

РОЛЬ АСОЦІЙОВАНОЇ МІКРОФЛОРИ В УКОРІНЕННІ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ ТВАРИН ТА УТВОРЕННІ ЇХ ЕНЗООТИЧНИХ ОСЕРЕДКІВ

Бузун А. І., Кольчик О. В., Сазоненко С. М., Руденко Є. В., Стегній А. Б.

Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», Харків, Україна, e-mail: epibuz@ukr.net

Фотіна Т. І.

Сумський національний аграрний університет, Суми, Україна

За умов воєнного стану епізоотична ситуація у тваринництві характеризується як стабільно напружена, саморегульована, з виразною тенденцією масового укорінення небезпечних вірусних інфекцій. У результаті моніторингових досліджень в шести товарних свиногосподарствах Харківської, Сумської і Дніпропетровської області встановлено закономірність поступового, за 2–3 роки, формування у чотирьох з них ензоотичних осередків цирковірусної інфекції (ЦВС-2), а у двох — хвороби Ауєскі (ХА) за єдиним сценарієм: шляхом перетворення цих хвороб з емерджентних на факторні інфекції. За високої статистичної вірогідності, доведено що патогенні бактерії асоціативної мікрофлори свині тісно пов'язані з процесами укорінення ЦВС-2 і ХА. Показано, що ймовірність шансів для такого сценарію епізоотичного процесу для ЦВС-2 становить $5.3114 \leq OD_{\text{цвс}} = 6.2030 \leq 7.2442$, а для ХА $2.6363 \leq OD_{\text{ха}} = 3.0928 \leq 3.6282$. Встановлено, що надзвичайні епізоотичні ситуації у всіх шести свиногосподарствах у період 2012–2021 років розвивалися за спільним сценарієм: від емерджентної хвороби до стану «факторних інфекцій» — головним чином, племінного ядра стада, клінічний прояв яких залежить від якості вакцинопрофілактики та сезонно-технологічних стресів

Ключові слова: емерджентія, вірусні інфекції; факторні інфекції, ензоотія, асоційована мікрофлора, цирковірусна інфекція свиней, хвороба Ауєскі

Увага медицини, з ветеринарною включно, традиційно прикута, головним чином до взаємодії мікроорганізмів (син. мікробів, прокаріот) в складі археїв, бактерій, моллікутів, мікроміцет та протистів [1, 2] між собою і, дещо менше — до їх взаємодії з вірусами прокаріот: бактеріофагів та гігавірусів протистів [3, 4]. Взаємодія вірусів людини, тварин та інших еукаріот з мікробами до сьогодні розглядаються, як правило, в загальнобіологічному чи екологічному аспектах [5, 6]. Зокрема вірофорія бактерій людей чи тварин-вірусоносіїв трактувалася як цікавий біологічний феномен — без будь-якої його прив'язки до того чи іншого епідемічного чи епізоотичного процесу [7, 8]. Проте харківська епізоотологічна школа здавна особливу увагу приділяла саме ветеринарно-епідеміологічним аспектам асоційованих інфекцій і розглядала асоційовану мікрофлору, тобто консорції вірусів з патогенними чи умовно-патогенними (практично, з мікробіомом організму тварини), як окремий етіологічний агент коморбідних інфекцій — хронічних та підгострих асоційованих чи факторних хвороб тварин [9–11].

Останніми роками за плановою тематикою НААН України з вивчення епізоотології низки вірусних репродуктивно-неонатальних інфекцій свиней (РНІС), а також спостереження за особливостями формування нозоареалу африканської чуми свиней (АЧС) в Україні було встановлено низку спільних епізоотологічних ознак цих хвороб.

Мета. Чинна публікація є спробою аналізу механізму укорінення небезпечних вірусних інфекцій через взаємодію їх збудників з асоціативною (коморбідною) мікрофлорою тварин.

Матеріали і методи. Моніторингові дослідження в товарних господарствах (у 4^х середніх свинофермах і 2^х свинокомплексах) Харківської, Сумської та Дніпропетровської областей України проводили у 2012–2021 роках згідно з робочими програмами та завданнями планово-бюджетної науково-дослідної тематики НААН України, що пройшли відповідне рецензування і були затверджені в чинному порядку [12, 13]. Лабораторно-діагностичні дослідження проведені на матеріально-методичній основі чинних стандартних операційних процедур ННЦ «ІЕКВМ» виділення та ідентифікації інфекційних збудників на сертифікованих

робочих місцях, обладнаних згідно чинних національних вимог до проведення робіт з інфекційним матеріалом 2^ї та 3^ї груп біобезпеки. Методики бакпосівів з використанням диференційних баксередовищ та фарбування бактерійних мазків, культивування вірусів у культурах клітин з їх ідентифікацією в МФА, ІПМ, РПГА, ELISA використовували у форматі, рекомендованому Мануалом ВООЗТ. За необхідності, в якості підтверджуючого тесту на замовлення у спеціалізованих лабораторіях використовували ПЛР із застосуванням відповідних праймерів, рекомендованих Мануалом МЕБ (2017) для ідентифікації генетичного матеріалу вірусів ЦВІС та ХА. *Епізоотологічний аналіз* проводили у форматі Evans county методами оглядового та когортного досліджень, із застосуванням програмного забезпечення CDC USA — пакету програм Epi Info 7, згідно з вимогами розробника [14]. Для спрощення обчислень, відповідні звітні моніторингові дані НДР 2012–2021 років було переведено у проценти і зведено у дві таблиці як мінімальні та максимальні значення параметрів епізоотичного процесу / «епіпроцесу»: за 100 % приймалися всі моніторингові дані по відповідному параметру «епіпроцесу», що були зібрані на різних фазах його розвитку у відповідній виробничо-віковій/«робочій групі» свиногоголів'я.

Результати досліджень. В таблиці 1 узагальнено результати вивчення параметрів формування ензоотичних осередків ЦВІС-2 у 4 свиногоголів'я.

Таблиця 1 — Звідні моніторингові дані 2012–2018 рр. щодо параметрів розвитку епізоотичного процесу ЦВІС-2 у трьох середніх товарних свиногоголів'ях Харківської і одному Сумській областей (всього n~10000 гол. щороку)

Параметри епіпроцесу	Робочі групи т.с.	Показники напруженості епіпроцесу на його фазах розвитку (%)					
		Занос збудника	Гостра фаза		Постепізоотична фаза		
			початок	спад	початок	спад	факторна інфекція
Превалентність ЦВІС-2 (серологічна)	A	0	0–5	3–5	10–20	40–50	10–15
	B	0	0–5	3–5	0–5	0–5	0–5
	B	3–5	20–30	30–50	40–70	40–50	5–20 ¹⁾
	Г	10–15	40–50	40–60	50–70	60–90	70–90
Превалентність коморбідна ²⁾ (баквисіви)	A	0	0–5	3–5	10–20	40–50	70–90
	B	0	0	0–3	3–5	3–10	30–50
	B	0	0–10	60–70	60–80	70–80	70–90
	Г	3–5	30–50	3–5	10–20	40–50	70–90
Летальність	A	0	0	0–1	0	0	0–1
	B ³⁾	0	3–5	40–50	30–70	20–30	10–30
	B	0	0	10–50	10–20	5–10	5–10
	Г	0	1–3	0	0	0	0
Морбідність	A ⁴⁾	0	0	1–3	10–20	40–50 ¹⁾	30–40 ¹⁾
	B ³⁾	0	10–20	30–90	20–50	30–80 ¹⁾	70–90 ¹⁾
	B	0–1	10–20	60–80	40–60 ¹⁾	20–50 ¹⁾	10–90 ¹⁾
	Г	3–20	10–40	3–20	3–10	3–5	0–20 ¹⁾
Заходи контролю	I ⁵⁾	-	0–80	0–30	0–30	-	-
	II ⁶⁾	10–40	60–90	40–80	10–40	10–40	10–40
	III	0–60	80–99	70–80	70–80	0–80	0–60
	IV	-	-	-	-	-	-

Позначки: А — нуклеус; Б — маточник (дані по підсисним с/маткам); В — дорощування (1–6 міс); Г — відгодівля; I — зонування (сегрегація-санбракування-дезінфекція); II — антибіотики, імуностимулятори; III — щеплення рекомбінантними вірусвакцинами; IV — заміщення щеплених нещепленими свинями; ¹⁾ за умови відсутності вакцинації; ²⁾ щодо патогенних бактерій; ³⁾ щодо новонароджених поросят і плодів; ⁴⁾ щодо перегулів та малопліддя; ⁵⁾ щодо охопту зараженого свиногоголів'я; ⁶⁾ щодо охопту свиногоголів'я.

У результаті 4-7-річних моніторингових досліджень в цих господарствах встановлено закономірність поступового, за 2-3 роки, формування ензоотичного осередку ЦВІС-2 шляхом

перетворення цієї хвороби з емерджентної, здатної спричинити надзвичайну епізоотичну ситуацію, на факторну інфекцію. Головним фактором її активізації у цільових господарствах, з помірними економічними втратами стала недосконалість вакцинопрофілактики, головним чином їх племінного ядра, на тлі сезонно-технологічних стресів. З таблиці видно, що в усіх чотирьох господарствах занос збудника у благополучне щодо ЦВС-2 свиноголові'я, з високою вірогідністю відбувався в групі дорощування чи відгодівлі, що, у свою чергу вказує на кормовий шлях зараження. На це вказує висока превалентність серопозитивності на ЦВС-2 в усіх чотирьох випадках у свиней саме зазначених груп. Поява нежиттєздатних гнізд на маточнику і масові перегули основних і ремонтних свиноматок трапилися на 2-3 тижні пізніше появи перших випадків захворювання в обох цих групах і хвилі падіжу підсвинків груп дорощування (n~1300–1500 голів за перші 2 тижні спалахів у різний час в усіх чотирьох стадах). Падіж з патогномонічними ознаками ЦВС-2 спостерігався у формі синдрому комплексу «набутого виснаження» поросят до 3-міс. віку (~86 % від усіх загиблих свиней), і як «шкіряний нефротичний синдром» у підсвинків старшого віку, а також, в окремих випадках, у дорослих свиней відгодівельних груп (n~200, тобто~14 %).

Найважливішою закономірністю процесу укорінення цирковірусної інфекції в цільових господарствах була позитивна динаміка стрімкого наростання випадків асоційованих інфекцій ЦВС-2 з патогенною мікрофлорою (пастерелоподібними бактеріями, стрепто- та стафілококами, патогенними для лабораторних мишей). З самого початку заносу інфекції у стадо ця мікрофлора висівалася з проб клінічного і патологічного матеріалів від свиней групи відгодівлі — навіть клінічно здорових (n=45 з n=117 позитивних у початковий період хвороби) у відповідну фазу епізоотичного процесу в усіх чотирьох свиногосподарствах. Поширення вірусної (ЦВС-2) інфекції у цих господарствах, як видно зокрема з даних табл. 1, супроводжувалося постійним наростанням коморбідної превалентності на усіх фазах епізоотичного процесу: до такого рівня, що патогенні бактерії стали висіватися практично з усіх зразків патматеріалу (у тому числі молочних поросят, n=79 з n=129 всього досліджених із цієї групи) і значної кількості зразків від здорових свиней (n=154 з n=188 всього обстежених клінічно здорових свиней) усіх виробничо-вікових груп у фінальній фазі перетворення епізоотичного процесу ЦВС-2 у ензоотичний. Характерно, що в цій фазі коморбідна превалентність у групах свиноматок племядра та відгодівлі усіх чотирьох свиногосподарств була однаковою — доходила до 90 %, проте на клінічному стані свиней-носіїв патогенних бактерій вона практично не відображалася. Більше того, консорції бактерій, виділених у цій термінальній фазі епізоотичного процесу ЦВС-2, були антибіотикорезистентними до більшості з 42 видів тест-антибіотиків семи фармакологічних груп як ветеринарного, так і медичного призначення. До того ж практично всі їх ізоляти проявляли високу плівкоутворюючу активність.

У контексті вивчення природи укорінення ЦВС-2 в цільових свиногосподарствах дуже важливо визначити на якому тлі заходів проти епізоотичного контролю відбувалося це укорінення. З нижньої стрічки таблиці 1 видно, що в усіх цільових господарствах не менше 10 % усього свиноголові'я, у першу чергу поросята до 2-місячного віку і свині племядра, постійно оброблялися ін'єкційними антибіотиками і практично усе свиноголові'я — перорально кормовими антибіотиками. Іншим традиційним заходом проти ЦВС-2 була вакцинопрофілактика із застосуванням рекомбінтних вірусвакцин, причому виготовлених з різних штамів. Відповідність цих штамів польовим ізолятам ЦВС-2 перевірялася виключно у перебігу вакцинації поголів'я тварин цих господарств — за її ефективністю. У жодному з господарств не переймалися необхідністю хоч би періодично перевіряти DIVA-тестами чи захищає свиноголові'я та чи інша вакцина від приживлення польового вірусу, що циркулює у стаді. Відповідно у цих господарствах не сприймалися рекомендації щодо заміщення щеплених свиней нещепленими. Цікаво, що спрацювала наша рекомендація про застосування вакцинопрофілактики ЦВС-2 на лактуючих свиноматках для захисту підсисних поросят.

В таблиці 2 представлено результати дослідження процесу формування ензоотичних осередків ХА у двох свиногосподарствах у 2016–2021 роках. Представлені у таблиці дані вказують на ту саму закономірність формування ензоотичних осередків ХА, що й у наведених вище випадках з ЦВС-2. Головним фактором активізації ХА, як і при ЦВС-2, після її усунення комплексом традиційних проти епізоотичних заходів стали порушення схем вакацинації проти ХА вкупі з сезонно-технологічними стресами.

Таблиця 2 — Звідні моніторингові дані 2016–2021 рр. щодо параметрів розвитку епізоотичного процесу ХА у двох свинокомплексах на 30–35 тис. свиней Сумської і Дніпропетровської областей

Параметри епіпроцесу	Робочі групи	Показники напруженості епіпроцесу на його фазах розвитку, %					
		Занос збудника	Гостра фаза		Постепізоотична фаза		
			початок	спад	початок	спад	факторна інфекція
Превалентність ХА (серологічна)	А	5–7	35–45	70–90	50–70	60–70	80–95
	Б	7–11	70–90	60–75	30–35	70–85	70–80
	В	0	0	10 ¹⁾ –30	40 ¹⁾ –70	40 ¹⁾ –70	20 ¹⁾ –85
	Г	0	0	3–10	10–20	10 ¹⁾ –90	20 ¹⁾ –90
Превалентність коморбідна ²⁾ (баквісиви)	А	0	0	0	7–10	20–40	20–30
	Б	0	0	0	0	0	5–7
	В	0	5–7	20–30	30–50	60–70	85–90
	Г	10–15	40–50	3–5	10–20	40–50	70–90
Летальність	А	0	5–18	0–1	0	0	0
	Б ³⁾	3–5	80–90	60–70	30–70	10–20	5–7
	В	0	0	10–15	10–40 ¹⁾	0	0
	Г	0	0	0	0	0	0
Морбідність	А ⁴⁾	7–10	60–70	10–30	10–40 ¹⁾	40–50 ¹⁾	30–40 ¹⁾
	Б ³⁾	40–60	80–95	50–90	30–40	10–80 ¹⁾	5–70 ¹⁾
	В	0–1	10–20	60–80	40–60 ¹⁾	20–50 ¹⁾	10–90 ¹⁾
	Г	3–20	10–40	3–20	3–10	3–5	0–20 ¹⁾
Заходи контролю	I ⁵⁾	-	80–95	90–95	0	-	-
	II ⁶⁾	50–60	80–95	80–95	80–90	70–80	50–60
	III	0	60–70	40–60	60–80	20–30	20–30
	IV	-	-	-	-	-	-

Позначки: А — нуклеус; Б — маточник (дані по підсисним с/маткам); В — дорощування (1–6 міс); Г — відгодівля; I — зонування (сегрегація-санбракування-дезінфекція); II — антибіотики, імуностимулятори; III — щеплення рекомбінантними вірусвакцинами; IV — заміщення щеплених нещепленими свинями; ¹⁾ за умови відсутності вакцинації; ²⁾ щодо патогенних бактерій; ³⁾ щодо новонароджених поросят і плодів; ⁴⁾ щодо перегулів та малопліддя; ⁵⁾ щодо охопту зараженого свиногоголів'я; ⁶⁾ щодо охопту свиногоголів'я.

Адже як і при ЦВС-інфекції ветслужба свинокомплексу не переймалися необхідністю хоч би періодично перевіряти DIVA-тестами чи захищає свиногоголів'я та чи інша вакцина від приживлення польового вірусу, що циркулює в стаді. Відповідно у цих господарствах не сприймалися рекомендації щодо заміщення щеплених свиней нещепленими. Цікаво, що як і у випадках з ЦВС-2 спрацювала наша рекомендація щодо захисту підсисних поросят від ХА шляхом вакцинування лактуючих свиноматок. З таблиці 2 видно, що в обох господарствах занос збудника у благополучне щодо ХА свиногоголів'я відбувався через репродуктивний ланцюг: в одному з них — з ремсвинками (підтверджено ДПСС серологічно), а в іншому — через забруднену сперму (це нами було підтверджено ретроспективним аналізом закупленої господарством сперми). На це вказує висока превалентність серопозитивності на ХА у ремсвинок одного та у штучно запліднених свиней племстада іншого свинокомплексу вже у фазі заносу інфекції. Більше того, на цій же фазі в обох випадках почалася загибель окремих гнізд з ознаками нейроінфекції (тремор і навіть у деяких — «танок святого Вітта»). Поява масових абортів на маточнику і масові перегули основних і ремонтних свиноматок трапилися вже через 5–7 діб після перших випадків захворювання в обох цих свинокомплексах.

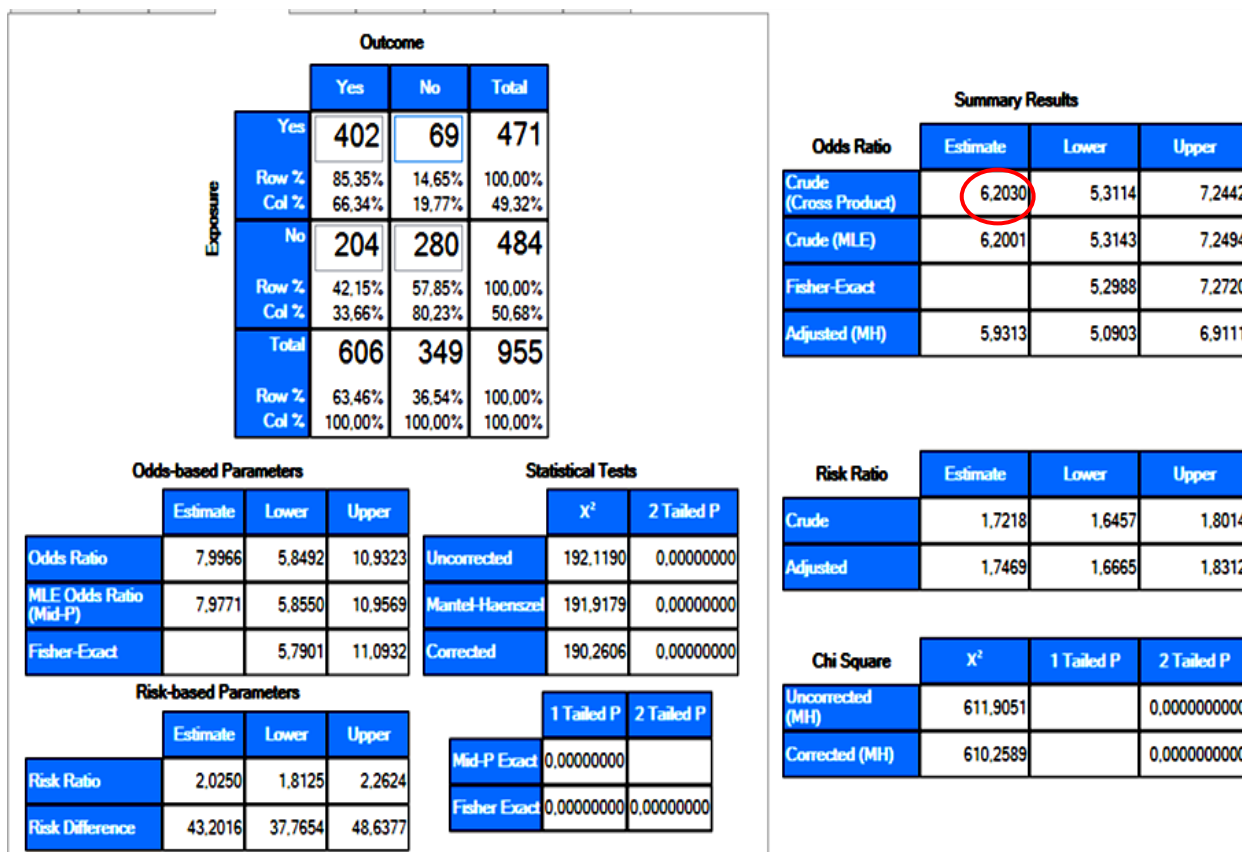
Як і при ЦВС-2, укорінення ХА у свинокомплексах відбувалося за участі стрімкого наростання проявів асоційованих інфекцій ХА з патогенною мікрофлорою (пастерелоподібними бактеріями, нейссеріями та анаеробу *Clostridium perfringens*, патогенними для лабораторних мишей). З даних таблиці видно, що поширення ХА відбувалося у супроводі постійного нарощування інтенсивності асоційованих інфекцій ХА (коморбідної превалентності) у першу чергу в групах дорощування та відгодівлі і у свиноматок з серйозно порушеним клітинним

імунітетом (підтверджено відповідними дослідженнями у Дніпровській приватній ветеринарній лабораторії). Зазначені вище патогенні бактерії висівалися спочатку з окремих носових змивів і проб крові свиней групи дорощування ($n=13$ з $n=38$ всього відібраних у цей період спалахів у обох господарствах). Потім вони стали масово висіватися зі зразків патматеріалу поросят групи дорощування ($n=29$ з $n=34$ всього відібраних), а вже на спаді спалахів — з носових квачів і проб крові свиней-реконвалесцентів маточного стада ($n=37$ з $n=52$ всього відібраних в цій фазі проб). Тобто на відміну від ЦВС-2, коли асоційовану вірус-бактерійну інфекцію у свиней реєстрували від початку до фінальної фази досліджуваного процесу, у випадку ХА ізоляти вірусно-бактерійних консорцій стали виявлятися практично лише у фінальній фазі перетворення епізоотичного процесу ХА у ензоотичний. Це вірогідно пов'язано з різними джерелами походження вірусного і бактерійного компонентів асоціації. Цікаво, що в фінальній фазі коморбідна превалентність в групах свиноматок племядра обох свинокомплексів була втричі менша ніж цей показник у групах дорощування і відгодівлі, хоч на клінічному стані свиней-носіїв патогенних бактерій ця різниця практично не відображалася. Як і при ЦВС-2 консорції бактерій, виділених у термінальній фазі епізоотичного процесу ХА були антрибіотикорезистентними до більшості з тих антибіотиків лабораторної тест-панелі (42 види антибіотиків семи фармакологічних груп), до яких вони були чутливі до початку спалаху.

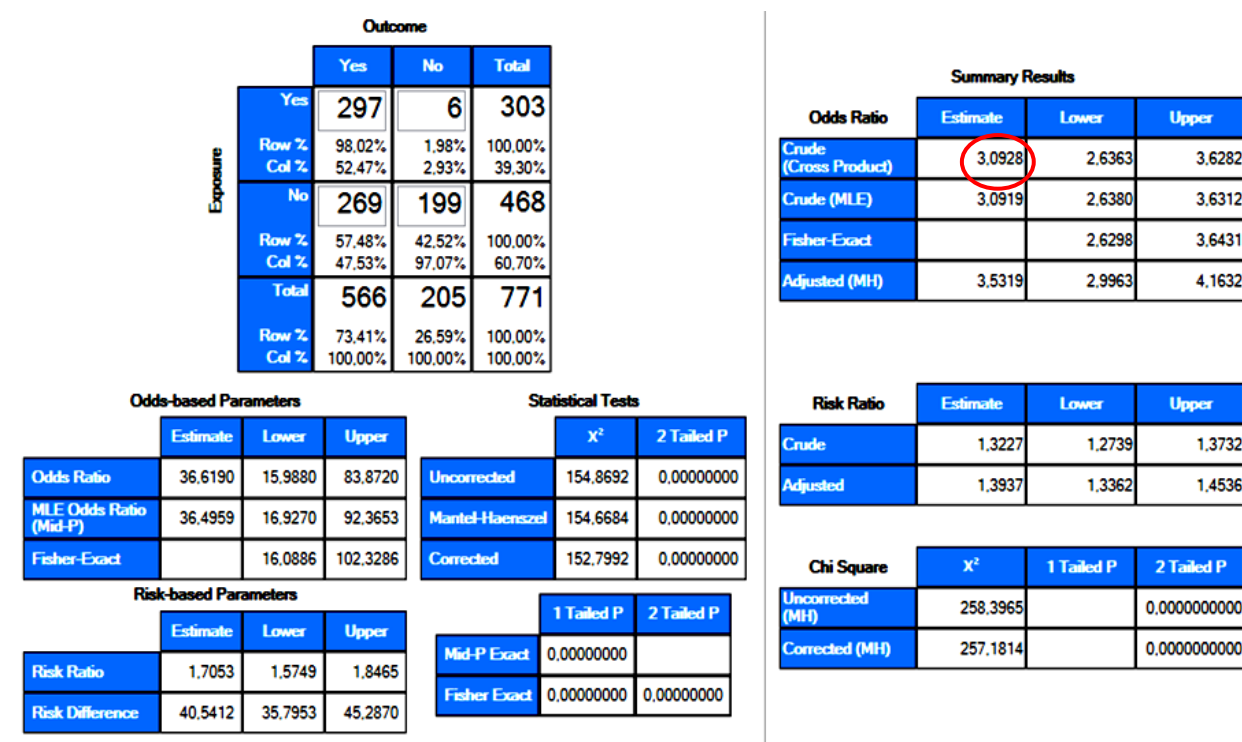
З огляду застосованого в обох свинокомплексах арсеналу протиепізоотичних заходів та засобів очевидно, що вони були ефективними для обриву епізоотії, але безпорадними у захисті стада від укорінення збудника ХА у складі вірусно-бактерійних консорцій. Очевидно, що масоване і постійне застосування антибіотиків не може гарантувати ліквідацію передумов укорінення емерджентного вірусу за допомогою асоціативних бактерій. Таке ж враження справляє й такий традиційний захід проти ХА, як вакцинопрофілактика з застосуванням рекомбінантних вірусвакцин, яка у нашій країні проводиться з грубим порушенням вимог біобезпеки використання живих вакцин. По-перше, вони використовуються без контролю їх антигенної відповідності польовим ізолятам ХА, зокрема за допомогою рекомендованих виробниками вірус-вакцин дискримінаційних тестів. А по-друге, у нас в жодному випадку не застосовується загальноєвропейська норма заміщення щеплених свиней нещепленими, щоб не наражатися на небезпеку ремісії вакцинного штаму безперервним застосуванням вакцин.

Для валідації твердження про закономірне формування ензоотичних осередків емерджентних вірусних хвороб (у даному випадку ЦВС-2 і ХА) за рахунок взаємодії їх збудників з мікробіомом тварин і довкілля, доцільно визначити маркер ензоотичного процесу і виміряти середньостатистичну силу його впливу на передбачуваний результат укорінення (індекси OD & RR). З огляду отриманих у чинному дослідженні даних очевидно, що таким маркером («Exposure») має бути коморбідна превалентність ЦВС-2 та/або ХА, а результатом («Outcome») укорінення — формування факторної інфекції з їх емерджентної форми. В якості порівняльних експозицій у нашому випадку слід використовувати вибірки по решті досліджених параметрів епізоотичного процесу ЦВС-2 або ХА відповідно. Тобто за кожної інфекції у програмному пакеті EpiInfo7 обидві вибірки даних з коморбідної превалентності маємо порівняти з вибірками з серологічної преваленції цих інфекцій, їх летальності та морбідності. Назагал, для визначення індексів епідемічного значення (OD & RR) по кожній з двох інфекцій маємо обчислити по три страти з оцінкою рівня статистичної похибки досліджених параметрів епіпроцесу цих інфекцій. Результати статистичної обробки даних по ЦВС-2 та ХА наведено на рис. 1.

За правилами інтерпретації результатів обчислення індексів OD & RR, якщо відношення шансів (OD) чи відносний ризик (RR) більше 1, то ймовірність прояву епізоотологічного явища серед випадків більша, ніж ймовірність його прояву серед порівнюваних груп, — тому вплив може бути фактором ризику прояву досліджуваного епізоотологічного явища. Або щодо індексу RR, відповідно: вплив вважається позитивно пов'язаним з досліджуваним фактором ризику. Отже по всіх критеріях асоційована з вірусами ЦВС-2 та ХА мікрофлора є фактором ризику їх укорінення у вигляді «факторних» інфекцій. Результати обчислень демонструють, що ця патогенна мікрофлора свині, за високої статистичної вірогідності (95 % довірчий інтервал для відношення шансів $P \leq 0.0000$), тісно пов'язана з процесами укорінення цих агентів надзвичайних епізоотичних ситуацій у свинарстві: ймовірність шансів для зазначеного сценарію епізоотичного процесу ЦВС-2 становить $5.3114 \leq \mathbf{OD}_{\text{цвс}} = 6.2030 \leq 7.2442$, а для ХА $2.6363 \leq \mathbf{OD}_{\text{ха}} = 3.0928 \leq 3.6282$.



(a)



(б)

Рис. 1. Результати валідації експериментально-клінічних даних щодо участі асоціативної мікрофлори в укоріненні ЦВС-2 (а) та ХА (б) у товарному свинарстві.

У термінах описової статистики це значить наступне: шанси того, що преваленція (рівень поширеності, тобто *роль взаємодії вірусу з мікрофлорою свині*) асоційованої мікрофлори (в таблицях 1 і 2 позачена як «коморбідна преваленція») має відношення до перетворення *емерджентної* (тобто такої, що спричиняє надзвичайну епізоотичну ситуацію) інфекції на *факторну* (тобто таку, що спричиняє кероване технологічними чинниками деяке загострення епізоотичної ситуації) в середньому у 6.2 раза вище за серологічну превалецію збудника (тобто *роль взаємодії вірусу з біологічним господарем*), а також рівнів летальності (тобто *ролі вірулентності збудника* емерджентної інфекції) та морбідності (тобто *ролі захищеності тварини* від захворювання) для цирковірусної інфекції свиней, а для хвороби Ауескі вище в 3.1 раза за зазначені параметри її епізоотичного процесу.

Обговорення отриманих результатів і висновки. За отриманими даними (табл. 1 і 2), за високої статистичної вірогідності, доведено, що асоціативна з вірусами ХА й ЦВС-2 мікрофлора свині тісно пов'язана з процесами укорінення цих емерджентних, інфекцій. Показано, що ймовірність шансів для такого сценарію епізоотичного процесу для ЦВС-2 становить $5.3114 \leq OD_{\text{цвс}} = 6.2030 \leq 7.2442$, а для ХА $2.6363 \leq OD_{\text{ха}} = 3.0928 \leq 3.6282$. Тобто встановлено, що надзвичайні епізоотичні ситуації в усіх шести свиногосподарствах у період 2012–2021 роки розвивалися за спільним сценарієм: від емерджентної хвороби (раптового виникнення з перспективою глобалізації) до її «приборкання» — до стану «факторної хвороби». Різниця між сценаріями вкорінення ЦВС-2 (занос, вірогідно, через кормовий ланцюг) і ХА (занос, підтверджено, через репродуктивний ланцюг) проявляється лише лаг-періодом, який передуює заносу емерджентного агенту. Схоже, що репродуктивний ланцюг заносу проявляється значно швидше і наочніше за кормовий — саме через ураження маточного стада, ключової і тому найбільш захищеної технологічної ланки промислового свинарства. І, як слідує з даних і щодо ЦВС-2, і щодо ХА, саме ця ланка в кінці процесу перетворення емерджентної інфекції на «факторну» стає осередком укорінення емерджентного агенту за участі асоціативної мікрофлори певних видів.

Це добре узгоджується з численними науковими даними — як теоретичного, так і прикладного спрямування. З перших найбільш оригінальною і гідною уважного розгляду та перевірки, на нашу думку, є ідея «лізогенії» вірусів еукаріотів. Явище лізогенії вірусів прокаріотів, перш за все бактеріофагів, добре відоме з середини 1960-х років — з часів його відкриття нобелівським лауреатом, французом київського походження Андре Львовим [15]. Це явище активно вивчається і до 2005–2008 року вважалося притаманним лише вірусам прокаріотів. Але з відкриттям тими ж французами гігантських вірусів амеб, а потім гігавірусів інших протистів як тваринного, так і рослинного походження, ідея лізогенії вірусів еукаріотів стала набувати все більшої популярності, особливо під виглядом вірусологічного мему «Усмішка чеширського кота» [16]. Тобто на сьогодні немає теоретичних заперечень для інтеграції, часткової чи повної, геномів вірусів еукаріотів та прокаріотів між собою, хоч прямих підтверджень цьому ще не було. На те, що вона цілком можлива вказують потужні сучасні генноінженерні технології типу CRISPR [17], трактування метагеному людини і тварин [18], а також здоровий глузд в розумінні природи вірусів.

Адже віруси є «внутрішньоклітинними паразитами» і *не здатні рухатися спрямовано*, але тим не менше їм властива дуже вузька вибірковість як щодо кола біологічних господарів, так і тканин їхнього організму (тканинний тропізм). То як же вони досягають своїх цілей, коли виходять назовні з клітини господаря? Згідно ідеї д-ра Рібек з Кембриджу, в клітинах про- і еукаріотів рух вірусних частинок відбувається разом з елементами цитоскелету, але *позаклітинні бар'єри*, такі як слиз, фактори довкілля тощо, віруси долають «подорожуючи автостопом на бактеріях чи сперматозоїдах» [19].

За даними літератури найбільший «тропізм» збудників ХА та ЦВС-2 проявляється до «респіраторних» бактерій родин *Pasteurella*, *Streptococcus*, *Glaesserella* (*Haemophilus*), *Actinobacillus*, *Bordetella*, а також з мікоплазмою ензоотичної пневмонії [20, 21]. У ННЦ «ІЕКВМ» свого часу асоціативна активність бактерії бджіл *Bacillus alveibee bacteria* до вірусів вивчалася на генетично спорідненому з вірусом ХА — на герпесвірусу інфекційного рінотрахеїту [22–24]. А вже у період 2015–2022 рр., у перебігу виконання відповідної держбюджетної тематики, ми часто спостерігали присутність у біологічних матеріалах тварин на певних фазах інфекційного чи епізоотичного процесу вірусних інфекцій вірусів одночасно з певними видами мікрофлори.

Деталізація цього явища привела до формулювання доктрини перемикання епізоотичного процесу небезпечних вірусних інфекцій в ензоотичний, а також їх укорінення у свинарстві через інтеграцію їх збудника з мікробіомом свині у вигляді ензоотичних осередків репродуктивно-неонатальних інфекцій свиней [25]. Аналітичні дані поточної публікації дозволяють трактувати асоціативну взаємодію вірусів і бактерій ще й як можливий *механізм формування так званих факторних інфекцій*, які тепер можуть розглядатися як результат адаптації збудників емерджентних вірусних хвороб до довкілля їхніх нозоареалів. З іншого боку, так звані факторні інфекції тварин тепер мають співставлятися з ензоотичними осередками відповідних вірусних інфекцій. У цьому сенсі найбільшим негативом може стати накопичення інформації про приховану до поточного часу участь застосування вірусвакцин, особливо рекомбінантних, як рушійної сили формування осередків цих інфекцій у тваринництві. Отже отримані в чинній роботі аналітичні дані у певному сенсі можна вважати спробою валідації харківської доктрини перемикання епізоотичного процесу небезпечних вірусних інфекцій в ензоотичний.

Зважаючи на важливість проблеми викорінення ензоотичних осередків вірусних інфекцій тварин, ми вважаємо за необхідне активізувати вивчення вірусно-бактерійних асоціацій як рушійної сили ензоотичного процесу емерджентних вірусів і пошук інноваційних підходів для її використання у протиензоотичній роботі — у першу чергу проти АЧС [26].

Висновки. 1. У результаті 4–7-річних моніторингових досліджень в шести товарних свиногосподарствах Харківської, Сумської і Дніпропетровської області встановлено закономірність поступового, за 2–3 роки, формування у чотирьох з них ензоотичних осередків цирковірусної інфекції (ЦВС-2), а у двох — хвороби Ауєскі (ХА) за єдиним сценарієм: *шляхом перетворення цих хвороб з емерджентних на факторні інфекції*.

2. За високої статистичної вірогідності, доведено, що патогенні бактерії асоціативної мікрофлори свині тісно пов'язані з процесами укорінення ЦВС-2 і ХА. Показано, що ймовірність шансів для такого сценарію епізоотичного процесу для ЦВС-2 становить $5.3114 \leq OD_{\text{цвс}} = 6.2030 \leq 7.2442$, а для ХА $2.6363 \leq OD_{\text{ха}} = 3.0928 \leq 3.6282$.

3. Встановлено, що надзвичайні епізоотичні ситуації в усіх шести свиногосподарствах у період 2012–2021 років розвивалися за спільним сценарієм: від емерджентної хвороби до стану «факторних інфекцій» — головним чином, племінного ядра стада, клінічний прояв яких залежить від якості вакцинопрофілактики та сезонно-технологічних стресів.

Список літератури

1. Lim D. V. (2001). Microbiology. eLS. John Wiley. DOI: <https://doi.org/10.1038/npg.els.0000459>.
2. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. В. Широбокова. Вінниця : Нова Книга, 2021. 920 с.
3. Erez Z., Steinberger-Levy I., Shamir M., Doron S., Stokar-Avihail A., Peleg Y., Melamed S., Leavitt A., Savidor A., Albeck S., Amitai G., Sorek R. Communication between viruses guides lysis–lysogeny decisions. *Nature*. 2017. Vol. 541, No 7638. P. 488–493. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21049>.
4. Brandes N., Linial N. Giant Viruses—Big Surprises. *Viruses*. 2019. Vol. 11, No 5. P. 404. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11050404>.
5. Faleye T. O. C., Driver E. M., Bowes D. A., Holm R. H., Talley D., Yeager R., Bhatnagar A., Smith T., Varsani A., Halden R. U., Scotch M. Detection of Human, Porcine and Canine Picornaviruses in Municipal Sewage Sludge Using Pan-Enterovirus Amplicon-based Long-read Illumina Sequencing. *Microbes & Infections*. 2022. Vol. 11, No 1. P. 1339–1342. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2071173>.
6. Wirth J., Young M. Viruses in Subsurface Environments. *Annual Review of Virology*. 2022. Vol. 9, No 1. P. 99–119. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-093020-015957>.
7. Зільбер Л. А. Симбиоз вирусів і мікробів. *Успехи современной биологии*. 1952. Т. 33. № 1. С. 81–100.
8. Бойко А. А., Шуляк Ф. С. Ящур. Биолого-экологический аспект проблемы. Москва : Колос, 1971. 352 с.
9. Апатенко В. М. Общая паразитология. Харків: Консум, 2005. 151 с.
10. Бусол В. А., Коваленко Л. В. Общая паразитология. *Ветеринарна медицина : міжвідомчий тематичний науковий збірник*. 2005. Т. 85, Вип. 1. С. 175–179.
11. Фукс П. П. Вирусно микоплазменная патология генитальных и респираторных органов крупного рогатого скота (этиология, патогенез, диагностика) : автореф. дис. ... доктора ветеринарных наук. Харків, 1990. 32 с.
12. Завдання НДР 38.01.01.12 П «Розробити комплексну систему ефективного захисту свинарства від транскордонних вірусних інфекцій (ящур, везикулярні інфекції та африканська чума свиней) на 2016–2020 рр., номер державної реєстрації 0116U000244
13. Завдання НДР 34.01.01.03 Ф Дослідження закономірностей утворення асоціацій збудників емерджентних інфекцій із умовно-патогенною мікрофлорою у свиней на 2021–2025 рр., номер державної реєстрації 0121U108345

14. Epi Info™ manual | CDC. Centers for Disease Control and Prevention | CDC. URL: <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>.
15. Lwoff A. Interaction among Virus, Cell, and Organism. *Science*. 1966. Vol. 152, No 3726. P. 1216–1220. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.152.3726.1216>.
16. Frada M., Probert I., Allen M. J., Wilson W. H., de Vargas C. The «Cheshire Cat» escape strategy of the coccolithophore *Emiliania huxleyi* in response to viral infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. Vol. 105, No 41. P. 15944–15949. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0807707105>.
17. Barrangou R., Fremaux C., Deveau H., Richards M., Boyaval P., Moineau S., Romero D. A., Horvath P. CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes. *Science*. 2007. Vol. 315, No 5819. P. 1709–1712. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1138140>.
18. Garfias-Gallegos D., Ziri6n-Mart6nez C., Bustos-D6az E. D., Arellano-Fern6ndez T. V., Lovaco-Flores J. A., Espinosa-Jaime A., Avelar-Rivas J. A., S6lem-M6jica N. Metagenomics Bioinformatic Pipeline. *Methods in molecular biology (Clifton, N. J.)*. 2022. Vol. 2512. P. 153–179. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2429-6_10.
19. Ribbeck K. Do viruses use vectors to penetrate mucous barriers?. *Bioscience Hypotheses*. 2009. Vol. 2, No 6. P. 359–362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bihy.2009.07.004>.
20. Opriessnig T., Gim6nez-Lirola L. G., Halbur P. G. Polymicrobial respiratory disease in pigs. *Animal Health Research Reviews*. 2011. Vol. 12, No 2. P. 133–148. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1466252311000120>.
21. Opriessnig T., Halbur P. G. Concurrent infections are important for expression of porcine circovirus associated disease. *Virus Research*. 2012. Vol. 164, No 1-2. P. 20–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.09.014>.
22. Фукс П. П. Вирусно-бактериальный биоценоз. *Научно-прикладные проблемы паразитологии*: тезисы докладов IV международной конференции, г. Харьков, 21 окт. 1993 р. Харьков, 1993. С. 111–112.
23. Фукс П. П. Трансфицированные вирусом бактерии. *Микробиологический журнал*. 1994. Т. 56, № 5. С. 109.
24. Фукс П. П. Бактерії як своєрідні біотопи вірусів у природі. *Біологія тварин*. 1999. Т. 1, № 2. С. 105–116.
25. Buzun A. I., Kolchuk O. V., Paliy A. P. Porcine reproductive and neonatal infections: Importance and threats of bacterial viroplasmia. *Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety*. 2023. Vol. 9, No 3. P. 23–32. DOI: <https://doi.org/10.36016/jvmbbs-2023-9-3-5>.
26. Buzun A. I. La «Lysogenie» du virus de la peste porcine Africaine comme un mod6le commutation de d'un processus 6pid6mique 6 un processus end6mique. *D6bats scientifiques et orientations prospectives du d6veloppement scientifique*. Paris, R6publique Fran7aise, 2023. P. 57–65. DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-21.07.2023.15>.

THE ROLE OF ASSOCIATED MICROFLORA IN THE ROOTING OF ANIMAL VIRAL INFECTIONS AND THE FORMATION OF THEIR ENZOOTIC FOCI

Buzun A. I., Kolchuk O. V., Sazonenko S. M., Rudenko Ye. V., Stegnyy A. B.

National Scientific Center “Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine”, Kharkiv, Ukraine

Fotina T. I.

Sumy National Agrarian University, Sumy, Ukraine

Under martial law, the epizootic situation in livestock production is characterized as stably tense, self-regulating, with a clear trend of massive rooting of dangerous viral infections. The results of monitoring studies conducted at six commercial pig farms in the Kharkiv, Sumy, and Dnipro regions revealed a pattern of gradual formation of enzootic foci of circovirus infection (PCV2) over two to three years in four of the farms and Aujeszky's disease (AD) for two to three years in two of the farms. This pattern was observed to occur by transforming these diseases from emergent to factor infections. With high statistical reliability, it was proved that pathogenic bacteria of the pig associative microflora are closely related to the processes of rooting of PCV2 and AD. It is shown that the probability of chances for such a scenario of the epizootic process for PCV2 is $5.3114 \leq OD_{pcv} = 6.2030 \leq 7.2442$ and for AD $2.6363 \leq OD_{ad} = 3.0928 \leq 3.6282$. It was established that epizootic emergencies in all six pig farms in the period 2012-2021 developed according to a common scenario: from the emergence of the disease to the state of “factor infections” - mainly of the breeding core of the herd, the clinical manifestation of which depends on the quality of vaccine prophylaxis and seasonal and technological stresses

Keywords: emergence, viral infections; factor infections, enzootics, associated microflora, circovirus infection of pigs, Aujeszky's disease