

НУБІП України

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ
УКРАЇНИ

НУБІП України

ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
УДК

«ПОГОДЖЕНО»

«ДОПУСКАЄТЬСЯ ДО
ЗАХИСТУ»

Декан факультету ветеринарної
медицини
акад. Цвільковський М.І.

Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та біотехнології
вдтворення тварин
канд. вет. наук, доцент Вальчук О.А.

(підпис)

(підпис)

«__» _____ 20__ р «__» _____ 20__ р

НУБІП України

КВАЛІФІКАЦІЙНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА

на тему: «Аборт у корів викликаний герпесвірусом 4-го типу у (BHV-4)»

НУБІП України

Спеціальність 211 – «Ветеринарна медицина»

Спеціалізація виробнича

Програма підготовки освітньо-професійна

(Освітньо-професійна програма, освітньо-наукова)

НУБІП України

Керівник магістерської роботи

к. вет. н.
(науковий ступінь та вчене звання)

Масалович Ю.С.
(ПІБ)

Виконала

Бучинська А.С.
(ПІБ студента)

(підпис) (підпис)

НУБІП України

Консультант з економічних питань

К. ВЕТ. Н., ДОЦЕНТ

(науковий ступінь та вчене звання)

Ситнік В. А.

(ПІБ)

КИЇВ – 2022

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І

ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ

ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

**Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та біотехнології**

відтворення тварин

Канд. вет. наук, доцент Вальчук О. А.

(ПІБ, науковий ступінь та вчене звання)

(підпис)

ЗАВДАННЯ

ДО ВИКОНАННЯ МАГІСТЕРСЬКОЇ РОБОТИ СТУДЕНТУ

Бучинській Анастасії Сергіївни

**Спеціалізація 211 «Ветеринарна
медицина»**

Програма підготовки освітньо-професійна

(Освітньо-професійна програма, освітньо-наукова)

Тема роботи: «Аборт викликаний герпесвірусом 4-го типу у (ВНВ-4)».

Термін подання студентом магістерської роботи

(рік, місяць, число)

ЗМІСТ

ЗАВДАННЯ
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ
ВСТУП
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
1.1. Інфекційні аборти ВРХ
1.1.1. Паразитарні (інвазійні) аборти
1.1.2. Бактеріальні аборти
1.1.3. Вірусні аборти
1.2. Загальна характеристика герпесвірусів (класифікація, характеристика збудника, епізоотологічні особливості)
1.3. Поширення герпесвірусу ВРХ 4-го типу (ВНУ-4) в світі
1.4. Діагностика за абортів та профілактичні заходи відносно герпесвірусної інфекції ВРХ, викликані (ВНУ-4)
1.5. Узагальнення з огляду літератури
РОЗДІЛ 2. НАПРЯМИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ
2.1. Матеріали і методи дослідження
2.2. Характеристика бази виконання роботи
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
3.1. Моніторинг абортів ВРХ, викликаних (ВНУ-4) в Україні
3.2. Визначення ефективності діагностичних тестів відносно ВНУ-4
3.3. Дослідження клінічних та біохімічних показників крові ВРХ за ВНУ-4
3.4. Встановлення ефективності імуностимулятора АНФЛУРОН розчин за ВНУ-4
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ЇХ ЕКОЛОГІЧНЕ ТА ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
4.1 Економічна ефективність
ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
СКРОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

НУБІП України

ВРХ – велика рогата худоба

ІРТ – інфекційний ринотрахеїт

ІФА – імуноферментний аналіз

НУБІП України

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

BHV-1 – Bovine Herpesvirus type 1 (герпесвірус ВРХ 1 типу)

BHV-4 – Bovine Herpesvirus type 4 (герпесвірус ВРХ 4 типу)

BVDV – Bovine viral diarrhea virus (вірусна діарея ВРХ)

НУБІП України

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси середньої молекулярної маси

Sm – серомукоїди

АсАТ – аспаргатамінотрансфераза (КФ 2.6.1.1)

АЛАТ – аланінамінотрансфераза (КФ 2.6.1.2)

ЗЛ – загальні ліпіди

НУБІП України

ЗХС – загальний холестерол

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

РЕФЕРАТ

Магістерська робота на тему «Аборт у корів викликаний герпесвірусом 4-го типу у (BHV-4)» складається з чотирьох розділів, структура містить 6 рисунків та 13 таблиць різного змісту. Загалом було опрацьовано 92 джерела, з яких 71 іноземне. Обсяг роботи – 81 сторінка.

Дослідження проводилися на базі ГОВ «Центр ветеринарної діагностики» в місті Києві.

У вступі викладена інформація щодо актуальності, мети та завдань роботи, предмету та об'єкту дослідження.

У першому розділі, наведені загальні дані відносно інфекційних абортів (паразитарних, бактеріальних і вірусних), відображена загальна характеристика герпесвірусів (класифікація, характеристика збудника, епізоотологічні особливості), наведене поширення герпесвірусу ВРХ 4-го типу (BHV-4) в світі та описані діагностика за абортів і профілактичні заходи відносно герпесвірусної інфекції ВРХ, викликаної (BHV-4), а також висвітлена інформація узагальнення з огляду літератури.

У другому розділі викладені матеріали і методи дослідження, які використовуються в ході досліджень, наведена загальна схема досліджень.

Третій розділ містить результати власних досліджень, в ньому розкрито дані відносно моніторингу абортів ВРХ, викликаних (BHV-4) в Україні за 2020-2022 рр.; наведені результати визначення ефективності діагностичних тестів відносно BHV-4; визначено і проаналізовано гематологічні та біохімічні показники крові за BHV-4 та встановлено ефективність імуностимулятора АНФЛУРОН розчин за BHV-4 в умовах господарства.

У четвертому розділі наведено аналіз одержаних результатів, їх економічне та екологічне обґрунтування. У висновках та пропозиціях виробництву викладено коротку характеристику роботи та рекомендації щодо її застосування.

Ключові слова: аборт, велика рогата худоба, ізолят, діагностика, лікувально-профілактичні заходи, лабораторія, BHV-4.

ВСТУП

НУБІП України

Однією з найпоширеніших проблем у світовому молочному скотарстві є репродуктивна патологія, яка завдає значних економічних збитків усій галузі. У

вітчизняних господарствах на сьогодні репродуктивна патологія серед корів ресструється в межах від (2–3)% до 7% на рік від загальної кількості тільних тварин. У першу чергу це пов'язано з особливостями перебігу та складністю встановлення етіології репродуктивної патології інфекційного генезу [1–3].

НУБІП України

У великій рогатій худобі інфекційна патологія репродуктивної системи зазвичай перебігає латентно. Інфіковані тварини, як правило, не вмирають, здебільшого вони, особливо самці, навіть не виглядають хворими. Деякі тварини ніколи не проявляють симптомів захворювання, але залишаються значною загрозою для решти стада, оскільки несуть хвороботворні мікроорганізми, інфікуючи інших сприйнятливих тварин. Саме тому інфекційні хвороби репродуктивної системи залишаються тривалий час невизначеними, особливо це стосується герпесвірусної інфекції ВРХ, викликаній герпесвірусом 4-го типу (BHV-4) [3–5].

НУБІП України

На сьогоднішній день відомо безліч причин порушень репродуктивної функції у великій рогатій худобі, серед яких переважає інфекційна етіологія. Вона представлена численними мікроорганізмами – *Chlamydiaeae spp.*, *Leptospira spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Listeria spp.*, *Campylobacter fetus*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetti*, *Salmonella dublin* та ін., паразитами (*Trichomonas foetus*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia bovis*, *Theileria annulata*, *Sarcocystis bovicanis*, *Neospora caninum* та ін.), а також вірусами, серед яких найпоширенішими є збудники інфекційного ринотрахеїту та пустульозного вульвовагініту (BVD-1), вірусної діареї (BVDV), герпесвірусної інфекції (BHV-4) та ін. [6].

НУБІП України

Репродуктивна патологія інфекційного генезу майже завжди супроводжується абортами, плацентитами та ендометритами. За патогенного впливу вірусів на тлі прямого інфікування плода в період із 45-ої по 150-ту добу тільності можуть виникати аборти, які відбуваються через (3–7) тижнів після

інфікування матері. Масовість такої патології у стаді може сягати 60% [3].

І, якщо BHV-1 і BVDV викликають конкретні симптоми у ВРХ і патологоанатомічні зміни у абортіваних плодів, то за BHV-4, як вказувалося вище, можливий безсимптомний перебіг захворювання та відсутність видимих змін у абортіваного плоду, тому проведене дослідження є актуальним на сьогодні оскільки направлене на дослідження поширення BHV-4 в гуртах ВРХ України, своєчасне виявлення інфекції з використанням сучасних тестів, вивчення гематологічних та біохімічних показників крові ВРХ за даного захворювання та профілактику абортів, викликаних BHV-4.

Мета та завдання досліджень.

Мета досліджень – провести аналіз поширення абортів великої рогатої худоби в Україні, викликаних BHV-4 інфекцією, дослідити ефективність застосування різних методів її діагностики та профілактики, визначити і проаналізувати гематологічні та біохімічні показники крові за BHV-4.

Щоб досягти мету нами були поставлені такі завдання:

- здійснити моніторинг абортів ВРХ, викликаних (BHV-4) в Україні;
- визначити ефективності діагностичних тестів відносно BHV-4;
- визначити і проаналізувати гематологічні та біохімічні показники крові за BHV-4;
- визначити ефективність імуностимулятора АНФЛУРОН розчин, за BHV-4 в умовах господарства.

Об'єкт дослідження – аборти за герпесвірусної інфекції ВРХ, викликані герпесвірусом 4-го типу (BHV-4).

Предмет дослідження – аналіз поширення абортів ВРХ в Україні за BHV-4, діагностиками BHV-4, гематологічні та біохімічні показники крові ВРХ, ефективність імуностимулятора АНФЛУРОН розчин.

Методи дослідження – клінічні, патологоанатомічний розтин, полімеразна ланцюгова реакція, імуоферментний аналіз, гематологічні, біохімічні та статистичні методи досліджень.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

НУБІП України

1.1. Інфекційні аборти ВРХ

Перед тим як розпочати виклад матеріалу маємо визначитися з термінологією. Так, аборт (*Abortus*, від латинського *abortio* – народжувати передчасно) переривання вагітності з наступним розсмоктуванням зародка (прихований аборт), зігнанням з матки мертвого (викидня) чи недоношеного плода (недоноска), або ж затриманням у матці мертвого плода з наступною його муміфікацією, мацерцією чи нутрифікацією. За етіологічною класифікацією аборти поділяють на незаразні, інфекційні та інвазійні. Проте, найнебезпечнішими вважаються інфекційні (інвазійні) аборти, оскільки хвороба може розповсюджуватися на інших тварин, а в деяких випадках і на людей [7].

Тож коротко зупинимось саме на абортах інфекційної етіології.

1.1.1. Паразитарні (інвазійні) аборти.

Симптоматичні інвазійні аборти можуть викликати збудники протозоозів *Trichomonas foetus*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia bovis*, *Theileria annulata*, *Sarcocystis bovicanis*, *Neospora caninum* та гельмінтозів (фасціольоз), як наслідок повільної інтоксикації та зниження резистентності організму матері [6, 7].

Трихомоноз – ензоотична протозойна хвороба, збудником якої є *Trichomonas foetus*. У корів проявляється неплідністю, ранніми абортами (у перші 3-4 місяці), вагінітами, метритами, зниженням надоїв. Після абортів у корів розвивається гнійно-катаральний ендометрит. За трихомонозу на 2-4 місяці абортують 40-50% корів. Якщо плід гине на 3-4 місяцях тільності, то в більшості випадків піддається муміфікації [8, 9].

Токсоплазмоз – небезпечна зоонозна, природно-осередкова хвороба, що спричинюється одноклітинним організмом *Toxoplasma gondii* та характеризується патологією вагітності, нервовими розладами, ураженням ендокринної та лімфатичної систем. Тільні корови можуть абортувати на всіх

стадіях тільності [10-12].

Бабезіоз – трансмісивна, ензоотична, гостра хвороба, основним збудником якої є *Babesia bovis*. Переносником збудника хвороби є іксодові кліщі. За бабезіозу спостерігається прискорення дихання та пульсу, сеча від рожевого до темно-червоного кольору, сечовиділення утруднене та часте, молоко має червонуватий колір, тільні тварини абортують на всіх термінах тільності через значне підвищення температури тіла та анемію, а летальність досягає 60 % через 3-5 днів [13, 14].

Тейлеріоз – трансмісивна, найнебезпечніша кровопаразитарна хвороба, збудником якої є *Theileria annulata*. Переносником збудника хвороби є кліщі родини *Hyalomma*. Проявляється гарячкою постійного типу, збільшенням поверхневих лімфовузлів, крововиділами в слизових оболонках і внутрішніх органах, порушенням серцево-судинної та травної систем високою летальністю (до 80 %). Аборти у корів реєструють на всіх термінах вагітності [15, 16].

Саркоцистоз – зоонозне, найчастіше безсимптомне захворювання, яке зумовлене збудником *Sarcocystis bovicanis*, що супроводжується враженням внутрішніх органів і м'язів. Аборти у корів настають внаслідок виснаження організму під дією токсинів паразита [11, 17].

Неоспороз – відносно новий етіологічний чинник абортів у ВРХ, це протозооз, збудником якого є *Neospora caninum*. Неоспороз може бути пов'язаний як з спорадичними абортами так і з масовими. Корови клінічно не хворіють. Плід зазвичай аутолізується або, в деяких випадках, муміфікується і рідко має характерні враження. Аборт може виникнути в будь-який час після 3-го місяця вагітності, але найбільш поширений між 4 і 6 місяцем гестації [18, 19].

Фасціольоз – гельмінтозне захворювання ВРХ викликане збудниками *Fasciola gigantica* та *Fasciola hepatica*, що супроводжується загальним виснаженням організму та абортами корів на пізніх стадіях тільності [20].

Слід зазначити, що паразитарні (інвазійні) аборти складають від 0,8 до 5,2%, за винятком неоспорозу, який досягає 18,6%, відносно абортів інфекційної етіології в Україні [3].

1.1.2. Бактеріальні аборти. Аборти корів можуть мати місце за умов інфікування їх *Chlamydiaceae spp.*, *Leptospira spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Listeria spp.*, *Campylobacter fetus*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetii*, *Salmonella dublin* та іншими мікроорганізмами.

Хламідіоз – збудник хвороби *Chlamydia abortus*, викликає спорадичний аборт у великої рогатої худоби. Аборт на фоні хламідіозу у великої рогатої худоби виникає на 24-36 тиждень вагітності, особливо серед телиць у разі першої вагітності. Можливе народження заражених хламідіями, недоношених, слабких телят [21, 22].

Лептоспіроз – зоонозне інфекційне захворювання, що зумовлює аборти, зниження фертильності та молочної продуктивності. Збудником захворювання є спіралеподібні бактерії роду *Leptospira*. Традиційно аборти лептоспірозного походження спостерігаються на останніх місяцях тільності. Окрім абортів у ВРХ спостерігається загальне зниження репродуктивної здатності: зменшуються показники запліднення, підвищується кількість загибелі ембріонів на ранній стадії вагітності, мертво народження та народження слабого нежиттєздатного приплоду. Якщо плід затримується у матці, то він розкладається чи муміфікується, послід при цьому набряклий та ущільнений [23, 24].

Мікоплазмоз – інфекційне полі системне захворювання, збудником якого є плеоморфні бактерії роду *Mycoplasma*. У разі захворювання генітальних органів відзначають серозно-гнійне витікання з піхви, набряк слизової оболонки матки. Аборти відбуваються без помітних симптомів на 7-9 місяці тільності, а в абортованих плодів специфічні зміни не виявляються [25, 26].

Лістеріоз – інфекційне зоонозне захворювання багатьох видів тварин, збудником якого є рухлива грампозитивна паличкоподібна бактерія *Listeria monocytogenes*. У вагітних тварин лістерії спричинюють метрити з наступним зараженням та загибеллю плоду. Аборти спостерігаються на 4-7 місяцях тільності, які ускладнюються затримкою посліду, ендометритом і маститом [27, 28].

Кампілобактеріоз – інфекційне бактеріальне захворювання, збудником

якого є спіральні, рухливі, неспороутворюючі, грам негативні палички *Campylobacter fetus*. Для захворювання характерні аборти в першій або на початку другої половини вагітності з постабортальними ускладненнями (затримка посліду, вагініти, метрити, цервіцити, сальпінгіти). *Campylobacter fetus*

підвид *venerealis* вважають основним етіологічним чинником неплідності ВРХ, внаслідок ранньої загибелі ембріонів (впродовж перших 15-21 діб після запліднення). *Campylobacter fetus* підвид *fetus* є причиною спорадичних абортів на 4-7 місяцях тільності. Затримка загиблого плода призводить до некрозу плаценти [29, 30].

Бруцельоз є основною хворобою великої рогатої худоби, що характеризується абортами в останньому триместрі вагітності, збудником захворювання є *Brucella abortus*. У вагітній матці бруцели швидко розвиваються, спочатку в епітелії ворсинок хоріону, навколоплідних водах і самому плоді,

викликаючи у ньому запальні процеси, та утруднюють живлення, що врешті обумовлює його смерть. Смерть плода та його зігнання залежить від того, на якій стадії вагітності корова заразилася та від швидкості розвитку патологічного процесу в плаценті і плоді. Аборт може виникати на всіх стадіях вагітності, але найчастіше на 5-8 місяці. Аборт передують набряки статевих губ, розслаблення зв'язок таза, а також запалення статевих шляхів. Крім того за бруцельозу можуть спостерігатися передчасні пологи мертвим або мало життєвим плодом. Після абортів чи родов може виникати затримання посліду [31, 32].

Коксильоз (Ку-лихоманка, Ку-рикетиоз) класифікується як зооантропонозне природно-вогнищеве інфекційне захворювання, що викликається грамнегативною внутрішньоклітинною протобактерією *Coxiella burnetii*. У ВРХ коксильоз переважно має субклінічний перебіг, а у деяких випадках супроводжується анорексією, мертвородженням та абортами на пізніх термінах тільності [33, 34].

Сальмонельоз – одна з небезпечних інфекційних хвороб. Збудниками є представники роду *Salmonella*: *S. dublin*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*. У жорів сальмонельоз як правило перебігає латентно, але активується при тільності та

проявляється як статева інфекція, викликаючи аборти та народження мертвих плодів [35, 36].

За даними [3] частка бактеріальних абортів ВРХ в Україні становить від 0,5 до 16,2 % відносно загальної кількості абортів інфекційної етіології.

1.1.3. Вірусні аборти. В Україні зі збудників вірусного походження ВРХ патологію репродуктивних органів найчастіше зумовлюють герпесвіруси, пестівірус та ретровірус. Ящур, блутанг, заразний вузликовий дерматит, хворобу Акабане, лихоманку долини Ріфт в Україні не реєструють.

Альфагерпесвірус (*Bovine alphaherpesvirus 1, BHV-1*) – збудник інфекційного ринотрахеїту (ІРТ) ВРХ, захворювання, що характеризується ураженням не лише респіраторного тракту, а й геніальних органів, тому воно має назви пустульозний вульвовагініт, коїтус на екзантема, везикулярний вагініт, пухирцевий висип. У разі зараження тварин розвивається геніальна форма хвороби, за якої спостерігається запалення слизової оболонки ніхви з появою вузликів, що перетворюються на пустули, а потім виразки. У телих тварин (особливо нетелів) аборти відбуваються на 6-8 місяці вагітності. Абортовані плоди зазвичай аутолізується з появою червоної рідини в порожнинах і фасціях тіла.

Видимих патологічних змін, крім можливого набряку плаценти, не відмічають [37-40]. Слід зазначити, що аборти на фоні *BHV-1* складають до 13,5 % відносно абортів інфекційної етіології в Україні [3].

Найбільшу частку абортів заразної етіологій ВРХ в Україні на 2018-2020 рр. (до 22,4 %) займала гаммагерпесвірусна інфекція 4-типу (*Bovine gammaherpesvirus 4, BHV-4, virus Mojar*) [3]. Захворювання може перебігати без видимих клінічних ознак і проявлятися лише абортами й затримкою плодових оболонок або з вираженими клінічними ознаками ендометриту, вульвовагініту, маститу [41-43]. На поширенні даної патології в світі ми зупинимося більш детально у наступному розділі.

Вірус родини *Flaviviridae*, роду *Pestivirus (BVD)* – пестівірусної інфекції, вірусної діареї великої рогатої худоби або «хвороби слизових оболонок»,

унаслідок її ерозивно-виразкового ураження. BVDV може викликати цілий спектр синдромів захворювання у корів. За умов інфікування невакцинованої тварини вірусом у першому триместрі тільності, може відбуватися рання ембріональна смерть або аборт. Однак якщо вірус потрапляє до плоду між 42 та

125 добою гестації і не спричиняє його загибелі, теля може народитися стійким носієм інфекції. Якщо вірус потрапляє в матку протягом останнього триместру, він не матиме впливу на теля, за винятком того, що теля народиться з антитілами до BVDV. Абортовані плоди можуть бути без видимих змін або аутолізованими чи муміфікованими, а також невеликими для свого гестаційного віку, народженні

телята можуть мати ознаки гіпотрофії [44-46]. На дану патологію в Україні припадає до 12,3 % інфекційних абортів [3].

Вірус родини *Retroviridae* роду *Deltaretrovirus* (*Bovine leukemia virus* /BLV) – збудник лейкозу ВРХ. Захворювання перебігає безсимптомно та характеризується злоякісним розростанням кровотворних і лімфоїдних клітин у різних органах. Під час перебігу запальних процесів погіршується загальний стан тварин, знижується надій, нерідко спостерігається виснаження. У хворих корів знижується рівень імунітету і, як наслідок збільшується яловість, знижується вихід телят, виникають аборти [47, 48].

Отже, за даними на 2018-2020 рр. аборти інфекційного генезу досить поширені у скотарських господарствах на території України і мають різний прояв відповідно до збудника тієї чи іншої інфекції. Найнижчий відсоток даної патології належить паразитарним (інвазійним) абортам (до 5,2 %), за винятком неоспорозу (до 18,6 %), який є відносно новою інфекцією ВРХ і ймовірно ефективні та якісні системи профілактики відносно нього ще не розроблені. На другому місці знаходяться бактеріальні аборти, що досягають рівня 16,2 % і найбільший відсоток інфекційних абортів припадає на вірусні захворювання, причому аборт у корів викликаний герпесвірусом 4-го типу (BHV-4) був виявлений у 22,4 % від загальної кількості інфекційних абортів, що привернуло нашу увагу до цього захворювання і взагалі до герпесвірусних інфекцій.

1.2. Загальна характеристика герпесвірусів (класифікація, характеристика збудника, епізоотологічні особливості)

Герпесвірусна інфекція (від грец. *herpes, herpetos* – повзучий) – найпоширеніша серед людей і тварин [49].

Класифікація. Родина *Herpesviridae* включає патогенні для людини та тварин віруси. Згідно із сучасною класифікацією родина належить до порядку *Herpesvirales* і підрозділяється на три підродини [50]:

I Підродина *Alfaherpesvirinae*.

1. Рід *Illtovirus* – герпесвіруси: курей першого типу (вірус інфекційного ларинготрахеїту), папуг першого типу (хвороба Пачеко).

2. Рід *Mardivirus* – герпесвіруси: курей другого (вірус хвороби Марєка) і третього типів, качок першого типу (вірусний ентерит і чума качок), північноамериканських яструбів *Accipiter cooperii* першого типу, індиків першого типу.

3. Рід *Simplexvirus* – герпесвіруси: людини першого та другого типів (вірус простого герпесу людини першого й другого типів, ВПГ 1 та 2, макак першого типу (вірус В), корів другого типу (вірус маміліту ВРХ) тощо.

4. Рід *Varicellavirus* – герпесвіруси: людини третього типу (вірус вітряної віспи оперізуючого лишая); корів першого типу (вірус ринотрахеїту ВРХ); антилоп першого типу, коней першого (абортивний герпесвірус коней), третього, четвертого (вірус ринопневмонії коней), восьмого, дев'ятого типів; котів першого типу тощо; вірус псевдосказу (хвороби Ауєскі, *Suid herpesvirus 1*).

II Підродина *Bethaherpesvirinae*

1. Рід *Cytomegalovirus* – герпесвірус людини п'ятого типу (цитомегаловірус).

2. Рід *Muromeglovirus* – цитомегаловірус мишей першого типу.

3. Рід *Proboscivirus* – герпесвірус слонів першого типу (ендотеліотропний вірус слонів).

4. Рід *Roseolavirus* – герпесвіруси людини шостого й сьомого типів.

III Підродина *Gammapherpesvirinae*

1. Рід *Lymphocryptovirus* – герпесвіруси: людини четвертого типу (вірус Епштейна – Барр); церкопитеків другого типу (герпесвірус павіанів); церкопитеків четвертого типу (подібний до людського герпесвірус африканської зеленої мавпи); шимпанзе першого типу (вірус пухирчастого лишая шимпанзе)

тощо.

2. Рід *Mascavivirus* – герпесвірус бубала (коров'яча антилопа) першого типу

тощо.

3. Рід *Percavirus* – герпесвіруси: коней другого типу (цитомегаловірус коней), коней п'ятого типу; бореука першого типу.

4. Рід *Rhadinovirus* – герпесвіруси: саймірі другого типу (біляча мавпа), ателес другого (мавпи-пауки) і третього типу; людини восьмого типу (герпесвірус асоційований із саркомою Капоші); корів четвертого типу; макак п'ятого типу тощо.

Характеристика збудника. Віріони маєть сферичну форму (рис. 1.1).

Розмір віріонів – 120–200 нм. Тип симетрії нуклеокапсиду ікосаедричний (162 капомери: 150 гексамерів і 15 пентамерів), діаметр нуклеокапсиду 100–110 нм.

Нуклеокапсид оточений ліпидовмісною оболонкою. На поверхні віріонів присутні як глікозилізовані, так і неглікозилізовані білки, кількість яких варіює залежно від роду вірусу. ВГП-1 містить одинадцять глікозилізованих і щонайменше два неглікозилізовані білки.

Загальною властивістю білків оболонки є спорідненість до специфічних Fc-рецепторів клітини. Між ікосаедром і зовнішньою ліпидовмісною оболонкою розташований тегумент – шар, що складається з аморфного білкового матеріалу.

Геном представлений лінійною дволанцюговою ДНК. Розмір 124–235 тис. п.о. Залежно від роду вірусів на кінцях або і в середині центрі геному є повторювальні послідовності. Співвідношення G+C-пар становить 32–75 %.

Кількість відкритих рамок зчитування (ORF) варіює від 70 до 200. Серед специфічних білків герпесвірусів є ДНК-полімерази, білки, поєднані з ДНК, і протеази. ВГП має власні ензими – хеліази-праймази. Додаткові ензими

виявлені в кількох герпесвірусів – тимідинкіназа, тимідилат-синтетаза, вірусна УТФаза, урацилглікозилаза, рибонуклеотидредуктаза, дигідрофолатредуктаза, лужна ДНКаза та ін. Не виявлено жодної вірусної РНК-полімерази.

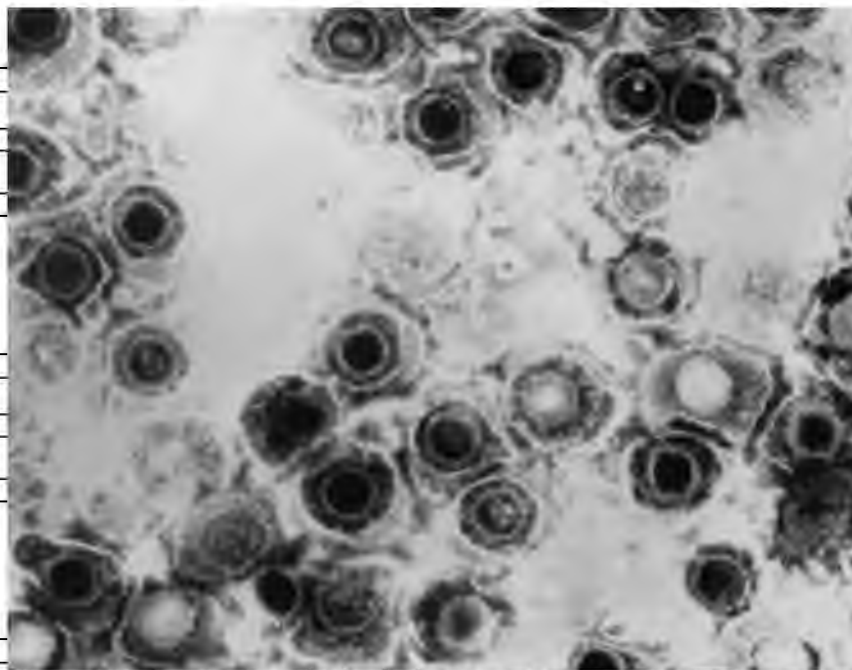


Рис. 1.1 – Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу герпесу людини першого типу (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Ліпиди розташовані на поверхні зовнішньої ліпидовмісної оболонки і, імовірно, є компонентами клітинної оболонки. Вуглеводи асоційовані з білками оболонки вірусу. Вірусні глікопротеїни (gB, gC, gD) є основними імуногенами, вони індукують вірусонейтралізуючі антитіла та клітинну імунну відповідь організму.

Маса віріону – $13,3 \times 10^{-16}$ г. Співвідношення маси віріону, повного капсиду, пустого капсиду й серцевини становить відповідно 8 : 4,6 : 1,25.

Плавуча густина в CsCl – 1,2–1,29 г/см³. Віріони чутливі до детергентів та інших органічних розчинників, нестабільні при pH < 7.

Коло хазяїв герпесвірусів дуже широке. Усі хребетні тварини можуть бути інфіковані відповідними герпесвірусами. Герпесвіруси зазвичай довго персистують в організмі природних хазяїв, підтримуючи хронічну або латентну

інфекцію. Для людини патогенними є віруси простого герпесу першого (ВГЛ1) і другого (ВГЛ2) типів, вірус вітряної віспи/оперізуючого лишая (ВГЛ3), цитомегаловірус (ВГЛ5), вірус Енштейна – Барр (ВГЛ4), герпесвіруси людини типів 6, 7 та 8 (асоційований із саркомою Капоші) і вірус В.

Герпесвіруси добре адаптовані до своїх хазяїв, клінічно важкі форми захворювання спостерігаються в дуже ранньому віці, при інфікуванні плоду, імуносупресії або інфікуванні альтернативного хазяїна (наприклад, інфікуванні людей вірусом герпесу мавп). У більшості інфікованих герпесвірусами діагностують системне захворювання, а асоційована з клітинами віремія спостерігається лише під час первинної інфекції. Незважаючи на обмежуючу імунну реакцію, герпесвіруси здатні призводити до латентної інфекції. Наприклад, у представників підродини *Alfaherpesvirinae* латентна інфекція локалізується в нейронах, підродини *Bethaherpesvirinae* – у моноцитах, у *Gammaherpesvirinae* – у лімфоцитах [49, 50].

Епізоотологічні особливості. На сьогодні відомо п'ять типів герпесвіруса великої рогатої худоби [51]:

герпесвірус-1 – збудник інфекційного ринотрахеїту;

герпесвірус-2 – збудник герпетичного маміліту, генералізованого ураження шкіри, стоматиту;

герпесвірус-3 – є причиною змояксної катаральної лихоманки;

герпесвірус-4, виявляється у здорових тварин, а також хворих на гнійний дерматит, післяродовий мастит, може проявлятися респіраторними ураженнями;

герпесвірус-5, виділений від тварин, хворих лімфосаркомою, менінгоенцефалітом.

Також є герпесвірус-6, він викликає захворювання у ДРХ (зокрема, кіз) [52, 53], тому детально на його епізоотології зупинятися не будемо.

BHV-1. У природних умовах хворіє тільки велика рогата худоба, особливо тяжко – 10 – 20-денні телята й молодняк на відгодівлі. Джерелом збудника інфекції є хворі та перехворілі тварини-вірусоносії. Дуже небезпечні інфіковані бики-плідники, які тривалий час містять вірус у спермі і заражають корів під час

парування, а також при штучному заплідненні. У країнах Африки латентним носієм вірусу інфекційного ринотрахеїту є антилопа гну, яка часто стає джерелом збудника для диких травоядних тварин. У кліщах *Ornithodoros coriaceus* вірус може навіть реплікуватися, що підтримує перебіг інфекції в природі.

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. Факторами передавання збудника інфекції можуть бути контаміновані збудником корми,

підстилка, предмети догляду за тваринами, одяг і руки обслуговуючого персоналу, інструменти. Поширенню хвороби сприяють скупчене утримання та вільне парування тварин. Захворювання не має вираженої сезонності і виникає будь-коли у разі появи в стаді збудника. На неблагополучних підприємствах з

промисловою технологією хвороба періодично з'являється через 3 – 5 днів після чергового завезення тварин для комплектування стада. Спочатку хворіють окремі тварини, потім кількість тварин швидко зростає і досягає максимуму на 10 – 12-ту добу. Спалах триває 19 – 21 добу, впродовж якого захворює 76 – 82 % тварин. Летальність становить 19 – 22 %.

Характерною особливістю хвороби є часті випадки ускладнення секундарною мікрофлорою, що зумовлює тяжчий перебіг хвороби та високу летальність (36,2 %). На дрібних фермах інфекція проходить слабкіше і з меншою летальністю [54].

BHV-2. Природне інфікування BHV-2 реєструють переважно у телиць і корів першої лактації. Хворобу можна розглядати як спорадичну. Проте іноді реєструють одночасні спалахи на декількох фермах в регіоні. Природний механізм передачі вірусу BHV-2 до кінця не з'ясований. Здебільшого говорять про механічну передачу через доїльні апарати, через руки доярів, через укуси мух *Stomoxys calcitrans*. Крім трансмісивного шляху передачі вірусу можливе інфікування корів контактним шляхом за рахунок механічного переносу збудника мухами, через руки доярок, посуд, апаратуру для доїння та інше. Неушкоджена шкіра є досить стійка до проникнення вірусу, що ще раз доводить,

що будь-які травми сосків передують інфекції [55].

BHV-3. До захворювання сприйнятлива велика рогата худоба і буйволи переважно у віці від 1 до 4 років. Більш чутливими є дорослі тварини, особливо бики, телята хворіють рідко. Описано окремі випадки захворювання овець, кіз, свиней, бізонів, лосів, косуль, жирафів, антилоп. Джерелом збудника інфекції є хвора велика рогата худоба, резервуаром вірусу — вівці, кози, а також різні дикі парнокопитні, у яких інфекція проходить безсимптомно. Встановлено можливість ендогенної інфекції в разі різкого зниження резистентності організму. Шляхи виділення збудника з організму хворих тварин та механізм передавання його здоровим тваринам до кінця не з'ясовано. Разом з цим встановлено відсутність при цій хворобі контагіозності і трансплацентарної інфекції.

Виключена також участь кровосисних комах у передаванні вірусу тваринам. Хвороба проходить переважно у вигляді спорадичних випадків, іноді невеликих ензоотій з щоденною появою впродовж 1,5–2 міс по 1–2 голови хворих тварин. Відомі випадки виникнення хвороби в одних і тих самих місцях упродовж 5–10 років [54].

BHV-4. Герпесвіруси ВРХ 4 типу були виділені від тварин з ураженням органів травного тракту, дихання і відтворення. Велика рогата худоба на промислових комплексах є найбільш імовірним природним господарем ВРХ-4. Спектр видів, чутливих до ВРХ-4, досить широкий. Серед жуйних тварин хворіють американські бізони, африканські буйволи, вівці і кози. Ймовірно, ВРХ-4 потрапляє в організм ороназальним шляхом. Потім відбувається розмноження вірусу в мононуклеарних клітинах і вірус поширюється по всьому організмі тварини цими клітинами [42]. Внаслідок латентного перебігу інфекції у більшості випадків з реактивацією після дії стресових факторів та відсутністю летальності епізоотологічна роль вірусу вивчена недостатньо [56].

BHV-5. Вірус герпесу великої рогатої худоби типу 5 (ВРХ-5) є основним збудником негнійного менінгоенцефаліту у молодяку великої рогатої худоби. Як і інші альфа-герпесвіруси, ВРХ-5 може мати латентність у червових гангліях,

і під впливом факторів стресу або лікування глюкокортикоїдами, латентний вірус може реактивуватися. Під час епізодів реактивації вірус виділяється з виділеннями з носа, очей і статевих органів та передається іншим сприйнятливим господарям. Останнім часом BHV-5 асоціюється з інфекцією репродуктивного тракту. Вірус було виділено і присутність вірусної ДНК була продемонстрована в зразках сперми бугаїв з Бразилії та Австралії, а також була описана природна передача вірусу через заражену сперму. Ембріони та ооцити сприятливі для інфекції BHV-5, а ДНК BHV-5 була виявлена в центральній нервовій системі абортіваних плодів [57].

Отже, до герпесвірусів відноситься значна кількість патогенів, що можуть вражати живі організми в т.ч. й людину. Більшість з них детально досліджена: встановлено розміри та біохімічний склад. Для ВРХ нині мають значення 5 типів герпесвірусів, причому, якщо 1-3 і 5 типи достатньо досліджені і мають епізоотологічне значення, то 4 тип внаслідок латентного перебігу інфекції у більшості випадків та відсутністю летальності характеризується недостатньо вивченою епізоотологічною роллю.

1.3. Поширення герпесвірусу ВРХ 4-го типу (BHV-4) в світі

Вірус гаммагерпесу великої рогатої худоби 4 (BHV-4) значно поширений серед великої рогатої худоби в усьому світі (Європа, Америка, Азія та Африка), його було виділено як від клінічно здорових тварин, так і ВРХ з різними клінічними ознаками, включаючи респіраторні або репродуктивні розлади [58].

Вірус вперше був виділений у 1963 році в Угорщині від телят, які мали кератокон'юнктивіт та респіраторний синдром [59]. У 1971 році в США було зареєстровано BHV-4 після виділення з тканин ВРХ з респіраторним захворюванням [60]. На основі моделей геномної рестрикції було створено дві групи BHV-4 спочатку, які були названі на честь прототипних штамів вірусу: Європейська група була названа *Movar 33/63-подібні віруси*, а Американську групу назвали *DN599-подібними вірусами* [61]. Слід зазначити, що обидві групи

не обмежені географічно [62].

Дослідження проведені американськими вченими в округах Йоло і Туларе, Каліфорнія встановлено, що поширеність інфекції BHV-4 становила 22,3 % від досліджуваного поголів'я ВРХ, причому був виявлений сильний зв'язок між інфекцією BHV-4 і числом та стадією лактації: відсоток позитивних проб інфекції BHV-4 був у 6,47 і 6,79 рази вище для корів на четверту та п'яту лактацію відповідно порівняно з коровами у першій лактації, а також у 8,27 разів вищий серед корів на ранній стадії лактації (0–120 днів) порівняно з такими на пізній стадії лактації (>240 днів) [63].

У Кенії під час дослідження сироваток крові від диких африканських буйволів серопревалентність антитіл до BHV-4 складала більше 68 %, а цей результат значно перевищував серопревалентність, яка зазвичай спостерігається у великої рогатої худоби [64].

У Туреччині попередні дослідження показали, що BHV-4 інфекція значно поширена в стадах молочної худоби з рівнем серопозитивності, що досягає 56,8 % у гуртах з розладами відтворення і 44,9 % - у клінічно здорових [65].

Попередній тест нейтралізації вірусу показав, що 64 % із сироваток великої рогатої худоби, відібраних у ВРХ з Монголії мали антитіла до BHV-4 [66].

Сербськими дослідниками виявлено 36 % серопозитивних проб відносно інфекції BHV-4 у досліджуваних гуртах країни. Також була встановлена наявність BHV-4 у зразках сперми бугаїв-плідників [67]. Іншими дослідженнями у Сербії проведено визначення поширеності BHV-4: досліджено 100 екстрагованих зразків ДНК від абортів корів. Геном BHV-4 було виявлено у 21 зразку (21 %). У двох зразках дослідники виявили коінфекцію BHV-4 з вірусом BVDV і в одному з *Neospora caninum*. Більшість абортів, асоційованих з BHV-4, були виявлені на сьомому місяці вагітності. Було зроблено висновок, що активна інфекція BHV-4 була присутня серед корів, які абортували на обмежених фермах. Висока поширеність генома BHV-4 в матеріалах свідчить про те, що цей вірус міг викликати аборти [68].

У Грузії в одному господарстві було виявлено 68 випадків гнійного,

виразкового ендометриту, пов'язаного з BHV-4 у молочних корів у післяпологовому періоді. Усі випадки виникали в період від 3 до 28 днів після отелу. Слизова оболонка ендометрію була з некротичними і виразковими осередками від 3 до 7 днів після отелу, від одного до 4 тижнів після отелу виразки були злитими або дифузними. На іншій фермі серопоширеність BHV-4 становила 36 % зі значними титрами від 1:8 до 1:16 через 2 тижні після отелу, тоді як через 10 тижнів після серологічного дослідження давали негативний результат [69].

Бельгійські вчені [70] виділили герпесвірус 4 типу від великої рогатої худоби з різними захворюваннями, в тому числі: кон'юнктивіти, риніти, трахеїти, пневмонії, орхіти, епідіміти, вагініти, метрити, аборти. У великої рогатої худоби та кроликів вірус вражає мононуклеарні клітини та лімфоїдні органи, також у великої рогатої худоби вірус може перебувати у латентному стані у нервовій системі.

Взимку 1994 року в одній із провінцій Італії у стаді зі 120 корів було зареєстровано захворювання, що виявляється дерматитами кінцівок. За 3 місяці перехворіло близько 20 % корів, водночас нетелі та телята не хворіли. На кінцівках відзначали ерозії, виразки, часто із гранулематозною проліферацією, апопеції, судинні валики. З проб патологічного матеріалу від 12 корів у первинно трипсинованій культурі клітин нирки ембріона корови (ПЕК) у першому пасажі було виявлено три цитопатогенні агенти. Цитопатичну дію виявляли через 3-4 доби як округлення клітин. Виявлено внутрішньоядерні включення на кшталт тілець Каудрі, що фарбуються гематоксиліном. Під час електронної мікроскопії було встановлено, що виділені ізоляти за морфологією належать до герпесвірусів. Доведено, що ізольований патоген є ДНК-вірусом, чутливим до рН 3,0, інактивується ефіром (20 %), хлороформом (10 %), при температурі 50 °C за 30 хвилин. Вірус у культурі клітин формував пляшки розміром 0,5 – 1,0 мм.

При ідентифікації в перехресній реакції нейтралізації з кролячими гіперімунними сироватками показано, що виділений вірус був гомологічний штаму *Movar 33/63 ATCC* герпесвіруса 4-типу великої рогатої худоби [71].

В Ізраїлі інфекція герпесвірусом 4 типу великої рогатої худоби досить поширена і спричиняє спорадичні аборти та післяпологовий вульвовагініт [72].

У Японії на одній із ферм було зареєстровано спалах контагіозного маститу, викликаного герпесвірусом 4 типу. Вірус було виявлено у вимені, лімфатичних вузлах, лейкоцитах, нервовій тканині. Багато інфікованих коров залишалися клінічно здоровими [73].

В результаті досліджень, проведених у штаті Мінесота, встановлено, що у 17 % клінічно здорового поголів'я великої рогатої худоби виявились антитіла до герпесвірусу 4 типу. Антитіла до цього збудника виявляли і з торакальної рідини абортіваних плодів [74].

У західній Німеччині антитіла до герпесвірусу 4 типу виявлені у 18,4 % досліджених проб сироваток великої рогатої худоби, в Італії – у сироватках із 50 % гуртів [70]. В результаті проведених у 1987 році досліджень сироваток крові великої рогатої худоби з Бельгії антитіла до герпесвірусу 4 типу були виявлені у 22,4 % проб. При дослідженні 221 сироваток від абортіваних корів з провінції П'єж (Бельгія) антитіла до герпесвірусу 4 типу були встановлені 17,2 % проб. З 261 сироваток від клінічно здорових (контрольних) корів антитіла до герпесвірусу 4 типу виявлено у 10 % проб [75].

Відомо, що збудник BHV-4 має тропізм до Т-лімфоцитів та латенції. Збудник розмножується в клітинах імунної, респіраторної, травної та сечостатевої систем. У тварин, інфікованих герпесвірусом 4 типу, відзначається імунодефіцитний стан. У корів із ураженнями органів відтворення антитіла виявлялися значно частіше, ніж на фермах із клінічно здоровим поголів'ям великої рогатої худоби [74]. Превалентність інфекції герпесвірусу 4 типу у різних країнах різна, найбільш висока (93,6 %) у клінічно здорових африканських буйволів [76].

В Україні також проводився моніторинг (2014-2018 рр.) BHV-4 серед гуртів ВРХ [77]. Найчастіше детектованими та найпоширенішими в Україні серед 12 досліджуваних збудників були *Mycoplasma spp.* і BHV-4: частка на ці збудники становила 71,2 %.

Отже, вірус гаммагерпесу великої рогатої худоби 4 (BHV-4) значно поширений серед великої рогатої худоби в усьому світі (Європа, Америка, Азія та Африка), його було виділено як від клінічно здорових тварин, так і ВРХ з різними клінічними ознаками, включаючи респіраторні або репродуктивні розлади. Превалентність інфекції герпесвірусу 4 типу у різних країнах різна, найбільш висока (93,6 %) у клінічно здорових африканських буйволів. В Україні проведено моніторинг BHV-4 серед гуртів ВРХ лише у 2014-2018 рр. і встановлено наявність асоціації *Mycoplasma spp.* і BHV-4 на рівні 71,2 % заразної патології репродуктивної функції.

1.4. Діагностика за абортів та профілактичні заходи відносно герпесвірусної інфекції ВРХ, викликаній (BHV-4)

У сучасних умовах виробництва детального вивчення потребує кожний випадок аборту, проте конкретну причину аборту інколи важко встановити, оскільки смерть плода не завжди настає відразу після дії етіологічного фактора. В окремих випадках від смерті плода до його зігнання може пройти значний проміжок часу. В кожному окремому випадку необхідно перш за все:

1. Виключити інфекційний фактор аборту (постановка діагнозу базується на даних клінічного обстеження тварини, що абортувала, епізоотологічних даних господарства, лабораторному дослідженні абортіваних плодів та інших матеріалів від хворої тварини).
2. Виключити ідіопатичний аборт на фоні аномалій розвитку плодових оболонок чи патологічних процесів у них.
3. Виключити аліментарні аборти (дослідження кормів на наявність токсинів, збалансованість раціону, біохімічний статус поголів'я).

Висновок можна робити лише на підставі комплексного дослідження абортіваного плода, а також його оболонок, материнського організму з обов'язковим аналізом умов догляду, годівлі, утримання та експлуатації [7].

Основними методами діагностики BHV-4 у ВРХ сьогодні є

імуноферментний аналіз (ІФА) [78-80] та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) [56, 81, 82].

Для ІФА діагностики нині застосовують тест-системи ID Screen® BHV-4 Indirect (IDvet, Франція), Monoscreen AbELISA BoHv-4 та BIO-X BHV-4 ELISA KIT (Bio-X Diagnostics, Бельгія), PrimaCheck BHV-4 Ab (Agrolabo, Іспанія) та ін..

Для ПЛР діагностики системи VetMAX™ BHV Type 4 Kit ПЛР у режимі реального часу (ThermoFisher Scientific, США), Kult® Bovine Herpesvirus 4 ПЛР у режимі реального часу (AniCon Labor GmbH, Німеччина) тощо.

Відносно профілактичних заходів, то засоби специфічної профілактики BHV-4 знаходяться в стадії розробки, проте популярність набирають векторні вакцини з використанням даного вірусу [83].

Профілактика базується на недопущенні виникнення в гурті стресових факторів різного походження та профілактики інших інфекційних захворювань шляхом своєчасної вакцинації. Заходи боротьби не розроблені.

Отже, діагностика виникнення абортів зводиться до виключення факторів, що їх спричинили, і перш за все це стосується інфекційних агентів в т.ч. BHV-4.

На сьогодні розроблено та введено в практику значний діагностичний арсенал відносно BHV-4 – це методи ІФА і ПЛР, тоді як профілактичні заходи не розроблені і базуються лише на недопущенні виникнення в гурті стресових факторів різного походження та профілактики інших інфекційних захворювань шляхом своєчасної вакцинації.

1.5. Узагальнення з огляду літератури.

Згідно з даними літератури аборти інфекційного генезу досить поширені у скотарських господарствах на території України і мають різний прояв відповідно до збудника тієї чи іншої інфекції. Найнижчий відсоток даної патології належить паразитарним (інвазійним) абортам (до 5,2%), за винятком неоспорозу (до 18,6%), який є відносно новою інфекцією ВРХ і ймовірно ефективні та якісні системи профілактики відносно нього ще не розроблені. На другому місці знаходяться бактеріальні аборти, що досягають рівня 16,2% і найбільший

відсоток інфекційних абортів припадає на вірусні захворювання, причому аборт у корів викликаний герпесвірусом 4-го типу (BHV-4) був виявлений у 22,4 % від загальної кількості інфекційних абортів, що привернуло нашу увагу до цього захворювання. Тим більше, що моніторингові дані відносно BHV-4 наявні лише на 2018-2020 рр.

До герпесвірусів відноситься значна кількість патогенів, що можуть вражати живі організми в т.ч. й людину. Більшість з них детально досліджена: встановлено розміри та біохімічний склад. Для ВРХ нині мають значення 5 типів герпесвірусів, причому, якщо 1-3 і 5 типи достатньо досліджені і мають епізоотологічне значення, то 4-тип внаслідок латентного перебігу інфекції у більшості випадків та відсутністю летальності характеризується недостатньо вивченою епізоотологічною роллю.

Вірус гаммагерпесу великої рогатої худоби 4 (BHV-4) значно поширений серед великої рогатої худоби в усьому світі (Європа, Америка, Азія та Африка), його було виділено як від клінічно здорових тварин, так і ВРХ з різними клінічними ознаками, включаючи респіраторні або репродуктивні розлади. Превалентність інфекції герпесвіруса 4 типу у різних країнах різна, найбільш висока (93,6 %) у клінічно здорових африканських буйволів. В Україні проведено моніторинг BHV-4 серед гуртів ВРХ лише у 2014-2018 рр. і встановлено наявність асоціації *Mycoplasma spp.* і BHV-4 на рівні 71,2 % заразної патології репродуктивної функції, що є підґрунтям для проведення подальшого моніторингу в Україні за BHV-4 серед гуртів ВРХ.

Діагностика виникнення абортів зводиться до виключення факторів, що їх спричинили, і перш за все це стосується інфекційних агентів в т.ч. . BHV-4. На сьогодні розроблено та введено в практику значний діагностичний арсенал відносно BHV-4 – це методи ІФА і ПЛР, тоді як профілактичні заходи не розроблені і базуються лише на недопущенні виникнення в гурті стресових факторів різного походження та профілактики інших інфекційних захворювань шляхом своєчасної вакцинації.

Таким чином, на основі проведеного літературного пошуку можна

сформувати напрями наукових досліджень за темою роботи:

1. Здійснити моніторинг абортів ВРХ, викликаних (ВНУ-4) в Україні;
2. Визначити ефективність діагностичних тестів відносно ВНУ-4;
3. Визначити і проаналізувати гематологічні та біохімічні показники крові за ВНУ-4;
4. Визначити ефективність імуностимулятора АНФЛУРОН розчин за ВНУ-4 в умовах господарства.

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

НУБІП України

Дослідження були проведені на базі ТОВ «Центр ветеринарної діагностики», Київ, Україна протягом 2020-2022 рр. Графічно схема досліджень наведена на рис. 2.1.

НУБІП України

Для моніторингу ВНУ-4 використовували наступні методи досліджень та порівнювали їх ефективність.

Молекулярні методи дослідження. ПЛР у режимі реального часу проводили з використанням VetMAX™ BHV Type 4 Kit (ThermoFisher Scientific, США).

НУБІП України

Для імуноферментного аналізу використовували тест-систему ID Screen® BHV-4 Indirect (IDvet, Франція).

НУБІП України

За період дослідження до Лабораторії молекулярної діагностики ТОВ «Центр Ветеринарної Діагностики» надходили зразки для виключення або підтвердження заразної етіології абортів з 15 областей України. У 2020 році досліджено 36 зразків, у 2021 – 31 і у 2022 – 16 зразків. Тобто за період 2020 – 2022 рр. було досліджено 83 випадки абортів. Для дослідження використовували вагінальні мазки, плаценту, внутрішні органи плода: мозок, серце, легені, тимус,

НУБІП України

селезінка, печінка, нирки, вміст сичуга, рідина з грудної та черевної порожнини. Відбір зразків органів від абортованого плоду проводили безпосередньо у секційній залі лабораторії під час проведення патологоанатомічного розтину.

НУБІП України

Вік, порода і термін вагітності тварин, що абортували, були різні.

НУБІП України

Гематологічні і біохімічні показники крові ВРХ вивчали на основі 2-х господарств: контрольному – де ВНУ-4 не виявляли та дослідному – з виявленою ВНУ-4, причому в останньому досліджували кров окремо від абортувавших (I дослідна) корів та тільних (II дослідна). Усього досліджено 30 проб крові (по 10 з кожної групи).

НУБІП України

Дослідження гематологічних показників включали визначення у стабілізованій крові кількості еритроцитів і лейкоцитів, вмісту загального гемоглобіну та лейкоформули – загальноприйнятими гематологічними

НУБІП України



Рис. 2.1 – Схема проведення експериментальних досліджень.

Кров стабілізували гепарином, а після відбору для гематологічних досліджень центрифугували для отримання плазми.

У плазмі крові експериментальних тварин досліджували рівень загальних протеїнів, альбумінів, фракції глобулінів, сечовини, креатиніну, глюкози, загальних ліпідів (ЗЛ), загального холестеролу (ЗХЛ) а також активність аспаратамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1), аланінамінотрансферази (АлАТ, КФ 2.6.1.2), за використання наборів реактивів виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) згідно інструкцій вкладок.

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів середньої молекулярної маси (ЦІК) визначали за методом Гриневича Ю.А. [84], шляхом осадження білкових комплексів антиген-антитіло ПЕГ-6000, а серомукоїдів (Sm) – спектрофотометрично, за різницею оптичної густини за довжини хвиль 260 нм та 280 нм, як описано в роботі Меньшинова В.В. [85].

Усі біохімічні дослідження виконували на спектрофотометрі SHIMADZU UV-1800 (Японія).

У якості імуностимулюючого засобу використовували АНФЛУРОН розчин виробництва ПрАТ «ВНП «Укрзооветпромстач», Київ, Україна.

Тварин обробляли відповідно до листівки-вкладки протягом 10 діб (додаток А) і повторно відбирали та надсилали проби крові для дослідження гематологічних та біохімічних показників відразу після закінчення лікування (перша доба) і через 30 діб після завершення лікування.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакета програм дисперсійного аналізу (ANOVA) StatPlus 7.6.5.0 (AnalystSoft Inc., США). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм Тьюкі (HSD різниці середніх) за рівня вірогідності 95,0 % ($p < 0,05$).

2.2. Характеристика бази виконання роботи

ТОВ «Центр Ветеринарної Діагностики» (рис. 2.2), знаходиться в місті Києві, вулиця Кайсарова 15а. (рис. 2.3.).

До центру входить 6 лабораторій, лабораторія бактеріології і патанатомії, молекулярної діагностики, вірусології, серології, гістології та лабораторія аналізу кормів.

Приміщення лабораторії складається з трьох поверхів. На першому поверсі є два входи, перший слугує для прийому патологічного матеріалу, другий для входу персоналу.

На першому поверсі розташована секційна, саме в ній проходить розтин і патологоанатомічне дослідження матеріалу, первинний висів на поживні середовища, відбір матеріалу для інших лабораторій.

На другому поверсі знаходиться лабораторія бактеріології, в ній проходить виділення чистої культури збудників бактеріальних інфекцій, ідентифікація виділеного збудника за допомогою біохімічних тестів та його серотипізація.

Лабораторія молекулярної діагностики займає частину третього поверху, в ній проходить визначення наявності збудника інфекційних хвороб (їх РНК або

ДНК) за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції.
Персонал лабораторії налічує 25 співробітників.

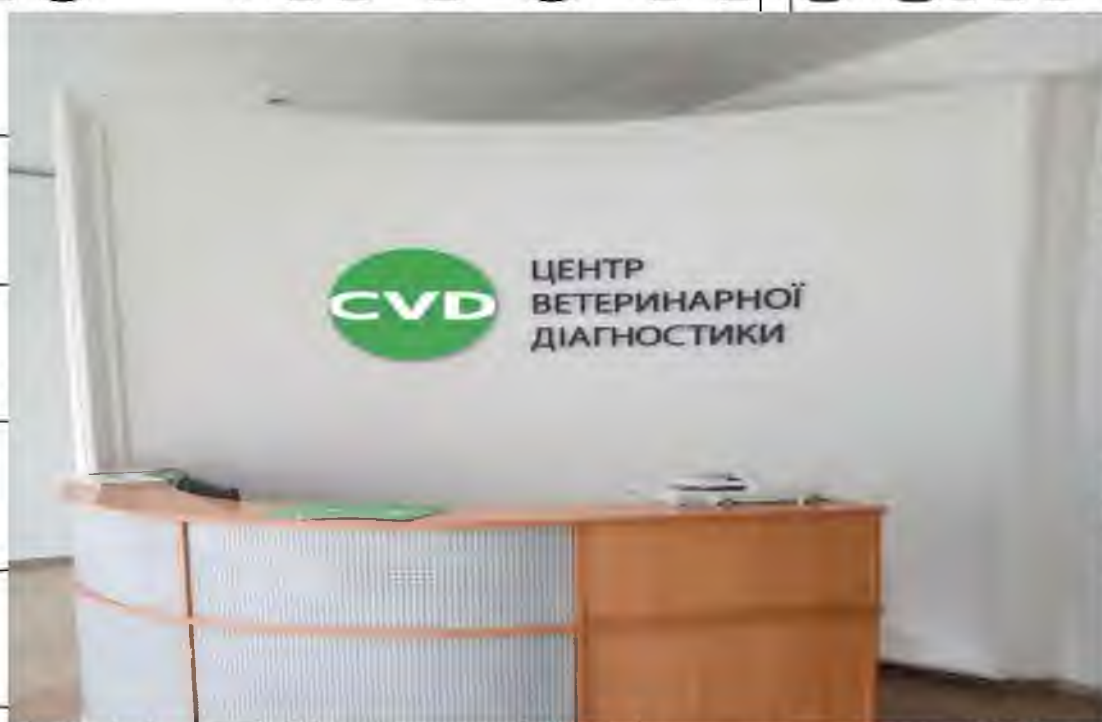


Рис. 2.2. Рецепція бази проведення досліджень.



Рис. 2.3. Загальний вигляд приміщення центру.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Моніторинг абортів ВРХ, викликаних (ВНУ-4) в Україні

За період дослідження до лабораторії молекулярної діагностики ТОВ «Центр Ветеринарної Діагностики» були направлені зразки для виключення або підтвердження заразної етіології абортів з усіх областей України, крім 9 областей (Закарпатської, Івано-Франківської, Чернівецької, Кіровоградської, Луганської, Донецької, Львівської, Одеської, Миколаївської) та АР Крим зразки не надсилались. Всього було досліджено 83 випадки абортів. Найбільше зразків було прийнято з Київської (15), Полтавської (13), Хмельницької (12), Черкаської (12), Чернігівської (8), Тернопільської (6), Вінницької (4) областей (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Кількість досліджених випадків абортів у корів за областями упродовж 2020-2022 років

№ з/ч	Області	2020	2021	2022	Разом по області
1	2	3	4	5	6
1	Київська	4	3	8	15
2	Полтавська	6	6	1	13
3	Хмельницька	5	5	2	12
4	Черкаська	6	5	1	12
5	Чернігівська	5	3	0	8
6	Тернопільська	2	2	2	6
7	Вінницька	1	2	1	4
8	Херсонська	1	1	0	2
9	Сумська	1	1	0	2
10	Дніпропетровська	1	1	0	2
11	Рівненська	0	1	1	2
12	Волинська	1	1	0	2
13	Запорізька	1	0	0	1
14	Харківська	1	0	0	1
15	Житомирська	1	0	0	1
16	Чернівецька	0	0	0	0

Кінець таблиці 3.1

	1	2	3	4	5	6
17	Донецька	0	0	0	0	0
18	Одеська	0	0	0	0	0
19	Луганська	0	0	0	0	0
20	АР Крим	0	0	0	0	0
21	Львівська	0	0	0	0	0
22	Кіровоградська	0	0	0	0	0
23	Івано-Франківська	0	0	0	0	0
24	Закарпатська	0	0	0	0	0
25	Миколаївська	0	0	0	0	0
	Всього	36	31	16	83	

Із 83 досліджуваних випадків абортів невизначеної етіології реєстрували у 31 випадку – 37,3 %, а абортів заразної етіології у 52 випадків – 62,7 %.

Серед абортів заразної етіології бактеріальні інфекції реєстрували у 21 випадках – 40,4 %, вірусні інфекції у 11 випадках – 21,2 %, протозоози у 3 випадках – 5,8 % та змішані інфекції у 17 випадках – 32,6 % (рис. 3.1).

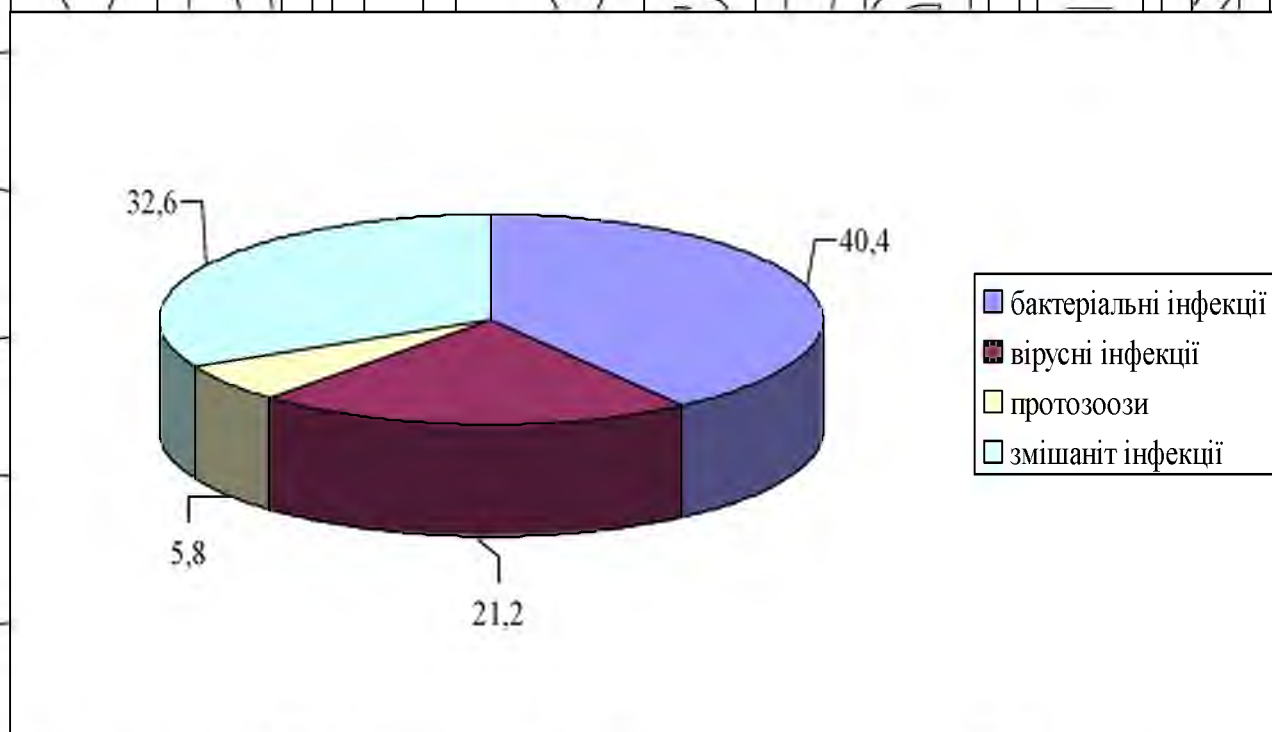


Рис. 3.1. – Етіологічна структура інфекційних абортів ВРХ за 2020-2022

Усього за дослідний період було виділено 70 ізолятів збудників, які викликали інфекційні аборти (табл. 3.2). Найбільшу кількість становили *Mycoplasma spp.* – 26 ізолятів, ВНУ-4 – 19, а також *Salmonella spp.* і ВВДВ відповідно по 6 ізолятів, по 3 ізоляти *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila spp.* та *Neospora caninum*, 2 ізоляти *Campylobacter fetus* і по одному *Leptospira spp.* і *Listeria monocytogenes*. Слід зазначити, що ВНУ-4 займала 27,1% виділених ізолятів.

Таблиця 3.2

Кількість виділених ізолятів збудників заразних хвороб упродовж 2020-2022 років

№ з/ч	Збудники	2020	2021	2022	Разом ізолятів/%
1	<i>Mycoplasma spp.</i>	10	8	8	26/37,1
2	ВНУ-4	7	7	5	19/27,1
3	<i>Salmonella spp.</i>	3	3	0	6/8,6
4	ВВДВ	2	3	1	6/8,6
5	<i>Coxiella burnetii</i>	1	1	1	3/4,3
6	<i>Chlamydophila spp.</i>	1	2	0	3/4,3
8	<i>Neospora caninum</i>	1	1	1	3/4,3
9	<i>Campylobacter fetus</i>	2	0	0	2/2,9
10	<i>Leptospira spp.</i>	1	0	0	1/1,4
11	<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0	0	1/1,4
	Всього	29	25	16	70

Під час аналізу географії збудників інфекційних абортів ВРХ встановлено, що у всіх 15 областях з надісланих зразків виділяли *Mycoplasma spp.* та герпесвірус 4 (ВНУ-4), у 3 областях – вірус вірусної діареї ВРХ (ВВДВ), у 5 областях – *Salmonella spp.*, у 3 областях – *Coxiella burnetii*, у 3 областях – *Neospora caninum*, у 2 областях – *Chlamydophila spp.*, у 2 областях – *Campylobacter fetus*, у 1 області – *Leptospira spp.* та *Listeria monocytogenes* (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Кількість ізолятів збудників заразних хвороб, які виділяли упродовж 2020-2022 років

Область	Виділені ізоляти	Кількість
1	2	3
Київська	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
	BHV-4	2
	<i>Salmonella spp.</i>	1
	BVDV	2
	<i>Coxiella burnetii</i>	1
	<i>Chlamydophila spp.</i>	1
	<i>Listeria monocytogenes</i>	1
Полтавська Хмельницька	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
	BHV-4	1
	BVDV	2
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
Черкаська	BHV-4	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	1
Чернігівська	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
	BHV-4	1
	<i>Salmonella spp.</i>	2
	<i>Coxiella burnetii</i>	1
	<i>Neospora caninum</i>	1
	<i>Campylobacter fetus</i>	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
Тернопільська	BHV-4	2
	<i>Coxiella burnetii</i>	1
	<i>Neospora caninum</i>	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
Вінницька	BHV-4	1
	<i>Chlamydophila spp.</i>	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
Херсонська	BHV-4	1
	<i>Salmonella spp.</i>	1
	<i>Neospora caninum</i>	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
	BHV-4	2
Сумська Дніпропетровська	<i>Salmonella spp.</i>	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
	BHV-4	2
	<i>Salmonella spp.</i>	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2

Кінець таблиці 3.3

1	2	3
Рівненська	<i>Mycoplasma spp.</i>	1
	BHV-4	1
	<i>Campylobacter fetus</i>	1
Волинська	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
	BHV-4	1
	<i>Chlamydophila spp.</i>	1
Запорізька	<i>Leptospira spp.</i>	1
	<i>Mycoplasma spp.</i>	2
	BHV-4	1
Харківська	<i>Mycoplasma spp.</i>	1
	BHV-4	1
	BVDV	2
Житомирська	<i>Mycoplasma spp.</i>	1
	BHV-4	1

Отже, BHV-4 є досить поширеною інфекцією, що виділяється у випадках абортів ВРХ в Україні: дана інфекція протягом 2020-2022 рр. була виділена у всіх 15 областях з яких надходили зразки на дослідження, при цьому в середньому 27,1 % виділених ізолятів за інфекційних абортів належали BHV-4.

3.2. Визначити ефективність діагностичних тестів відносно BHV-4

У нашій роботі ми порівнювали ПЛР у режимі реального часу (тест-система VetMAX™ BHV Type 4 Kit, виробництва ThermoFisher Scientific, США) та імуноферментний аналіз (тест-система ID Screen® BHV-4 Indirect, виробництва IDvet, Франція).

Для цього обома методами паралельно досліджували «негативні» і «позитивні» сироватки крові ВРХ (n=10). Слід зазначити, що використання як ПЛР, так й ІФА для діагностики BHV-4 давало 100 % ефективність: у 10 «негативних» сироватках крові ВРХ не знаходили біологічного матеріалу збудника BHV-4 методом ПЛР та не виявляли антитіл методом ІФА, тоді як у 10 «позитивних» сироватках було виявлено нуклеїнову кислоту збудника, а за методу ІФА – антитіла щодо BHV-4 (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Порівняльна характеристика методів діагностики ВНУ-4

Характеристика	ПЛР	ІФА
Ефективність відносно «позитивних» сироваток	100 %	100 %
Ефективність відносно «негативних» сироваток	100 %	100 %
Біоматеріал для досліджень	Будь-який (в.т.ч патологічний)	Сироватка крові, молоко
Час пробопідготовки	60 хв	20 хв
Час аналізу	60 хв	90 хв
Час підготовки реактивів	3-5 хв	3-5 хв
Загальний час досліджень	125 хв	115 хв
Кількість проб в тесті	50	192
Ціна тест-системи	7000-10000	4000-6000

ПЛР переважає ІФА відносно досліджуваного матеріалу: для дослідження в ПЛР на ВНУ-4 можна використовувати будь-який матеріал (як сироватку крові, змиви з піхви та і плаценту, внутрішні органи плода: мозок, серце, легені, тимус, селезінку, печінку, нирки, вміст сичуга, рідину з грудної та черевної порожнини тощо), тоді як ІФА обмежений біологічними рідинами (сироватка крові, молоко) (табл. 3.4).

Вказане вище призводить до збільшення терміну пробопідготовки за ПЛР в 3 рази, проте дещо компенсується часом аналізу проби (за ІФА він більший у 1,5 рази), тоді як підготовка реактивів до досліджень однакова для обох методів і становить 3-5 хв. Загальний час дослідження за ПЛР більший за ІФА на 8 % (табл. 3.4).

ІФА переважає ПЛР за кількістю можливих досліджень – у 3,8 рази відповідно та ціною: тест-системи ІФА дешевші за ПЛР у 1,7 рази (табл. 3.4).

Отже, ПЛР та ІФА займають ключове місце у діагностиці абортів, викликаних ВНУ-4 та виявлення власне інфекції в гурті. Обидві методики володіють високою специфічністю і точністю визначення. ПЛР переважає ІФА за можливістю використовувати для діагностики будь-який біологічний та

патологічний матеріал, проте поступається загальним часом проведення досліджень (на 8 %) та є більш коштовними (в 1,7 рази відносно ІФА).

3.3. Дослідження клінічних та біохімічних показників крові ВРХ за

ВНУ-4

Як вказувалося в огляді літератури на прояв ВНУ-4 можуть впливати стресові фактори, що супроводжуються зниженням резистентності, тому, на нашу думку, одним з ключових елементів профілактики даної інфекції є контролювання загального клінічного стану організму шляхом проведення диспансеризації гурту з відбором крові для визначення гематологічних і біохімічних показників.

Проведеними нами дослідженнями встановлено, що у ВРХ ІІ дослідної групи (тільки з ВНУ-4) була наявна тенденція до зниження кількості еритроцитів, лейкоцитів та концентрації загального гемоглобіну, тоді як у абортуючих ВРХ (І дослідна група), навпаки, спостерігали тенденцію до підвищення відповідних контрольних показників (табл. 3.5). Слід зазначити, що дані показники були в межах референтного рівня.

Значні зміни відзначали у лейкоформулі дослідних груп ВРХ, причому більш виражені зміни реєстрували у абортуючих корів (І дослідна група). Так, відсоток базофілів, еозинофілів та моноцитів вірогідно не відрізнявся від контролю у обох дослідних групах. У І дослідній групі (абортівані тварини) відзначали підвищення відсотку юних нейтрофілів у 15,3 рази, паличкоядерних нейтрофілів – у 2,8 рази, сегментоядерних нейтрофілів – на 9,3 %, тоді як відсоток лімфоцитів знижувався на 23,7 % ($P < 0,05$). У ІІ дослідній групі (тільки тварини) відзначали підвищення відсотку юних нейтрофілів у 11 разів, паличкоядерних нейтрофілів – у 2,3 рази, сегментоядерних нейтрофілів – на 11,5 %, тоді як відсоток лімфоцитів знижувався на 18,9 % ($P < 0,05$) (табл. 3.5). Слід зазначити, що відсоток юних і паличкоядерних нейтрофілів перевищували референтний рівень.

Таблиця 3.5

Гематологічні показники клінічно здорових корів та з виявленою ВНВ-4 (M±m, n=10)

Групи	К	Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /дм ³	Концентрація загального гемоглобіну, г/дм ³
Контроль		6,87±0,21	102,67±1,68
Дослідні	I	7,00±0,18	103,43±1,15
	II	6,91±0,27	101,87±1,51
Референтний рівень [86]		5,0-7,5	95,0-125,0

Примітки: Контроль – ВРХ з господарства вільного від ВНВ-4; I – абортувачі ВРХ з господарства з виявленим ВНВ-4; II – тільні ВРХ з господарства з виявленим ВНВ-4.

Таблиця 3.6

Лейкограма крові клінічно здорових корів та з виявленою ВНВ-4 (M±m, n=10)

Групи	Базофіли, %	Еозинофіли, %	Нейтрофіли (псевдоеозинофіли), %			Лімфоцити, %	Моноцити, %	
			Юні	Паличко-ядерні	Сегменто-ядерні			
Контроль	1,80±0,24	5,30±0,15	0,30±0,30*	3,0±0,11	31,20±0,55	55,60±0,68	3,10±0,24	
Дослідні	I	4,30±0,32	5,40±0,32	4,60±0,26*	8,30±0,33*	34,10±0,73*	42,40±0,51*	3,20±0,37
	II	1,60±0,17	5,20±0,24	3,30±0,19*	6,80±0,27*	34,80±0,68*	45,10±0,45*	3,90±0,66
Референтний рівень [86]	0-2	5-8	0-1	2-5	20-35	40-65	2-7	

Примітки: Контроль – ВРХ з господарства вільного від ВНВ-4; I – абортувачі ВРХ з господарства з виявленим ВНВ-4; II – тільні ВРХ з господарства з виявленим ВНВ-4; * – P < 0,05 – проти контрольної групи.

Певні зміни відмічали й у протеїновому профілі плазми крові ВРХ (табл. 3.7). Так, концентрація загальних протеїнів вірогідно знижувалася ($P < 0,05$) у плазмі крові ВРХ I і II дослідних груп на 7,8 і 23,4 % відносно контролю і знаходилася нижче межі референтного рівня.

Таблиця 3.7

Стан показників протеїнового профілю та неспецифічної резистентності у плазмі крові клінічно здорових корів та з виявленою ВНВ-4 ($M \pm m, n=10$)

Групи тварин		Показник
Загальні протеїни, г/дм ³		
Референтний рівень [86]		72-86
Контрольна (вільні від ВНВ-4)		74,66±1,12
Дослідні	I (ВНВ-4, аборт)	68,82±0,78*
	II (ВНВ-4, тільні)	56,39±0,92*
Альбуміни, %		
Референтний рівень [86]		38-50
Контрольна (вільні від ВНВ-4)		43,53±0,97
Дослідні	I (ВНВ-4, аборт)	46,81±1,29
	II (ВНВ-4, тільні)	49,14±0,84*
Загальні глобуліни, %		
Референтний рівень [86]		50-62
Контрольна (вільні від ВНВ-4)		56,47±0,91
Дослідні	I (ВНВ-4, аборт)	53,19±0,73
	II (ВНВ-4, тільні)	50,86±1,28*
ЦІК, мг/см ³		
Контрольна (вільні від ВНВ-4)		0,16±0,02
Дослідні	I (ВНВ-4, аборт)	0,19±0,01
	II (ВНВ-4, тільні)	0,31±0,01*
Sm, мг/см ³		
Контрольна (вільні від ВНВ-4)		2,46±0,13
Дослідні	I (ВНВ-4, аборт)	2,51±0,08
	II (ВНВ-4, тільні)	2,98±0,02*

Примітка. * – $P < 0,05$ – проти контрольної групи.

Відсоток альбумінів та загальних глобулінів у всіх групах знаходився в

межах референтного рівня, проте у абортіваних тварин (I дослідна група) відзначали тенденції до підвищення відсотку альбуминів та до зниження загальних глобулінів, а в II дослідній групі (тільні) відсоток альбуминів був вищим відносно контролю на 12,9 % ($P < 0,05$), тоді як відсоток загальних глобулінів знижувався на 9,9 % ($P < 0,05$) (табл. 3.7).

Концентрація ЦК у плазмі крові тварин I дослідної групи мала тенденцію до підвищення поряд з тенденцією до підвищення серомукоїдів, тоді як у II дослідній групі спостерігали вірогідне підвищення ($P < 0,05$) концентрації ЦК майже в двічі та підвищення ($P < 0,05$) вмісту серомукоїдів – на 21,1 % відносно таких показників у контрольній групі (табл. 3.7).

Результати аналізу біохімічних показників, які характеризують стан обміну речовин в організмі ВРХ та ензиматичної активності наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8
Стан показників обміну речовин та ензиматичної активності у плазмі крові клінічно здорових корів та з виявленою ВHV-4 ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин		Показник
1	2	
Концентрація сечовини, ммоль/дм ³		
Референтний рівень [86]		3,0-6,5
Контрольна (вільні від ВHV-4)		4,71±0,11
Дослідні	I (ВHV-4, аборт)	5,09±0,13
	II (ВHV-4, тільні)	7,43±0,16*
Концентрація креатиніну, мкмоль/дм ³		
Референтний рівень [86]		70,0-130,0
Контрольна (вільні від ВHV-4)		86,17±1,33
Дослідні	I (ВHV-4, аборт)	86,48±1,54
	II (ВHV-4, тільні)	87,23±1,19
Концентрація глюкози, ммоль/дм ³		
Референтний рівень [86]		2,5-3,33
Контрольна (вільні від ВHV-4)		2,67±0,09

Кінець таблиці 3.8

	1	2
Дослідні	I (ВНУ-4, аборт)	2,54±0,11
	II (ВНУ-4, тільні)	3,00±0,05*
Концентрація загальних ліпідів, г/дм ³		
Контрольна (вільні від ВНУ-4)		
		4,24±0,12
Дослідні	I (ВНУ-4, аборт)	4,31±0,10
	II (ВНУ-4, тільні)	4,19±0,09
Концентрація загального холестеролу,		
Референтний рівень [86]		
		1,56-3,54
Контрольна (вільні від ВНУ-4)		
		1,93±0,07
Дослідні	I (ВНУ-4, аборт)	2,00±0,05
	II (ВНУ-4, тільні)	1,81±0,09
Активність АЛат, мкмоль/год×см ³		
Контрольна (вільні від ВНУ-4)		
		0,38±0,01
Дослідні	I (ВНУ-4, аборт)	0,51±0,03*
	II (ВНУ-4, тільні)	0,68±0,01*
Активність АсАт, мкмоль/год×см ³		
Контрольна (вільні від ВНУ-4)		
		0,81±0,03
Дослідні	I (ВНУ-4, аборт)	1,03±0,04*
	II (ВНУ-4, тільні)	1,39±0,04*
Примітка. * – P < 0,05 – проти контрольної групи.		

Так, у плазмі крові ВРХ I дослідної групи (абортувачки) спостерігали тенденції до підвищення концентрації сечовини, креатиніну, ЗЛ і ЗХС, тоді як активність АЛат і АсАт була вірогідно вищою (P<0,05) на 34,2 і 27,2 %, а концентрація глюкози мала тенденцію до зниження відносно контрольних показників (табл. 3.8).

У плазмі крові ВРХ II дослідної групи (тільні) спостерігали тенденцію до підвищення концентрації креатиніну, тоді як концентрація сечовини, глюкози та активність АЛат і АсАт були вірогідно вищими (P<0,05) на 57,7; 12,4 та 78,9 і 71,6 %, а концентрації ЗЛ і ЗХС мали тенденцію до зниження відносно контрольних показників (табл. 3.8).

Отже, за ВНУ-4 у ВРХ значні зміни відмічали в лейкоформулі та показниках протеїнового профілю і неспецифічної резистентності, що

призводило до незначних порушень з боку протеїнового і вуглеводного обмінів та вказувало на наявність зниження імунної резистентності в гурті. Отримані дані можуть бути використані у якості орієнтувального тесту для досліджень поголів'я відносно BHV-4.

3.4. Встановлення ефективності імуностимулятора АНФЛУРОН розчин за BHV-4.

На основі даних підрозділу 3.3 спеціалістам господарства було рекомендовано застосування імуностимулюючих засобів з подальшим дослідженням гематологічних та біохімічних показників крові тварин. В умовах господарства у якості імуностимулятора було обрано АНФЛУРОН розчин виробництва ГІРАТ «ВНП «Укрзооветпромстач», Київ, Україна.

Дослідженнями гематологічних показників встановлено, що кількість еритроцитів на обох термінах досліджень мала тенденцію до підвищення, тоді як кількість лейкоцитів вірогідно підвищувалася ($P < 0,05$) вже на першу добу після проведеного лікування на 5,0 % і до 30 доби досліді їх кількість зростала на 25,3 % ($P < 0,05$). Концентрація загального гемоглобіну також зростала відносно початку експерименту ($P < 0,05$): на першу добу перевищення становило 6,4 %, а на 30-ту – 7,6 % (табл. 3.9).

Позитивні зміни реєстрували у лейкоформулі крові ВРХ: відсоток юних нейтрофілів вже на першу добу після лікування входив у межу референтного рівня (зниження ($P < 0,05$) становило 78,5 % відносно початкового терміну) і залишався таким на 30 добу після лікування (знижувався на 87,0 %) (табл. 3.10).

Аналогічно юним до референтного рівня приходив відсоток паличкоядерних нейтрофілів: на першу добу після лікування його зниження ($P < 0,05$) відносно початкового показника становило 51,6 %, а на 30-ту добу – 57,9 %. Відсоток сегментоядерних нейтрофілів також знижувався через добу і 30 добу після лікування відповідно на 5,7 і 8,2 % ($P < 0,05$), тоді як відсоток лімфоцитів збільшувався на даних термінах на 16,6 і 18,1 % відповідно ($P < 0,05$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.9

Гематологічні показники ВРХ після 10 добового застосування препарату АНФЛУРОН розчин (M±m, n=10)

Групи	К	Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /дм ³	Концентрація загального гемоглобіну, г/дм ³
До лікування	6,91±0,27	7,55±0,27	101,87±1,51
Через добу після лікування	7,00±0,35	7,93±0,18*	108,43±1,67*
Через 30 діб після лікування	7,18±0,19	9,46±0,31*	109,61±1,14*
Референтний рівень [86]	5,0-7,5	6,0-12,0	95,0-125,0
Примітка * – P < 0,05 – відносно показника «до лікування»			

Таблиця 3.10

Лейкограма крові ВРХ після 10 добового застосування препарату АНФЛУРОН розчин (M±m, n=10)

Групи	Базофіли, %	Еозинофіли, %	Нейтрофіли (псевдоеозинофіли), %			Лімфоцити, %	Моноцити, %
			Юні	Паличко- ядерні	Сегменто- ядерні		
До лікування	1,60±0,17	5,20±0,24	3,30±0,19	6,80±0,27	34,80±0,68	45,10±0,45*	3,90±0,66
Через добу після лікування	1,30±0,21	5,69±0,19	0,71±0,15*	3,29±0,30*	32,81±0,52*	52,60±0,38*	3,60±0,63
Через 30 діб після лікування	1,43±0,17	5,58±0,31	0,43±0,17*	2,86±0,34*	31,93±0,66*	53,27±0,42*	4,50±0,48
Референтний рівень [86]	0-2	5-8	0-1	2-5	20-35	40-65	2-7
Примітка * – P < 0,05 – відносно показника «до лікування»							

Відсоток базофілів, еозинофілів та моноцитів зазнавав певних коливань, проте не вірогідних і був у межах референтного рівня (табл. 3.10).

Слід зазначити, що позитивні зрушення були зафіксовані й відносно показників протеїнового профілю та неспецифічної резистентності у плазмі крові ВРХ після 10 добового застосування препарату АНФЛУРОН розчин (табл. 3.11).

Так, підвищення концентрації загальних протеїнів на першу добу після лікування становило 26,1 %, а на 30-ту – 34,7 % ($P < 0,05$) відносно показника «до лікування». Концентрація альбумінів знижувалася ($P < 0,05$) на 9,1 і 14,8 %, а загальних глобулінів підвищувалася ($P < 0,05$) на 8,7 і 14,3 % через добу та 30 днів після завершення лікування тварин препаратом АНФЛУРОН розчин. Концентрація ЦИК у плазмі крові ВРХ через добу після лікування імуностимулятором знижувалася на 12,7 %, а на 30-ту добу – на 34,5 % відносно початкового показника ($P < 0,05$), концентрація серомукоїдів також знижувалася на обох термінах досліджень на 22,1 і 26,2 % відповідно ($P < 0,05$) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Стан показників протеїнового профілю та неспецифічної резистентності у плазмі крові ВРХ після 10 добового застосування препарату АНФЛУРОН розчин ($M \pm m$, $n=10$)

Групи тварин	Показник
1	2
Загальні протеїни, г/дм ³	
Референтний рівень [86]	
72-86	
До лікування	66,39 ± 0,92
Через добу після лікування	71,12 ± 1,24*
Через 30 днів після лікування	75,94 ± 1,48*
Альбуміни, %	
Референтний рівень [86]	
38-50	
До лікування	49,14 ± 0,84
Через добу після лікування	44,69 ± 1,19*

Кінець таблиці 3.11

1	30
Через 30 днів після лікування	41,87±0,71*
Загальні глобуліни, %	
Референтний рівень [86]	50-62
До лікування	50,86±1,28
Через добу після лікування	55,31±1,03*
Через 30 днів після лікування	58,13±1,41*
ЦК, мг/см ³	
До лікування	0,11±0,01
Через добу після лікування	0,096±0,01*
Через 30 днів після лікування	0,072±0,01*
Sm, мг/см ³	
До лікування	2,98±0,02
Через добу після лікування	2,32±0,02*
Через 30 днів після лікування	2,20±0,01*

Примітка. * – P < 0,05 – відносно показника «до лікування».

Стан показників обміну речовин та ензиматичної активності у плазмі крові ВРХ після лікування також поліпшувався. Біохімічними дослідженнями встановлено, що на першу добу після лікування у плазмі крові ВРХ мала місце тенденція до зниження концентрації креатиніну, ЗЛ і ЗХС, тоді як концентрація сечовини знижувалася на 31,1 %, глюкози – на 5,3 %, активність АЛат і АсАт – на 35,3 і 21,6 % (P<0,05) відносно початкового показника.

Аналогічну картину спостерігали і на 30-ту добу: тенденція до зниження концентрації креатиніну, ЗЛ і ЗХС, а також зниження концентрації сечовини, глюкози й активності АЛат і АсАт на 32,2; 6,3 й 39,7 і 30,2 % (P<0,05) відносно початкового показника (табл. 3.12).

Слід також зазначити, що у даному господарстві не спостерігали випадків абортів після застосування імуностимулятора АНФЛУРОН розчин, що дозволяє включити його в схему профілактичних заходів відносно ВНВ-4.

Таблиця 3.12

Стан показників обміну речовин та ензиматичної активності у плазмі крові ВРХ після 10 добового застосування препарату АНФЛУРОН розчин (M±m, n=10, * – P < 0,05 – відносно показника «до лікування»)

Групи тварин	Показник
Концентрація сечовини, ммоль/дм ³	
Референтний рівень [86]	3,0-6,5
До лікування	7,43±0,16
Через добу після лікування	5,12±0,11*
Через 30 діб після лікування	5,04±0,10*
Концентрація креатиніну, мкмоль/дм ³	
Референтний рівень [86]	70,0-130,0
До лікування	87,23±1,19
Через добу після лікування	86,72±1,47
Через 30 діб після лікування	86,14±1,22
Концентрація глюкози, ммоль/дм ³	
Референтний рівень [86]	2,5-3,33
До лікування	3,00±0,05
Через добу після лікування	2,84±0,03*
Через 30 діб після лікування	2,81±0,03*
Концентрація загальних ліпідів, г/дм ³	
До лікування	4,19±0,09
Через добу після лікування	4,07±0,10
Через 30 діб після лікування	4,10±0,06
Концентрація загального холестеролу,	
Референтний рівень [86]	1,56-3,54
До лікування	1,81±0,09
Через добу після лікування	1,74±0,07
Через 30 діб після лікування	1,79±0,09
Активність АЛАТ, мкмоль/год×см ³	
До лікування	0,68±0,01
Через добу після лікування	0,44±0,01*
Через 30 діб після лікування	0,41±0,01*
Активність АСАТ, мкмоль/год×см ³	
До лікування	1,39±0,04
Через добу після лікування	1,09±0,06*
Через 30 діб після лікування	0,97±0,04*

Отже, застосування імуностимулятора АНФЛУРОН розчин призводить до нормалізації стану показників протеїнового профілю, неспецифічної резистентності, обміну речовин та ензиматичної активності в плазмі крові ВРХ позитивних відносно ВНВ-4 та зникненню випадків абортів в гурті, що свідчить про його ефективність і можливість використання його в схемі профілактичних заходів відносно ВНВ-4.

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ЇХ ЕКОЛОГІЧНЕ ТА ЕКОНОМІЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ

Результати моніторингу інфекційних абортів в Україні проведеного нами в 2020-2022 рр. свідчать, що ВНВ-4 є досить поширеною інфекцією, яка виділяється у випадках абортів ВРХ в Україні: дана інфекція була виділена у всіх 15 областях з яких надходили зразки на дослідження, при цьому в середньому 27,1% виділених ізолятів інфекційних хвороб належали ВНВ-4. Якщо інтерпретувати наші дані в отримані раніше вітчизняними вченими [3, 77, 87], то матимемо наступну тенденцію (рис. 4.1).



Рис. 4.1. – Динаміка виявлення ВНВ-4 в Україні за 2014-2022 рр. згідно [3, 77, 87] та нашими дослідженнями.

Як показано на графіку поширення ВНВ-4 в Україні має тенденцію до підвищення, про що свідчить підвищення кількості виділених ізолятів вірусу на 25,5% у порівнянні з 2020 роком, тому необхідно звернути увагу до даної інфекції та провести більш масштабні дослідження, оскільки даних однієї лабораторії замало для формування конкретних висновків.

ПЛР та ІФА займають ключове місце у діагностиці абортів, викликаних ВПВ-4 та виявлення власне інфекції в гурті. Обидві методики володіють високою специфічністю і точністю визначення, ПЛР переважає ІФА за можливістю використовувати для діагностики будь-який біологічний та патологічний матеріал, проте поступається загальним часом проведення досліджень (на 8 %) та є більш коштовними (в 1,7 рази відносно ІФА).

Слід зазначити, що дані методики виконують різні задачі. Так, ПЛР-аналіз виявляє присутність вірусу [88] та визначає, чи тварина хвора на ВПВ-4.

Методом полімеразної ланцюгової реакції ми можемо виявити в біологічному матеріалі від тварин, власне, нуклеїнову кислоту самого збудника вірусу. Що це нам дає: в першу чергу, ми підтверджуємо, що тварина хворіє, а в другу чергу, ми розуміємо, що якщо ПЛР – позитивний, то ця тварина є небезпечна для решти гурту. Вона виділяє вірус і її потрібно обов'язково ізолювати, в незалежності від того чи є в неї симптоми, чи немає. З використанням ІФА можна визначити чи тварина перехворіла на ВПВ-4: чи є у тварини антитіла, які виробляються, якщо в організмі є вірус [89].

У тварин, інфікованих герпесвірусом 4 типу, відзначається імунодефіцитний стан [74]. Діагностика імуносупресивних (дефіцитних) станів у тварин ґрунтується на багатьох методах досліджень [86]. До яких входять анамністичні дані, клінічне обстеження, проте найінформативнішими є дослідження крові. При дослідженні лейкограми визначають порушення диференціації клітин (гіперсегментація нейтрофілів, збільшення кількості паличкоядерних і юних нейтрофілів тощо), зменшення загальної кількості лімфоцитів, у тому числі Т- і В-лімфоцитів, зниження їх функціональної активності, низький рівень фагоцитарної активності та індексу завершеності фагоцитозу, імунорегуляторного індексу (співвідношення теофілін резистентних і теофілінчутливих Т-лімфоцитів). У сироватці крові загальна кількість білка, імуноглобулінів та їх окремих класів, бактерицидна й лізоцим на активність і титр неспецифічних антитіл знижуються. Концентрація загальних імуноглобулінів у сироватці крові менше 15 мг/мл, загального білка – 55 г/л і

фагоцитарної активності нейтрофілів крові – 30 % вказує на імунодефіцитний стан організму тварин [86].

Враховуючи діагностичне значення серомукоїдів за субклінічних запальних процесів [90], можна зробити припущення про прихований перебіг запального процесу або початок його розвитку. ЦК – комплекси, які складаються з антигену, антитіл і пов'язаних з ними компонентів комплементу С3, С4, С1q. У нормі імунні комплекси, що утворилися в кровотоці, фагоцитуються і руйнуються як фагоцитами, так і печінкою. Однак, при збільшенні їх розміру (при надлишку антигену і наявності в їх структурі IgM,

С1q-компонента комплементу) комплекси можуть відкладатися в периваскулярному просторі і кірковому шарі нирок, викликаючи активацію комплементу і запальні процеси. Найчастіше імунні комплекси відкладаються в ендотелії кровоносних судин, ниркових клубочках, суглобах, що, відповідно, проявляється клінічними ознаками васкуліту, гломерулонефриту, артрити [91], що, на нашу думку, може спровокувати аборт у вагітних тварин.

Наші дослідження підтверджують викладені вище факти, проте, результати наших досліджень більше вказують на виражену імуносупресію в організмі тварин, яка без втручання ветеринарних лікарів могла перерости в імунодефіцитний стан.

Застосування імуностимулятора АНФЛУРОН розчин призводить до нормалізації стану показників протеїнового профілю, неспецифічної резистентності, обміну речовин та ензиматичної активності в плазмі крові ВРХ позитивних відносно ВHV-4 та зникненню випадків абортів в гурті, що свідчить про його ефективність і можливість використання його в схемі профілактичних заходів відносно ВHV-4. Це відбувається за рахунок фармакологічних властивостей препарату. Так, інтерферони (ІФН) – це група біологічно активних білків або глікопротеїдів, синтезованих клітинами в процесі захисної реакції на

чужорідні агенти – вірусну інфекцію, антигенний чи мітогенний вплив. ІФН різних видів тварин, незважаючи на незначні міжвидові розходження в амінокислотному складі, ефективно працюють у організмах гетерогенних

тварин. При контакті ІФН з різноманітними клітинами організму, останні стають несприйнятливими до майже всіх відомих вірусів і до багатьох токсинів білкової та іншої природи. Також ІФН-и на відміну від імуностимуляторів (індукторів ІФН) є дуже потужними модуляторами імунної системи, вони діють як коректор без зайвого «підхльостування» систем організму і мають лікувальний ефект навіть на вкрай ослаблених тварин.

α-ІФН. Виробляється лімфоїдними клітинами у відповідь на чужорідні агенти – віруси, бактерії або неопластичні агенти. Дифузійна здатність α-ІФН дуже висока. α-ІФН призначений для вільної циркуляції і захисту органів, у тому числі тих, що мають природні захисні бар'єри, такі як гематоенцефалічний, плацентарний і ін.. Активізує майже всі клітини імунної системи, сприяє виробленню антитіл. Модулює В-клітинний імунітет.

γ-ІФН. Поряд з іншими цитокінами продукується активованими Т-лімфоцитами. Опосередковує різноманітні імунорегуляторні функції. Противірусна активність нижча, ніж у α-ІФН. Активізує клітини імунної системи, особливо макрофаги (підвищує активність в 1000 разів). Модулює Т-клітинний імунітет.

Рекомбінантні інтерферони – білки, аналоги природних (нативних) інтерферонів – продукт синтезу генно-інженерно-модифікованих мікробних клітин, у генетичний апарат яких вбудована відповідна нуклеотидна послідовність (додаток А)

Оскільки проти BHV-4 немає специфічної профілактики (вакцин) для профілактики абортів необхідно слідкувати за природною резистентністю тварин шляхом дослідження гематологічних та біохімічних показників та регулярно досліджувати сироватки крові на наявність даної інфекції. Дослідження бажано проводити перед плановим осіменінням та після отелу.

4.1 Економічна ефективність

Визначення економічних збитків та економічної ефективності ветеринарних заходів з профілактики та ліквідації хвороби проводили

користуючись «Методикою визначення економічної ефективності ветеринарних заходів».

Вартість приплоду при народженні встановлювали за вартістю основної продукції, одержаної за рахунок кормів, затрачених на утворення приплоду, за формулою:

$$B_t = 3,61 \times C, \text{ де}$$

B_t – вартість теляти при народженні, грн.;

3,61 – кількість молока, яке можна одержати за рахунок кормів, що витрачаються на утворення приплоду однієї корови молочних порід, ц.;

C – ціна одиниці продукції, грн. (на травень 2022 становить 10,4 грн [92]);

$$B_t = 3610 \times 10,4 = 3754,40 \text{ (грн.)}$$

Оскільки в лабораторію не надходили дані, на якому місяці тільності тварина абортувала, нами було вираховано вартість одного плода, та наведено збитки від недоотримання приплоду по областях (табл. 4.1).

Збитки від недоотримання приплоду по областях

упродовж 2020-2022 років

№ п/п	Області	Загальна кількість абортів за 2020-2022 рр.	Збитки (грн.)
1	Київська	15	56316,0
2	Полтавська	13	48807,2
3	Хмельницька	12	45052,8
4	Черкаська	12	45052,8
5	Чернігівська	8	30035,2
6	Тернопільська	6	22526,4
7	Вінницька	4	15017,6
8	Херсонська	2	7508,8
9	Сумська	2	7508,8
10	Дніпропетровська	2	7508,8
11	Рівненська	2	7508,8
12	Волинська	2	7508,8
13	Запорізька	1	3754,4
14	Харківська	1	3754,4
15	Житомирська	1	3754,4

Таблиця 4.1

Отже, загальна сума збитків від недоотримання приплоду склала 311615,2 тис.грн, найбільша частина збитків припала на Київську область (56316,0 тис.грн.), Полтавську (48807,20 тис.грн.), Хмельницьку і Черкаську (по 45052,80 тис.грн.), Чернігівську (30035,20 тис.грн.), Тернопільську (22526,40 тис.грн.), та Вінницьку (15017,60 тис.грн.) області.

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. BHV-4 є досить поширеною інфекцією, що виділяється у випадках абортів ВРХ в Україні; дана інфекція протягом 2020-2022 рр. була виділена у всіх 15 областях, з яких надходили зразки на дослідження, при цьому в середньому 27,1 % виділених ізолятів за інфекційних абортів належали BHV-4.

2. ПЛР та ІФА займають ключове місце у діагностиці абортів, викликаних BHV-4 та виявлення власне інфекції в гурті. Обидві методики володіють високою специфічністю і точністю визначення, ПЛР переважає ІФА за можливістю використовувати для діагностики будь-який біологічний та патологічний матеріал, проте поступається загальним часом проведення досліджень (на 8 %) та є більш коштовними (в 1,7 рази відносно ІФА).

3. Гематологічними та біохімічними дослідженнями за BHV-4 у ВРХ значні зміни відмічали в лейкоформулі та показниках протеїнового профілю і неспецифічної резистентності, що призводило до незначних порушень з боку протеїнового та вуглеводного обміну та вказувало на наявність зниження імунної резистентності в гурті. Отримані дані можуть бути використані у якості орієнтуючого тесту для досліджень поголів'я відносно BHV-4.

4. Застосування імуностимулятора АНФЛУРОН розчин призводить до нормалізації стану показників протеїнового профілю, неспецифічної резистентності, обміну речовин та ензиматичної активності в плазмі крові ВРХ позитивних відносно BHV-4 та зникненню випадків абортів в гурті, що свідчить про його ефективність і можливість використання в схемі профілактичних заходів відносно BHV-4.

Пропозиції виробництву

Слідкувати за природною резистентністю тварин шляхом дослідження гематологічних та біохімічних показників та регулярно досліджувати сироватки крові на наявність даної інфекції. Дослідження бажано проводити перед плановим осіменінням та після отелу. За наявності імносупресії в гурті застосовувати імуностимулятор АНФЛУРОН розчин (або аналогічний) згідно з листівкою вкладкою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Сачук, Р.М., Стравський, Я.С., Шевченко, А.М., Кацараба, О.А. і Жигалюк, С.В. (2020). Поширення акушерської патології корів у провідних сільськогосподарських підприємствах Хмельницької області. *Науковий вісник НУВБМБ імені С.З. Гжицького*. 22(97), 181-186.

2. Сачук, Р.М., Стравський, Я.С., Кацараба, О.А., Жигалюк, С.В., Кулінич, О.В. і Кушнір, М.І. (2019). Моніторинг акушерської патології корів у сільськогосподарських підприємствах Рівненської області. *Науковий вісник Днізівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького*. 21(96), 117-123.

3. Репродуктивна паталогія ВРХ. Особливості лабораторної діагностики. *Молоко і ферма*. 5(60), жовтень 2020. 76-81.

4. Nefedchenko, A. V., Koteneva, S. V., Glotova, T. I. & Glotov, A. G. (2020). Frequency of detection of bovine herpesvirus 4 in cattle during outbreaks of infectious diseases on big dairy farms. *Veterinariya*. 5, 19-23.

5. Peshev, R., Christova, L., & Slaveikov, P. (2013). Bovine Herpes virus 4 (BHV4) infection induced by stress in imported cows. *Revue Méd. Vét.* 164, 112-119.

6. Корейба, Д.В., Алексеева, Н.В. і Дуда, Ю.В. (2021). Аборти та їх наслідки в корів. *Тваринництво сьогодні. Ветеринарія*. 8, 26-33.

7. Яблонський, В. А., Хомин, С. П., Калиновський, Г. М., Харута, Г. П., Харенко, М. І., Завірюха В. І., Любецький В. Й. *Ветеринарне акушерство, гінекологія та біотехнологія відтворення тварин з основами андрології.* / За редакцією В. А. Яблонського та С. П. Хомина. Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2006. 592 ISBN 966-382-037-3

8. Yao C (2015). Tritrichomonas foetus infections in female beef cattle with abortion in Wyoming, USA. *JMM Case Rep.* 2(2), 1-5.

<https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.000028>

9. Yao, C. (2021). Control and eradication of bovine trichomonosis in Wyoming, USA by testing and culling positive bulls. *Vet Res* 52, 129

<https://doi.org/10.1186/s13567-021-00996-w>

10. Cabral, A. D., Carnargo, C. N., Galleri, N. T. C., Okuda, L. H., Pituco, E. M., & Del Fava, C. (2013). Screening for *Toxoplasma gondii* in aborted bovine fetuses in Brazil. *Arquivos Do Instituto Biológico*, 80(1), 103–105.

<https://doi.org/10.1590/s1808-16572013000100015>

11. Smaapar, R.M. (2016). The common zoonotic protozoal diseases causing abortion. *J. Parasit. Dis* 40(4), 1116-1129. <https://doi.org/10.1007/s12639-015-0661-5>

12. Stelzer, S., Basso, W., Silván, J. B., Ortega-Mora, L. M., Maksimov, P.,

Gethmann, J., ... Schares, G. (2019). *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis in farm animals: Risk factors and economic impact. *Food and Waterborne Parasitology*, 12, e00037. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00037>

13. Fesseha, H., Mathewos, M., Eshetu, E. & Tefera B. (2022). Babesiosis in cattle and ixodid tick distribution in Dasenech and Salamago Districts, southern Ethiopia. *Sci. Rep.* 12 6585. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10416-4>

14. Henker, L. C., Lorenzett, M. P., & Pavarini S. P. (2021). Bovine congenital babesiosis. *Braz J. Vet. Pathol.*, 14(1), 70-74. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v14i1p70-74>

15. Swilks, E., Fell, S. A., Hammer, J. F., Sales, N., Krebs, C. L., & Jenkins, C. (2017). Transplacental transmission of *Theileria orientalis* occurs at a low rate in field-affected cattle: infection in utero does not appear to be a major cause of abortion. *Parasites & Vectors*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2166-9>

16. Forshaw, D., Alex, S., Palmer, D., Cotter, J., Roberts, W., Jenkins, C., & Hair, S. (2020). *Theileria orientalis* Ikeda genotype infection associated with anaemia, abortion and death in beef cattle in Western Australia. *Australian Veterinary Journal*, 98(7), 290-297. <https://doi.org/10.1111/avj.12937>

17. Vickers, M. C., & Brooks, H. V. (1983). Suspected *Sarcocystis* infection in an aborted bovine foetus. *New Zealand Veterinary Journal*, 31(9), 166-166. <https://doi.org/10.1080/00480169.1983.35014>

18. Haddad, J.P., Dohoo, I.R., & VanLeeuwen, J.A. (2005). A review of Neospora

caninum in dairy and beef cattle – a Canadian perspective. *Can. Vet. J.* 46(3), 230-43.

19. Jiménez-Pelayo, L., García-Sánchez, M., Vázquez, P., Regidor-Cerrillo, J., Horcajo, P., Collantes-Fernandez, E., ... Ortega-Mora, L. M. (2019) Early Neospora caninum infection dynamics in cattle after inoculation at mid-gestation with high (Nc-Spain7)- or low (Nc-Spain1H)-virulence isolates. *Veterinary Research*, 50(1).

<https://doi.org/10.1186/s13567-019-0691-6>

20. Jaja, J. F., Mushonga, B., Green, E., & Muchenje, V. (2017) Financial loss estimation of bovine fasciolosis in slaughtered cattle in South Africa. *Parasite Epidemiology and Control*, 2(4), 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2017.10.001>

21. Storz, J., & Whiteman, C.E. (1981). Bovine Chlamydia Abortions. *The bovine practitioner*, 16, 71-75

22. Borel, N., Ilhoma, B., Spaeni, P., Weilenmann, R., Teankum, K., Brugnera, E., ... Pospischil, A. (2006). Chlamydia-related abortions in Cattle from Graubunden, Switzerland. *Veterinary Pathology*, 43(5), 702-708. <https://doi.org/10.1354/vp.43-5-702>

23. Slee, K. J., McOrist, S., & Skilbeck, N. W. (1983). Bovine abortion associated with *Leptospira interrogans* serovar hardjo infection. *Australian Veterinary Journal*, 60(7), 204-206. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1983.tb09583.x>

24. Aliberti, A., Blanda, V., Di Marzo Lo Presti, V., Macaluso, G., Galluzzo, P., Bertasio, C., Sciacca, C., Arcuri, F., D'Agostino, R., Ippolito, D., ... Gruppi F. (2022). *Leptospira interrogans* Serogroup Pomona in a Dairy Cattle Farm in a Multi-Host Zootechnical System. *Vet. Sci.* 9, 83. <https://doi.org/10.3390/vetsci9020083>

25. Trichard, C. J. V. & Jacobsz, E. P. (1985). Mycoplasmas recovered from bovine genitalia, aborted fetuses and placentas in the republic of South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 52, 105-110.

26. Kumar, A., Rahal, A., Chakraborty, S., Verma, A. K., & Dhama, K. (2014). *Mycoplasma agalactiae*, an Etiological Agent of Contagious Agalactia in Small Ruminants: A Review. *Veterinary Medicine International*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/286752>

27. Boeklich, H., Wilhelms, D., Mirle, C., Lange, S., & Kücken, U. (1994).

Listeria abortions in cattle--bacteriology, serology and epizootiology. [Article in German]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 104(9), 309-13.

28. Esposito, C., Cardillo, L., Borriello, G., Assione, G., Valviri, O., Caliero, G. & Fusco, G. (2021). First Detection of *Listeria monocytogenes* in a Buffalo Aborted Foetus in Campania Region (Southern Italy). *Front. Vet. Sci., Sec. Veterinary Infectious Diseases.* 7, 571654. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.571654>

29. Silveira, C. S., Fraga, M., Giannitti, F., Macias-Rioseco, M. & Riet-Correa, F. (2018). Diagnosis of Bovine Genital *Campylobacteriosis* in South America. *Front. Vet. Sci., Sec. Veterinary Infectious Diseases.* 5, 321.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00321>

30. Hoffer, M. A. (1981). Bovine campylobacteriosis: a review. *Can. Vet. J.* 22(11), 327-330

31. Samartino, L. E., & Enright, F. M. (1993). Pathogenesis of abortion of bovine brucellosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 16(2), 95-101. [https://doi.org/10.1016/0147-9571\(93\)90001-I](https://doi.org/10.1016/0147-9571(93)90001-I)

32. Ntirandekura, J. B., Matemba, L. E., Kimera, S. I., Muma, J. B. & Karimuribo, E. D. (2018). Association of Brucellosis with Abortion Prevalence in Humans and Animals in Africa: A Review. *African Journal of Reproductive Health.* 22(3), 120-136. <https://doi.org/10.29063/airh2018/v22i3.13>

33. Saegerman, C., Gregoire, F., & Delooz L. (2022) Diagnosis of *Coxiella burnetii* Cattle Abortion: A One-Year Observational Study. *Pathogens.* 11(4), 429. <https://doi.org/10.3390/pathogens11040429>

34. Macías-Rioseco, M., Riet-Correa, F., Miller, M. M., Sondgeroth, K., Fraga, M., Silveira, C., Uzal, F. A., & Giannitti F. (2019). Bovine abortion caused by *Coxiella burnetii*: report of a cluster of cases in Uruguay and review of the literature. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 31(4), 634-639.

<https://doi.org/10.1177/1040638719856394>

35/ Hezil, Dj., Zaidi, S., Benseghit, H., Zineddine, R., Benamrouche, N., & Ghalimi, F. (2021). *Salmonella* Dublin associated with abortion in dairy cattle in Algiers and comparison of different diagnostic methods. 22(2), 211-222.

<https://dx.doi.org/10.4314/aicem.v22i2.14>

36. Cummings, K. J., Warnick, L. D., Alexander, K. A., Cripps, C. J., Ordan, Y. T., McDonough, P. L., ... Reed, K. E. (2009). The incidence of salmonellosis among dairy herds in the northeastern United States. *Journal of Dairy Science*, 92(8), 3766-3774. <https://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-2093>

37. Graham, D. A. (2013). Bovine herpes virus-1 (BoHV-1) in cattle—a review with emphasis on reproductive impacts and the emergence of infection in Ireland and the United Kingdom. *Irish Veterinary Journal*. 66, 1-15.

38. Ortiz Gonzalez, A. D., Diaz Anaya, A. M. & Pulido-Medellin, M. O. (2019).

Determination of Infectious Bovine Rhinotracheitis (BHV-1) in the municipality of Toca, Boyacá. *Ces. Med. Vet. Zootec.* 14(1), 18-24.

<https://doi.org/10.21615/cesmz.14.1.2>

39. Tanyi, J., Bajmócy, E., Fazekas, B., & Kaszanyitzky, E.J. (1983). Mass abortion caused by infectious rhinotracheitis (IBR/IPV) virus in a beef cattle herd. *Acta Vet Hung.* 31(4), 135-43.

40. Кучерявенко В. В. Розробка та вивчення властивостей вакцини емульсійної інактивованої проти інфекційного ринотрахеїту та вірусної діареї великої рогатої худоби : Автореф. дис... канд. вет. наук : 16.00.03 / В. В.

Кучерявенко; УААН. Ін-т експеримент. клін. вет. медицини. Х. 2005. 20.

41. Gagnon, C.A., Traesel, C.K., Music, N., Laroche, J., Tison, N., Auger, J.-P., Music, S., Provost, C., Bellehumeur, C., Abrahamyan, L., Carman, S., DesCôteaux, L. & Charette, S.J. (2017). Whole Genome Sequencing of a Canadian Bovine

Gammaherpesvirus 4 Strain and the Possible Link between the Viral Infection and Respiratory and Reproductive Clinical Manifestations in Dairy Cattle. *Front. Vet. Sci.* 4, 92. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.0009>

42. Thiry, E., Bublot, M., Dubuisson, J. & Pastoret, P.P. (1989). Bovine Herpesvirus-4 (BHV-4) Infections of Cattle. In: Wittmann, G. (eds) *Herpesvirus*

Diseases of Cattle, Horses, and Pigs. Developments in Veterinary Virology, 9. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1587-2_3

43. Donofrio, G., Herath, S., Sartori, C., Cavarani, S., Flammini, C. F. &

Sheldon, I. M. (2007). Bovine herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. *Reproduction*, 134, 183-197. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0063>

44. Barrett, D.J., More, S.J., Graham, D.A., O'Flaherty, J., Doherty, M.L., & Gunn, H.M. (2011). Considerations on BVD eradication for the Irish livestock industry. *Irish Vet J.* 64, 12-21. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-64-12>

45. Kendrick, J. W. (1976). Bovine viral diarrhoea virus-induced abortion. *Theriogenology*, 5(3), 91-93. [https://doi.org/10.1016/0093-691x\(76\)90028-5](https://doi.org/10.1016/0093-691x(76)90028-5)

46. Yitagesu, E., Jackson, W., Kebede, N., Smith, W., & Fentie, T. (2021). Prevalence of bovine abortion, calf mortality, and bovine viral diarrhoea virus (BVDV) persistently infected calves among pastoral, peri-urban, and mixed-crop livestock farms in central and Northwest Ethiopia. *BMC Veterinary Research*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02798-w>

47. Montanari, K. C. S., Fusuma, M. M., Lacerda, A. M. D., Okuda, L. H., Pituco, E.M.... Del Fava C. (2019). Bovine Leukemia Virus in Bovine Aborted Fetuses. *J. Leuk.* 7, 253. <https://doi.org/10.4172/2329-6917.1000253>

48. Ruiz, V., Porta, N.G., Lomónaco, M., Trono, K. & Alvarez, I. (2018). Bovine Leukemia Virus Infection in Neonatal Calves. Risk Factors and Control Measures. *Front. Vet. Sci.* 5, 267. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00267>

49. Лютка, Г. І., Радзиховський, М. Л., Дішкант, О. В. *Загальна вірусологія. Основи ветеринарної та зооветеринарної вірусології. Ч.1. Навчальний посібник* за ред. Радзиховського М.Л. Вінниця : ТОВ "Друк". 2020. 204.

50. Андрійчук, О.М., Корогєєва, Г. В., Молчанець, О. В., Харіна, А.В. *Віруси /інфекції людини та тварин: епідеміологія, патогенез, особливості протівірусного імунітету, терапія та профілактика. Навчальний посібник* за ред. Поліщука В.П. Київ, 2012. 484.

51. Лівощенко, Л. П., Лівощенко, Є. М. (2016). Особливості епізоотичного процесу інфекційного ринотрахіту та його профілактика у молодняка великої рогатої худоби в умовах Сумської області. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія «Ветеринарна медицина»*. 6(38), 99-103.

52. Mulneh, A., Liebermann, H. (1990). Occurrence of caprine herpesvirus (BHV-6) infection in goat population of the GDR. *Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin* 44(2), 254-257.

53. Koptopoulos, G., Papanastasopoulou, M., Papadopoulos, O., & Ludwig, H. (1988). The epizootology of caprine herpesvirus (BHV-6) infections in goat populations in Greece. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 11(3-4), 199-205. [https://doi.org/10.1016/0147-9571\(88\)90038-0](https://doi.org/10.1016/0147-9571(88)90038-0)

54. Каришева, А. Ф. Спеціальна епізоотологія: Підручник. К.: Вища освіта, 2002. 703. ISBN 966-8081-00-5

55. Moroz, O., Kornienko, L., Ukhovskiy, V., & Karpulenko, M. (2021). Герпесвірусний маміліт великої рогатої худоби. *Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування*. 7, 93-99.

<https://doi.org/10.31890/vttp.2021.07.14>

56. Bublot, M., Van Bresseem, M.-F., Thiry, E., Dubuisson, J., & Pastoret, P.-P. (1990). Bovine Herpesvirus 4 Genome: Cloning, Mapping and Strain Variation Analysis. *Journal of General Virology*, 71(1), 133-142. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-71-1-133>

57. Favier, P. A., Marin, M.S., & Pérez, S.E. (2012). Role of bovine herpesvirus type 5 (BoHV-5) in diseases of cattle. Recent findings on BoHV-5 association with genital disease. *Open Vet. J.* 2(1), 46-53

58. Bauermann, E.V., Falkenberg, S.M., Martins, M., Dassanayake, B.P., Neill, J.D., Ridpath, J.F., Silveira, S., Palmer, M.V., Buysse, A., Mohr, A., Flores, E.F., & Diel, D.G. (2022). Genome sequence and experimental infection of calves with bovine gammaherpesvirus 4 (BoHV-4). *Arch. Virol.* 167(8), 1659-1668. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05486-8>

59. Bartha, A., Juhasz, M., & Liebermann, H. (1966). Isolation of a bovine herpesvirus from calves with respiratory disease and keratoconjunctivitis. A preliminary report. *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.* 16, 357-358.

60. Mohanty, S.B., Hammond, R.C., & Lille, M.G. (1971). A new bovine herpesvirus and its effect on experimentally infected calves. Brief report. *Arch*

Gesamte Virusforschung, 33, 394-395.

61. Thiry, E., Biblot, M., Dubuisson, J. et al (1992). Molecular biology of bovine herpesvirus type 4. *Vet Microbiol.* 33, 79-92. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(92\)90037-T](https://doi.org/10.1016/0378-1135(92)90037-T)

62. Ehlers, B., Buhk, H.J., & Ludwig, H. (1985). Analysis of bovine cytomegalovirus genome structure: cloning and mapping of the monomeric polyreplicative DNA unit, and comparison of European and American strains. *J. Gen. Virol.* 66(1), 55-68. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-66-1-55>

63. Areda, D., Chigerwe, M., & Crossley, B. (2018). Bovine herpes virus type-4 infection among postpartum dairy cows in California: risk factors and phylogenetic analysis. *Epidemiology and Infection.* 1-9. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000791>

64. Dewals, B., Gillet, L., Gerdes, T., Taracha, E.L., Thiry, E., & Vanderplasschen, A. (2005). Antibodies against bovine herpesvirus 4 are highly prevalent in wild African buffaloes throughout eastern and southern Africa. *Vet Microbiol* 110(3-4), 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.08.006>

65. Dağalp, S. B., Dogan, F., & Babaoglu, A. R. (2021). Touraj Aligholipour Genetic variability of bovine herpesvirus type 4 (BoHV-4) field strains from Turkish cattle herds. *Veterinaria Italiana*, 57 (001), 49-59. <https://doi.org/10.12834/VetIt2095.11150.1>

66. Lin, J., Chen, R.-H., Yang, M.-J., Zhu, Y.-M., Xue, F. (2021). Isolation and molecular characterization of bovine herpesvirus 4 from cattle in mainland China. *Archives of Virology.* 166, 619-626. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04896-w>

67. Veljko, N., Vesna, M., & Radosavljević, V. (2008). Presence of Bovine herpesvirus type 4 (BHV-4) infection in bulls for artificial insemination in Serbia. *Acta Veterinaria.* 58(2-3), 267-273. <https://doi.org/10.2298/avb0803267n>

68. Cvetojević, Đ., Savić, B., Milićević, V., Kureljušić, B., Jezdimirović, N., Jakić-Dimić, D., & Spalević, L. (2016). Prevalence of Bovine herpesvirus type 4 in aborting dairy cows. *Polish Journal of Veterinary Sciences.* 19(4), 731-736. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2016-0092>

69. Frazier, K. S., Baldwin, C. A., Pence, M., West, J., Bernard, J., Liggett, A., Miller, D., & Hires, M. E. (2002). Seroprevalence and comparison of isolates of endometriotropic Bovine Herpesvirus-4. *J. Vet. Diagn. Invest* 14, 457-462.

70. Donofrio, G., Cavarani, S., van Santen, V., & Flammini, C. F. (2005). Potential Secondary Pathogenic Role for Bovine Herpesvirus 4. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(7), 3421-3426. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.7.3421-3426.2005>

71. Cavarani, S., Martelli, P., Cabassi, C.S., Lavazza, A., Allegri, G. & Flammini, C.F. (1996). Isolation of bovine herpesvirus 4 (BHV-4) from dairy cows with digital dermatitis. *Proceedings of the XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh*, 121.

72. Fridgut, O., & Stram, Y. (2006). Bovine herpesvirus 4 in Israeli dairy cattle: isolation, PCR and serology. *Israel J. Vet. Med.* 6, 56-59.

73. Czaplicki, Y., & Thiry E. (1998). An association exists between bovine Herpesvirus-4 seropositivity and abortion in cows. *Prev. Vet. Med.* 3, 235-240.

74. Wellbernger, G.Y., Brusckhe, C.G., & Wisselink, H.I. (2002). Simultaneous intramammary and intranasal inoculation of lactating cows with bovine herpesvirus -4 induce subclinical mastitis. *Vet. Microbiol.* 86(1-2), 115-129.

75. Izumi, Y., Tsuduku, S., Murakami, K., Tsuboi, T., Konishi, M., Haritani, M., ... Sentsui, H. (2006). Characterization of Bovine Herpesvirus Type 4 Isolated from Cattle with Mastitis and Subclinical Infection by the Virus among Cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*. 68(2), 189-193. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.189>

76. Krüger, E. R., Penha, T. R., Stoffelo, D. R. E., Rocha, P. M., Ribeiro, M. C., & Soccol, V. T. (2015). Bovine Herpesvirus 4 in Parana State, Brazil: case report, viral isolation, and molecular identification. *Brazilian Journal of Microbiology*, 46(1), 279-283. <https://doi.org/10.1590/s1517-838246120130949>

77. Нижник, Б. Ю., Вальчук, О. А., Катаєва Т. О. і Заріцький Р. В. (2020). Поширення абортів корів заразної етіології в Україні. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*. 11(1), 161-167. <https://doi.org/10.31548/ujvs2020.01.017>

78. Krüger, E. R., Penha, T. R., Hummelgen, F. C., Agottani, J. B., Reva, D., Gonçalves, R., & Thomaz-Soccol, V. (2015). Development and Evaluation of an Indirect ELISA: Serological Survey to Detect Specific Antibodies to Bovine

Herpesvirus 4. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(5), 725-731.
<https://doi.org/10.1590/s1516-89132015050187>

79. Van Opdenbosch, E., Wellemans, G., Ooms, L. A. A., & Degryse A.-D. A. Y. (1988). BHV4 (bovine herpes virus 4) related disorders in Belgian cattle: A study of two problem herds. *Veterinary Research Communications*, 12(4-5), 347-353.
<https://doi.org/10.1007/bf00343255>

80. Carpinsch, V., Treilles, M. (Departmental veterinary lab (LVD 50), Saint-Lo, France), Leboeuf, C (Groupement de Défense Sanitaire, Saint-Lo, France), and Pourquier, P. (IDvet, France). *Comparison of ELISA and IIF methods for the detection of BHV-4 antibodies in Bovine Serum*. Poster presented at the WAVLD meeting, Madrid, 2009.

81. Zimmermann, W., Eroll, H., Ehlers, B., Buhk, H.-J., Rosenthal, A., & Goltz, M. (2001). Genome Sequence of Bovine Herpesvirus 4, a Bovine Rhadinovirus, and Identification of an Origin of DNA Replication. *Journal of Virology*, 75(3), 1186-1194.
<https://doi.org/10.1128/jvi.75.3.1186-1194.2001>

82. Deim, Z., Szeredi, L., & Egyed, L. (2007). Detection of Bovine herpesvirus 4 DNA in aborted bovine fetuses. *Can J. Vet. Res.* 71(3): 226-229.

83. Williams, L. B. A., Fry, L. M., Herndon, D. R., Franceschi, V., Schneider, D. A., Donofrio, G., & Knowles, D. P. (2019). A recombinant bovine herpesvirus-4 vectored vaccine delivered via intranasal nebulization elicits viral neutralizing antibody titers in cattle. *PLOS ONE*, 14(4), e0215605.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215605>

84. Гриневиц, Ю.А. и Алферов, А.И. (1981). Определение иммунных комплексов. Лаб. дело № 8. С. 493-496.

85. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина, 1987. 386 с.

86. Левченко, В.І. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин ; За ред. В.І. Левченка. Біла Церква, 2004. 608.

87. Нижник, Б. Ю. і Вальчук, С. А. (2021). Аборт у корів (виявлення збудників методом ПЛР). Тези доповідей Міжнародної наукової конференції

«Глобальні виклики ветеринарної медицини XXI століття», м. Київ, 11 листопада 2021 р., Київ: ФСПП Ямчинський О. В., 88-89.

88. [United States Patent 4683202 \(uspto.gov\)](https://www.uspto.gov/patents/apply/foreign)

89. Фармацевтична енциклопедія. [ИМУНОФЕРМЕНТНИЙ АНАЛІЗ](https://pharmencyclopedia.com.ua)

[Фармацевтична енциклопедія \(pharmencyclopedia.com.ua\)](https://pharmencyclopedia.com.ua)

90/ Захарченко В. А. і Красівський А. Й. (2010). Стан сполучнотканинного обміну у разі затримання посліду в корів. Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць. Біла Церква, 6(79), 54-56.

91. Stepura, N., Zamotayeva, G., Terekhova, G., & Volynets, I. (2020). Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений автоімунною офтальмопатією. Ендокринологія | Endocrinology, 25(4), 305-309. https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25_4.305

92. [Ринок молока в Україні під час війни | Поголів'я, ціни на молоко, проблеми та прогнози | 2022 \(zemliak.com\)](https://zemliak.com)

Додаток А

Листівка-вкладка препарату АНОЛУРОН розчин

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

АНФЛУРОН
розчин
листівка-вкладка

Склад
Стерильний ізотонічний (0,15М NaCl, 0,1М Na₂K-фосфати, рН 7,2-7,4) водний розчин рекомбінантних α -1 γ -інтерферонів - аналогів людських α -2 α - і γ -інтерферонів, загальний білок <15мкг/мл.

Фармацевтична форма
Стерильний ізотонічний водний розчин білків. Прозора, безбарвна, ірриди опалесцентна рідина.

Фармакологічні властивості.

Інтерферони (ІФН) - це група біологічно активних білків або глікопротеїдів, синтезованих клітинами в процесі захисної реакції на чужорідні агенти - вірусну інфекцію, антигенний чи мітогенний вплив. ІФН різних видів тварин, незважаючи на незначні міжвидові розходження в амінокислотному складі, ефективно працюють у організмах гетерогенних тварин. При контакті ІФН з різноманітними клітинами організму, останні стають несприйнятливими до майже всіх відомих вірусів і до багатьох токсинів білкової та іншої природи. Також ІФН-и на відміну від імуностимуляторів (індукторів ІФН) є дуже потужними модуляторами імунної системи, вони діють як коректор без зайвого «підхльостування» систем організму і мають лікувальний ефект навіть на вкрай ослаблених тварин.

α -ІФН. Виробляється лімфоїдними клітинами у відповідь на чужорідні агенти - віруси, бактерії або неопластичні агенти. Дифузійна здатність α -ІФН дуже висока. α -ІФН призначений для вільної циркуляції і захисту органів, у тому числі тих, що мають природні захисні бар'єри, такі як гематоенцефалічний, плацентарний і ін.. Активізує майже всі клітини імунної системи, сприяє виробленню антитіл. Модулює В-клітинний імунітет.

γ -ІФН. Поряд з іншими цитокінами продукується активованими Т-лімфоцитами. Опосередковує різноманітні імунорегуляторні функції. Противірусна активність нижча, ніж у α -ІФН. Активізує клітини імунної системи, особливо макрофаги (підвищує активність в 1000 разів). Модулює Т-клітинний імунітет.

Рекомбінантні інтерферони - білки, аналоги природних (нативних) інтерферонів - продукт синтезу генно-інженерно-модифікованих мікробних клітин, у генетичний апарат яких вбудована відповідна нуклеотидна послідовність.

Показання до застосування

Анфлурон застосовується для лікування та профілактики сільськогосподарських, домашніх тварин та птиці при захворюваннях різної етіології (інфекційна, інвазійна, онкологічна, імунодефіцитна):

- як противірусний засіб у випадках гострих, хронічних та персистуючих вірусних інфекцій;

- як імуномодулятор загальної дії при лікуванні багатьох патологій, де необхідна дієва активація клітинного і гуморального імунітету, в тому числі імунодефіцитні і імуносупресивні стани, викликані інфекційним або інвазійним агентом, антибіотико- та хіміотерапією.

- як імуномодулятор локальної дії для створення locus resistantio majoris (захворювання суглобів, рани різної етіології, локальні захворювання шкіри і слизових, тощо).

Протипоказання

Підвищена чутливість до препаратів ГФН. Важкі форми алергічних захворювань.

Застереження при застосуванні

Токсична доза Анфлурону у 100-1000 разів вища терапевтичної, тому явно передозувати його неможливо. При розрахунку дозувань на тривалі курси, уникати високих доз Анфлурону, замінюючи їх підтримуючими дозами (1/2 від ударних доз).

При виражених порушеннях функцій печінки та нирок, важких серцево-судинних захворюваннях Анфлуорон застосовують з обережністю (кратність введення - не частіше 1 раз в 2-3 дні).

Особливі вказівки при вагітності, лактації, несучості

Вагітним тваринам препарати застосовують з обережністю, враховуючи можливість виникнення побічних реакцій (підвищення температури, занепокоєння, тощо).

Спосіб застосування та дози

При вірусних інфекціях початковий курс Анфлурону внутрішньом'язово 1-3 дні до досягнення лікувального ефекту (ударні дози): собакам - 1-2 млн. МО/гол.; котам, кролям, норкам, нутріям 0,5-1 млн. МО/гол.; свиням, козам, вівцям - 0,5-2 млн. МО/гол.; великій рогатій худобі, коням - 2-4 млн. МО/гол.; молоді тварин $\frac{1}{2}$ від дорослих доз.

При продовженні лікування у випадках хронічних персистуючих вірусних інфекцій переходять на підтримуючі дози (1/2 від ударних), курс 7-10 днів, максимальний до 30 днів.

При імунодепресивних станах, що викликані інтоксикацією внаслідок тривалої антибіотико- і/або хіміотерапії, на фоні поточного лікування підтримуючі дози - курс до 10 днів, наступне лікування 1/2 підтримуючих доз.

Злоякісні захворювання органів і систем: трикратні ударні дози Анфлурону, курс 14-28 днів з обов'язковою симптоматичною терапією і контролем лабораторних показників (кров, сеча і т. ін.). Якщо є можливість введення безпосередньо в пухлину загалом не більше 500 тис. МО на 1 кг маси тіла тварини за один раз. Можлива комбінація з хіміо- і радіотерапією. Ефективний при післяопераційному лікуванні як цитостатик.

Паразитарні захворювання: внутрішньоклітинні інвазії, в т.ч. хламідіози - ударні дози перші 3 дні, підтримуючі - 7-10 днів. Можлива комбінація з антибіотико- і хіміотерапією.

Інші інвазії - для імунокорекції підтримуючі дози 10 днів у комбінації з хіміотерапією.

Хвороби імунної системи: у залежності від етіології індивідуальний підбір доз препаратів інтерферонів, як у комбінації (Анфлурон), так і окремо γ - і α -ІФН в залежності від показників. Розрахунок дозової політики:

- при курсах не більше 1 місяця через день підтримуючі дози;
- при курсах* більше 1 місяця - протягом 14 днів підтримуючі дози через день, потім перейти на 1/2 підтримуючих доз через день.

*- під обов'язковим контролем імунологічних і гематологічних показників.

Хвороби очей: вірусні, посттравматичні (у т.ч. післяопераційні) кератити, кон'юнктивіти й т. ін. по 2-3 краплі в око 3-4 рази в день. У більш серйозних випадках можлива ретробульбарна блокада з Анфлуроном ударна доза одноразово або підтримуючі багаторазово.

Хвороби шкіри: посттравматичні, післяопераційні рани - Анфлурон 1:10* на стерильному фізрозчині у вигляді аплікацій на рани і/або аспірація у порожнину рани через дренаж у комбінації з хіміотерапією.

Дозування Анфлурону не повинно перевищувати 1,5 ударної дози в день при курсі до 5-ти днів і 0,75 разової дози при наступному лікуванні.

При трихофітії тварин - ударна доза Анфлурону внутрішньом'язово у комбінації з вакцинацією.

*- розчин Анфлурону готують перед застосуванням, зберігають не більше 24-х годин при 4-8°C.

Профілактика. Дози і спосіб застосування.

Використання Анфлурону з профілактичною метою забезпечує надійний захист тварин від більшості інфекційних захворювань не тільки вірусної природи. Несприйнятливість до інфекції, як правило зберігається від 30 до 60 днів після введення препарату.

Дози Анфлурону внутрішньом'язово*: собакам – 0,5-1 млн. МО/гол.; котам, кролям, норкам, нутріям 0,25-0,5 млн. МО/гол.; свиням, козам, вівцям – 0,5-1 млн. МО/гол.; великій рогатій худобі, коням – 1-2 млн. МО/гол.

Дози Анфлурону внутрішньо**: собакам – 0,5-1 млн. МО/гол.; котам, кролям, норкам, нутріям 0,25-0,5 млн. МО/гол.; свиням – 0,5-1 млн. МО/гол.; великій рогатій худобі, козам, вівцям – 1-2 млн. МО/гол.; птиці 0,05-0,1 млн. МО/гол.

*- для досягнення більш повного профілактичного ефекту рекомендується парентеральне введення препарату.

** - для виготовлення Анфлурон розводять холодною кип'яченою чи вистояною водою з розрахунку на поглотіття та гарантованого разового вживання розведеного препарату всіма тваринами. Розчин препарату готують перед вживанням, зберігають не більше 24-х годин при 4-8°C.

Побічні ефекти

При введенні ударних доз - підвищення температури, грипоподібний синдром, млявість, сонливість, у котів протягом 1-ї години занепокоєння, рідко блювота, після 3-4-х годин перераховані реакції проходять. При подальшому застосуванні підтримуючих доз побічні реакції не відновлюються.

Особливі заходи безпеки при поводженні з невикористаним ВІП, способи його знешкодження і утилізації

Невикористаний препарат або препарат, у якого закінчився термін придатності, знеешкоджують кип'ятінням протягом 30 хвилин або автоклавують при 120°C протягом 45-60 хвилин.

Упаковка

Флакони або ампули ємкістю 1, 2, 3, 5, 10, 20, 50, 100 см³.

Умови зберігання і транспортування

Анфлурон зберігають при температурі від 2°C до 8°C; не заморожувати.

Термін придатності 18 місяців. Після першого відкриття первинного упакування використати протягом 12 годин.

Правила відпуску

Без рецепту.

Тільки для ветеринарного застосування!

Власник реєстраційного посвідчення та виробник:

ПрАТ «ВНП «Укрзооветпромстач»

Україна, 03040, м. Київ, вул. Васильківська, 16.

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України

НУБІП України