectors in the transmission of lumpy skin disease virus in cattle. *Transbound Emerg. Dis.* 58: 93–104. doi: 10.1111/j.1865-1682.2010.01184.x.
619. Tuppurainen, E.S.M., Venter, E.H., Coetzer, J.A.W. (2005). The detection of lumpy skin disease virus in samples of experimentally infected cattle using different diagnostic techniques. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 72:153–164.
620. Tuppurainen, E.S., Oura, C.A. (2012). Review: lumpy skin disease: an emerging threat to Europe, the Middle East and Asia. *Transbound Emerg. Dis.* 59: 40–48.
621. Turan, E., Yesilova, Y., Ucmak, D. (2013). A case of Orf (ecthymacontagiosum) with multiple lesions. *JPMA J. Pakistan Med. Assoc.* 63: 786–787.

622. Turner, A.J., Kovedys, L., Morgan, I.R., (1976). Isolation and characterization of bovine herpesvirus mammillitis virus and its pathogenicity for cattle. *Aust. Vet. J.* 52: 166–169.
623. Turner, A.J., Kovedys, L., Cianter, M.S., Nicholls, W.A., Chatham, R.O. (1974). Isolation of bovine herpes mammillitis virus from dairy cattle in Victoria. *Aust. Vet. J.* 50: 578–579.
624. Turvey, S.E., Broide, D.H. (2010). Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 125: 24–32. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.016.
625. Ulbrich, S.E., Schulke, K., Groebner, A.E., Reichenbach, H.D., Angioni, C., Geisslinger, G., Meyer, H.H. (2009). Quantitative characterization of prostaglandins in the uterus of early pregnant cattle. *Reproduction*. 138: 371–382. doi: 10.1530/REP-09-0081.
626. United States Department of Agriculture (2010). Beef 2007–08, Prevalence and control of bovine viral diarrhoea virus on U.S. cow-calf operations. USDA: APHIS:VS, CEAH. 563: 1–63.
627. Uzal, F.A., Plattner, B.L., Hostetter, J.M. (2016). Alimentary system in pathology of domestic animals. In: Maxie, M.G. (ed.). *Jubb, Kennedy and Palmers pathology of domestic animals*. (6th Edn.), Vol. 2, St. Louis, Missouri, Academic Press Inc., pp: 122–130.
628. Valle P.S., Wayne Martin S., Skjerve E. (1999). A hierarchical trend model for bovine virus diarrhoea virus (BVDV) seroconversion in Norwegian dairy herds from 1993 through 1997. *Prev. Vet. Med.* 19/47(1–2): 39–52. doi: 10.1016/s0167-5877(00)00165-3.
629. Van Bonn, W., Jensen, E.D., House, C., House, J.A., Burrage, T., Gregg, D.A. (2000). Epizootic vesicular disease in captive California sea lions. *J. Wildl. Dis.* 36(3): 500–507.
630. Van Campen, H. (2010). Epidemiology and control of BVD in the U.S. *Vet. Microbiol.* 14: 94–98. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.09.049.
631. VanDevanter, D.R., Warrener, P., Bennett, L., Schultz, E.R., Coulter, S., Garber, R.L., Rose, T.M. (1996). Detection and analysis of diverse herpesviral species by consensus primer PCR. *J. Clin. Microbiol.* 34(7): 1666–1671.
632. Van Drunen Littel-van den Hurk, S. (2006). Rationale and perspectives on the success of vaccination against bovine herpesvirus-1. *Vet. Microbiol.* 113: 275–282. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.11.002.
633. Van Drunen Littel-van den Hurk, S., Tikoo, S.K., Liang, X., Babiuk, L.A. (1993). Bovine herpesvirus-1 vaccines, *Immunol. Cell. Biol.* 71: 405–420. doi: 10.1038/icb.1993.47.
634. Van Drunen Littel-van den Hurk, S., Van Donkersgoed, J., Kowalski, J., van den Hurk, J.V., Harland, R., Babiuk, L.A., Zamb, T.J. (1994). A subunit gIV vaccine, produced by transfected mammalian cells in culture, induces mucosal immunity against bovine herpesvirus-1 in cattle. *Vaccine*. 12: 1295–1302. doi: 10.1016/s0264-410x(94)80055-5.

635. Van Drunen Littel-van den Hurk, S. (2006). Rationale and perspectives on the success of vaccination against bovine herpesvirus-1. *Vet. Microbiol.* 113: 275–282. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.11.002.

636. van Engelenburg, F.A.C., van Schie, F.W., Rijsewijk, F.A.M., van Oirschot, J.T. (1995). Excretion of bovine herpesvirus 1 in semen is detected much longer by PCR than by virus isolation. *J. Clin. Microbiol.* 33: 308–312. doi: 10.1128/JCM.33.2.308-312.1995.

637. Van Engelenburg, F.A., Kaashoek, M.J., van Oirschot, J.T., Rijsewijk, F.A. (1995). A glycoprotein E deletion mutant of bovine herpesvirus 1 infects the same limited number of tissues in calves as wild-type virus, but for a shorter period. *J. Gen. Virol.* 76: 2387–2392. doi: 10.1099/0022-1317-76-9-2387.

638. Vangrysperre, W., De Clercq, K. (1996). Rapid and sensitive polymerase chain reaction based on detection and typing of foot-and-mouth disease virus in clinical samples and cell culture isolates, combined with a simultaneous differentiation with other genomically and/or symptomatically related viruses. *Arch. Virol.* 141: 331–344.

639. Van Schaik, G., Shoukri, M., Martin, S.W., Schukken, Y.H., Nielen, M., Hage, J.J. Dijkhuizen A.A. (1999). Modeling the effect of an outbreak of bovine herpesvirus type 1 on herd-level milk production of Dutch dairy farms. *J. Dairy Sci.* 82:944–952. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75313-0.

640. Van Schaik, G. (2001). Risk and economics of disease introduction to dairy farms, *Tijdschr. Diergeneeskd.* 126: 414–418.

641. Van Schaik, G., Schukken, Y.H., Nielen, M., Dijkhuizen, A.A., Benedictus, G. (2001). Risk factors for introduction of BHV 1 into BHV 1-free Dutch dairy farms: a case-control study. *Vet. Q.* 23: 71–76. doi: 10.1080/01652176.2001.9695085.

642. Van Schaik, G., Schukken, Y.H., Nielen, M., Dijkhuizen A.A., Barkema H.W., Benedictus G. (2002). Probability of and risk factors for introduction of infectious diseases into Dutch SPF dairy farms: a cohort study. *Prev. Vet. Med.* 54: 279–289. doi: 10.1016/s0167-5877(02)00004-1.

643. Vannucci, F.A., Linhares, D.C., Barcellos, D.E., Lam, H.C., Collins, J., Marthaler, D. (2015). Identification and Complete Genome of Seneca Valley Virus in Vesicular Fluid and Sera of Pigs Affected with Idiopathic Vesicular Disease, Brazil. *Transbound. Emerg. Dis.* 62(6): 589–593. doi: 10.1111/tbed.12410.

644. Van Oirschot, J.T., Kaashoek, M.J., MarisVeldhuis, M.A., Weerdmeester, K., Rijsewijk, F.A.M. (1997). An enzyme-linked immunosorbent assay to detect antibodies against glycoprotein gE of bovine herpesvirus 1 allows differentiation between infected and vaccinated cattle. *J. Virol. Methods.* 67: 23–34. doi: 10.1016/s0166-0934(97)00073-6.

645. van Rooyen, P.J., Munz, E.K., Weiss, K.E. (1969). The optimal conditions for the multiplication of Neethling-type lumpy skin disease virus in embryonated eggs. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research.* 36: 165–174.

646. Van Reeth, K., Adair, B. (1997). Macrophages and respiratory viruses. *Pathologie Biologie*. 45: 184–192.
647. Velasova, M., Damaso, A., Prakashbabu, B.C., Gibbons, J., Wheelhouse, N., Longbottom, D., ... Guitian, J. (2017). Herd-level prevalence of selected endemic infectious diseases of dairy cows in Great Britain. *J. Dairy Sci.* 100(11): 9215–9233. doi: 10.3168/jds.2016-11863.
648. Venkataraman, S., Reddy, S.P., Loo, J., Idamakanti, N., Hallenbeck, P.L., Reddy, V.S. (2008). Structure of Seneca Valley Virus-001: an oncolytic picornavirus representing a new genus. *Structure*.16(10): 1555–1561. doi: 10.1016/j.str.2008.07.013.
649. Vikoren, T., Lillehaug, A., Akerstedt, J., Bretten, T., Haugum, M., Tryland, M. (2008). A severe outbreak of contagious ecthyma (orf) in a free-ranging musk ox (*Ovibos moschatus*) population in Norway. *Vet. Microbiol.* 127(1–2): 10–20.
650. Vilcek, S., Paton, D.J., Rowe, L.W., Anderson, E.C. (2001). Typing of Pestiviruses from eland in Zimbabwe. *J. Wildl. Dis.* 36: 165–168. doi: 10.7589/0090-3558-36.1.165.
651. Vilcek, S., Nettleton, P.F. (2006). Pestiviruses in wild animals. *Vet. Microbiol.* 116: 1–12. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.06.003.
652. Virakul, P., Fahning, M.L., Joo, H.S., Zemjanis, R. (1988). Fertility of cows challenged with a cytopathic strain of Bovine Viral Diarrhea virus during an outbreak of spontaneous infection with a noncytopathic strain. *Theriogenology*. 29: 441–449. doi: 10.1016/0093-691x(88)90246-4.
653. Voges, H., Horner, G.W., Rowe, S., Wellenberg, G.J. (1998). Persistent bovine *Pestivirus* infection localized in the testes of an immunocompetent, non-viraemic bull. *Vet. Microbiol.* 61: 165–175. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00177-1.
654. Vonk Noordegraaf, A., Labrovic, A., Frankena, K., Pfeiffer, D.U., Nielen, M. (2004). Simulated hazards of loosing infection-free status in a Dutch BHV1 model. *Prev. Vet. Med.* 62: 51–58. doi: 10.1016/j.prevetmed.2003.09.001.
655. Waage, S., Krogsrud, J., Nyberg, O., Sandvik, T. (1997). Results achieved by a national programme for the eradication of bovine virus diarrhoea. In: Edwards S., Paton D.J., Wensvoort G., ed. Proceedings of the Third ESVV Symposium on Pestivirus Infections, 19–20 September 1996. Lelystad, The Netherlands: Central Veterinary Laboratory. 170–172.
656. Wainwrigth, S., El Idrissi, A., Mattioli, R. (2013). Emergence of lumpy skin disease in the Eastern Mediterranean Basin countries. *EMPRES Watch*. © FAO 2013. Available at: <http://www.fao.org/ag/empres.html>.
657. Walker, C.G., Meier, S., Littlejohn, M.D., Lehnert, K., Roche, J.R., Mitchell, M.D. (2010). Modulation of the maternal immune system by the pre-implantation embryo. *BMC Genomics*. 11: 474. doi: 10.1186/1471-2164-11-474.
658. Walz, P.H., Bell, T.G., Wells, J.L., Grooms, D.L., Kaiser, L., Maes, R.K., Baker, J.C. (2001). Relationship between degree of viremia and disease

manifestation in calves with experimentally induced bovine viral diarrhoea virus infection. *American Journal of Veterinary Research*. 62: 1095–1103. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.1095.

659. Walz, P.H., Grooms, D.L., Passler, T., Ridpath, J.F., Tremblay, R., Step, D.L., Callan, R.J., Givens, M.D. (2010). Control of bovine viral diarrhoea virus in ruminants. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24: 476–486. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0502.x.

660. Wang, L., Prarat, M., Hayes, J., Zhang, Y. (2016). Detection and Genomic Characterization of Senecavirus A, Ohio, USA, 2015. *Emerg. Infect. Dis.* 22(7):1321–1323. doi: 10.3201/eid2207.151897.

661. Wang, Z., Zhang, X., Yan, R., Yang, P., Wu, Y., Yang, D., Bian, C., Zhao, J. (2018). Emergence of a novel recombinant Seneca Valley virus in Central China, 2018. *Emerging Microbes & Infections*. 7(1): 1–3. doi: 10.1038/s41426-018-0183-1.

662. Watanabe T.T.N., Moeller R.B.Jr, Crossley, B.M., Blanchard P.C. (2017). Outbreaks of bovine herpesvirus 2 infections in calves causing ear and facial skin lesions. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 29(5): 686–690. doi: 10.1177/1040638717704480.

663. Wathes, D.C., Oguejiofor, C.F., Thomas, C., Cheng, Z. (2020). Importance of Viral Disease in Dairy Cow Fertility. *Engineering (Beijing)*. 6(1): 26–33. doi: 10.1016/j.eng.2019.07.020.

664. Warren, L.M., Babiuk, L.A., Campos, M. (1996). Effects of BHV-1 on PMN adhesion to bovine lung endothelial cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 55: 73–82. doi: 10.1016/s0165-2427(96)05630-9.

665. Watson, P., (2004). Differential diagnosis of oral lesions and FMD in sheep. *In Pract.* 26: 182–191.

666. Weiss, K.E. (1968). Lumpy skin disease virus. *Virol Monogr.* 3: 111–131.

667. Weiss, W.E. (1968). Lumpy skin disease. In emerging diseases of animals. *FAO Agric Stud Bull.* 61: 179–201.

668. Westbury, H.A. (1981). Infection of sheep and goats with bovid herpesvirus 2. *Res. Vet. Sci.* 31: 353–357.

669. Weldegebriel, H.T., Gunn, G.J., Stott, A.W. (2009). Evaluation of producer and consumer benefits resulting from eradication of bovine viral diarrhoea (BVD) in Scotland, United Kingdom. *Preventive Veterinary Medicine*. 88: 49–56. doi: 10.1016/j.prevetmed.2008.07.001.

670. Wellenberg, G.J., Van der Poel, W.H.M., Van Oirschot, J.T. (2002). Viral infections and bovine mastitis: a review. *Vet. Microbiol.* 88: 27–45.

671. Welsh, M.D., Adair, B.M., Foster, J.C. (1995). Effect of BVD virus infection on alveolar macrophage functions. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 46: 195–210. doi: 10.1016/0165-2427(94)05366-z.

672. Wernike, K., Schirrmeier, H., Strebelow, H.-G., Beer M. (2017). Eradication of bovine viral diarrhoea virus in Germany-Diversity of subtypes

and detection of live-vaccine viruses. *Vet. Microbiol.* 208: 25–29. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.07.009.

673. Westphal, D., Ledgerwood, E.C., Hibma, M.H., Fleming, S.B., Whelan, E.M., Mercer, A.A. (2007). A novel Bcl-2-like inhibitor of apoptosis is encoded by the parapoxvirus ORF virus. *J. Virol.* 81: 7178–7188.

674. Whetstone, C.A., Miller, J.M. (1989). Two different strains of an alphaherpesvirus can establish latency in the same tissue of the host animal: evidence from bovine herpesvirus 1. *Arch. Virol.* 107: 27–34. doi: 10.1007/BF01313875.

675. Wilhelmssen, C.L., Bolin, S.R., Ridpath, J.F., Cheville, N.F., Kluge, J.P. (1991). Lesions and localization of viral antigen in tissues of cattle with experimentally induced or naturally acquired mucosal disease, or with naturally acquired chronic bovine viral diarrhea. *Am. J. Vet. Res.* 52: 269–275.

676. Williams, E.J., Fischer, D.P., Pfeiffer, D.U., England, G.C., Noakes, D.E., Dobson, H., Sheldon, I.M. (2005). Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology.* 63: 102–117. doi: 10.1016/j.theriogenology.2004.03.017.

677. Wilson, D.J., Scott, P.R., Sargison, N.D., Bell, G., Rhind, S.M. (2002). Effective treatment of severe facial dermatitis in lambs. *Vet. Rec.* 150: 45–46.

678. Winkler, M.T., Doster, A., Jones, C. (1999). Bovine herpesvirus 1 can infect CD4(+) T lymphocytes and induce programmed cell death during acute infection of cattle. *J. Virol.* 73: 8657–8668. doi: 10.1128/JVI.73.10.8657-8668.1999.

679. Winkler, M.T., Doster, A., Jones, C. (2000). Persistence and reactivation of bovine herpesvirus 1 in the tonsils of latently infected calves. *J. Virol.* 74: 5337–5346. doi: 10.1128/jvi.74.11.5337-5346.2000.

680. Wittek, R., Kuenzle, C.C., Wyler, R. (1979). High G+C content in paramyxovirus DNA. *J. Gen. Virol.* 43: 231–234.

681. Wittum, T.E., Grotelueschen, D.M., Brock, K.V. (2001). Persistent bovine viral diarrhoea virus infection in U.S. beef herds. *Prev. Vet. Med.* 49: 83–94. doi: 10.1016/s0167-5877(01)00181-7.

682. Wray, C., Roeder, P.L. (1987). Effect of bovine virus diarrhoea-mucosal disease virus infection on salmonella infection in calves. *Research in Veterinary Science.* 42: 213–218.

683. Wuyckhuise, L., Van Bosch, J., Franken, P., Hage, J., Verhoeff, J., Zimmer, G. (1994). The prevalence of infectious bovine rhinotracheitis (IBR) in the Netherlands. Paper presented at: 18th World Buiatrics Congress, Bologna. (1994).

684. Wu, R., Van der Hoek, K.H., Ryan, N.K., Norman, R.J., Robker, R.L. (2004). Macrophage contributions to ovarian function. *Human Reproduction Update.* 10: 119–133. doi: 10.1093/humupd/dmh011.

685. Wu, Q., Zhao, X., Chen, Y., He, X., Zhang, G., Ma, J. (2016). Complete Genome Sequence of Seneca Valley Virus CH-01-2015 Identified in China. *Genome Announc.* 4(1). pii: e01509-15. doi: 10.1128/genomeA.01509-15.
686. Wu, Q., Zhao, X., Bai, Y., Sun, B., Xie, Q., Ma, J. (2017). The First Identification and Complete Genome of Senecavirus A Affecting Pig with Idiopathic Vesicular Disease in China. *Transbound Emerg Dis.* 64(5): 1633–1640. doi: 10.1111/tbed.12557.
687. Wyler, R., Engels, M., Schwyzer, M. (1989). Infectious bovine rhinotracheitis/vulvovaginitis (BHV-1). Herpesvirus diseases of cattle, horses, and pigs (Kluwer W.G. (ed.). *Academic Publ., Boston, Mass.* 1–72.
688. Yaegashi, G., Fukunari, K., Oyama, T., Murakami, R. K., Inoshima, Y. (2016). Detection and quantification of parapoxvirus DNA by use of a quantitative real-time polymerase chain reaction assay in calves without clinical signs of parapoxvirus infection. *Am. J. Vet. Res.* 77: 383–387.
689. Yang, F., Zhu, Z., Cao, W., Liu, H., Zhang, K., Tian, H., Liu, X., Zheng, H. (2018). Immunogenicity and protective efficacy of an inactivated cell culture-derived Seneca Valley virus vaccine in pigs. *Vaccine.* 36(6): 841–846. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.055.
690. Yang, M., van Bruggen, R., Xu, W. (2012). Generation and diagnostic application of monoclonal antibodies against Seneca Valley virus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 24(1): 42–50. doi: 10.1177/1040638711426323.
691. Yeruham, I., Nir, O., Braverman, Y., Davidson, M., Grinstein, H., Haymovitch, M., Zamir, O. (1995). Spread of lumpy skin disease in Israeli dairy herds. *Vet. Rec.* 137(4): 91–93.
692. Yarnall, M.J., Thrusfield, M.V. (2017). Engaging veterinarians and farmers in eradicating bovine viral diarrhoea: a systematic review of economic impact. *Vet. Rec.* 181(13):347. doi: 10.1136/vr.104370.
693. Yates, W.D., Babiuk, L.A., Jericho, K.W. (1983). Viral-bacterial pneumonia in calves (1983) duration of the interaction between bovine herpesvirus 1 and pasteurella haemolytica. *Can. J. Comp. Med.* 47: 257–264.
694. Yates, W.D.G. (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia, and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Can J. Comp. Med.* 46: 225–263.
695. Yeşilbağ, K., Alpay, G., Becher, P. (2017). Variability and Global Distribution of Subgenotypes of Bovine Viral Diarrhea Virus. *Viruses.* 9(6): 128. doi: 10.3390/v9060128.
696. Yirrell, D.L., Vestey, J.P., Norval, M. (1994). Immune responses of patients to orf virus infection. *British J. Dermatology.* 130: 438–443.
697. Young, E., Basson, P.A., Weiss, K.E. (1970). Experimental infection of game animals with lumpy skin disease virus prototype strain Neethling. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 37: 79–87.
698. Young, N.J., Thomas, C.J., Collins, M.E., Brownlie, J. (2006). Real-time RT-PCR detection of bovine viral diarrhoea virus in whole blood using an

external RNA reference. *J. Virol. Methods.* 138: 218–222. doi: 10.1016/j.jviromet.2006.08.008.

699. Zakhartchouk, A.N., Pyne, C., Mutwiri, G.K., Papp, Z., Baca-Estrada, M.E., Griebel, P., Babiuk, L.A., Tikoo, K. (1999). Mucosal immunization of calves with recombinant bovine adenovirus-3: induction of protective immunity to bovine herpesvirus-1. *J. Gen. Virol.* 80: 1263–1269. doi: 10.1099/0022-1317-80-5-1263.

700. Zecchinon, L., Frett, T., Desmecht, D. (2005). How manheimia haemolytica defeats host defense through a kiss of death mechanism. *Vet. Res.* 36: 133–156. doi: 10.1051/vetres:2004065.

701. Zheng, M., Liu, Q., Jin, N., Guo, J., Huang, X., Li, H., Zhu, W., Xiong, Y. (2007). A duplex PCR assay for simultaneous detection and differentiation of Capripoxvirus and Orf virus. *Mol. Cell. Probes.* 21(4): 276–281. doi: 10.1016/j.mcp.2007.01.005.

702. Zhou, Y., Ren, Y., Cong, Y., Mu, Y., Yin, R., Ding, Z. (2017). Autophagy induced by bovine viral diarrhea virus infection counteracts apoptosis and innate immune activation. *Archives of Virology.* 162: 3103–3118. doi: 10.1007/s00705-017-3482-2.

703. Zimmer, G.M., Van Maanen, C., De Goey, I., Brinkhof, J., Wentink, G.H. (2004). The effect of maternal antibodies on the detection of bovine virus diarrhoea virus in peripheral blood samples. *Vet. Microbiol.* 100: 145–149. doi: 10.1016/j.vetmic.2004.03.008.

ЗМІСТ

ВСТУП	3
ГЕРПЕСВІРУСНИЙ МАМІЛІТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ	4
ВЕЗИКУЛЯРНА ЕКЗАНТЕМА СВИНЕЙ.....	10
ВЕЗИКУЛЯРНА ХВОРОБА ДОЛИНИ СЕНЕКА.....	19
ВЕЗИКУЛЯРНА ХВОРОБА СВИНЕЙ	23
ВЕЗИКУЛЯРНИЙ СТОМАТИТ	34
ВІРУСНА ДІАРЕЯ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ.....	49
ВІСПА	85
ЗАРАЗНИЙ ВУЗЛИКОВИЙ ДЕРМАТИТ	134
ІНФЕКЦІЙНИЙ РИНОТРАХЕЇТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ	164
КОНТАГІОЗНА ЕКТИМА ОВЕЦЬ І КІЗ	186
ПАПУЛЬОЗНИЙ СТОМАТИТ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ	205
ЯЦУР	209
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	276

Наукове видання

ВІРУСНІ ХВОРОБИ ТВАРИН З ВЕЗИКУЛЯРНИМ СИНДРОМОМ

Корнієнко Леонід Євгенович
Мороз Олександр Анатолійович
Чечет Ольга Миколаївна
Пискун Антон Володимирович
Царенко Тарас Михайлович
Коваленко В'ячеслав Леонідович
Кухтин Микола Дмитрович
Меженська Наталія Анатоліївна
Уховський Віталій Вікторович
Гаркавенко Тетяна Олександрівна
Меженський Андрій Олександрович
Карпуленко Максим Сергійович

Редактор: Грушко О.О.
Комп'ютерна верстка: Мельник В.С.