

# Patologia i patogenеза choroby niebieskiego języka

WIESŁAW NIEDBALSKI, ANDRZEJ KĘSY

Zakład Pryszczycy Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,  
ul. Wodna 7, 98-220 Zduńska Wola

Niedbalski W., Kęsy A.

## Pathology and pathogenesis of Bluetongue

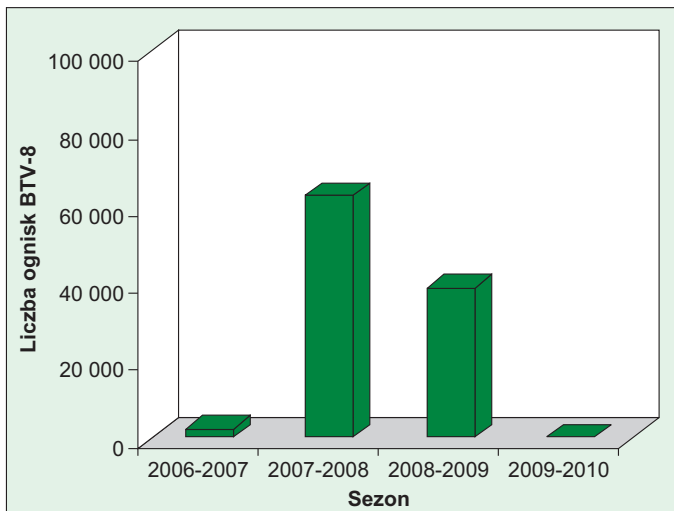
### Summary

The article reviews the clinical symptoms and pathogenesis of Bluetongue virus (BTV) infection of domestic and wild ruminants. The clinical signs of BTV infection occur principally in sheep but typical BT signs have also been observed in cattle infected with BTV serotype 8 in North-Western Europe. BTV infection can display a variety of clinical manifestations, ranging from subclinical or mild, to acute or even fatal infections. The lesions of BT differ not only among the animal species but also within breeds of the same species. In sheep the febrile period (41-42°C) lasts about one week. Nasal discharge, salivation, hyperemia, hemorrhages of the oral and nasal mucosa are observed 24-48 hrs after onset of fever. After the next few days edema of lips, tongue, face and ears is developed. At the end of febrile period, when mouth lesions begin to heal, coronitis may occur. The pathogenesis of BTV infection is similar in all species of ruminants. After cutaneous infection of BTV, by inoculation or through the bite of a BTV-infected *Culicoides* vector, the virus travels along the blood vessels to the regional lymph node, the place of the first replication of BTV. The virus is then disseminated to a variety of tissues throughout the body (particularly lungs and spleen) where replication occurs principally in mononuclear phagocytic and endothelial cells, lymphocytes and other cell types. BTV replicates in endothelial cells, causing cell injury and necrosis and leading to vascular thrombosis, tissue infarction, and, consequently, to a dysfunction of organs.

**Keywords:** bluetongue, ruminants, clinical signs, pathogenesis

Choroba niebieskiego języka (BT) – zakaźna, lecz nie zaraźliwa choroba owiec oraz innych przeżuwaczy domowych i dzikich. Czynnikiem etiologicznym jest wirus choroby niebieskiego języka (BTV), z rodzaju *Orbivirus*, rodzina *Reoviridae*. W warunkach naturalnych wektorem wirusa są owady krwiopijne z rodzaju *Culicoides*, rodzina *Ceratopogonidae* (16). W warunkach doświadczalnych wykazano możliwość zakażenia wirusem przez nasienie, komórki jajowe i zarodki (22), a także odosobnione przypadki zakażenia płodu przez łożysko (22). Chorobę po raz pierwszy opisano pod koniec XIX wieku w południowej Afryce, gdzie prawdopodobnie występowała endemicznie wśród przeżuwaczy dzikich, od których została następnie przeniesiona na owce rasy merynos. Owce tej rasy okazały się szczególnie wrażliwe na patogenne działanie BTV (13). Na początku XX wieku choroba szerzyła się w Afryce, przede wszystkim wśród owiec sprowadzonych na ten kontynent. Następnie chorobę stwierdzano, a wywołujący ją patogen izolowano z ognisk BT na kontynentach: amerykańskim, afrykańskim, azjatyckim i australijskim, w strefie tropikalnej i subtropikalnej oraz na niektórych obszarach strefy umiarkowanej. Chorobę rejestrowano między

40-50° szerokości północnej a 53° szerokości południowej, gdzie klimat i środowisko zapewniały odpowiednie warunki dla cyklu życiowego *Culicoides* (5). W Europie do 1998 r. chorobę niebieskiego języka stwierdzano sporadycznie i zwykle była wywoływana przez pojedyncze serotypy BTV. Jednakże począwszy od tego roku wirus BT serotyp 1, 2, 4, 8, 9 i 16 wykryto w wielu europejskich krajach basenu Morza Śródziemnego (20). W sierpniu 2006 r. po raz pierwszy w historii BT wirus serotyp 8 wystąpił powyżej 50° szerokości północnej; chorobę wywołaną przez ten wirus zgłosiły niektóre kraje Europy północno-zachodniej: Holandia, Belgia, Niemcy, Francja i Luksemburg (32). W latach 2007-2008, sytuacja epizootyczna w zakresie BT w Europie nieoczekiwanie zmieniła się na niekorzyść i była bardzo złożona. Powodem było pojawienie się nowych serotypów wirusa na obszarach, na których choroba dotychczas występowała endemicznie oraz jego przeniesienie na obszary, które z powodu braku wektora uważane były za wolne od choroby (31). Na rozprzestrzenienie się wirusa na tych obszarach mogło wpłynąć wiele czynników, między innymi: zmiany klimatyczne (podwyższenie średniej rocznej temperatury i wilgotności), sprzyjające powiększa-



Ryc. 1. Ogniska BTV serotyp 8 w Europie w okresie od 01.04.2006 r. do 21.12.2009 r. (według Animal Disease Information System – ADNS)

niu się zasięgu występowania głównego wektora *Culicoides imicola*. Ponadto badania wykazały, że wektorem mogą być również inne gatunki kuczmanów: *C. obsoletus* i *C. pulicaris* (32). Zastosowanie od wiosny 2008 r. szczepień profilaktycznych przeciwko BTV serotyp 8 w krajach, w których choroba wystąpiła, wpłynęło na ograniczenie zasięgu jej występowania i znaczne zmniejszenie liczby ognisk na obszarze Europy. Od 1 kwietnia 2007 r. do 31 marca 2008 r. stwierdzono ponad 63 000 przypadków choroby spowodowanej przez BTV-8. W tym samym okresie, w latach 2008-2009 ich liczba wynosiła 39 400, a od 1 kwietnia do 21 grudnia 2009 r. stwierdzono zaledwie około 200 przypadków BT, w tym najwięcej w Hiszpanii i Portugalii (ryc. 1). Można przypuszczać, że ze względu na zimę i ograniczoną w tym czasie aktywność kuczmanów lub jej brak, do 31 marca 2010 r. liczba ognisk BT serotyp 8 w Europie nie ulegnie istotnej zmianie.

### Objawy kliniczne choroby niebieskiego języka

Zakażenie wirusem BT przebiegające z wystąpieniem objawów klinicznych choroby obserwuje się głównie u owiec. Typowe objawy choroby stwierdzano także u bydła zakażonego BTV serotyp 8 w Europie północno-zachodniej (5). Choroba może przebiegać podklinicznie i łagodnie, a także w postaci ostrej i nadostrej, często kończącej się śmiercią zwierzęcia. Objawy kliniczne i ich nasilenie różnią się w zależności od gatunku zwierzęcia, również w obrębie ras tego samego gatunku (29).

U owiec inkubacja choroby jest stosunkowo krótka i średnio trwa od 3-5 dni do około tygodnia. Wewnętrzna ciepłota ciała wzrasta do 41-42°C i utrzymuje się przez kilka dni. Po 24-48 godzinach od wystąpienia gorączki obserwuje się nasilenie wydzieliny z nosa, intensywne ślinienie oraz zaczerwienienie i przekrwienie błony śluzowej jamy gębowej (29). W ciągu kolejnych kilku dni następuje obrzęk warg, języka, powiek, uszu oraz często tkanek okolicy międzyżuchwo-

wej. Przekrwienie śluzówki jamy gębowej i języka nasila się, pojawiają się punkcikowate wybroczyny, sporadycznie obserwuje się zasinienie języka (stąd nazwa choroby). Z powodu zaburzeń w krążeniu krwi język często jest obrzęknięty i wystaje z jamy gębowej. Po 5-8 dniach od wzrostu ciepłoty ciała na błonie śluzowej jamy gębowej, zwłaszcza na dziąsłach, policzkach i języku, a także w jamie nosowej tworzą się nadżerki. Występuje bolesność, co powoduje, że zwierzęta często poruszają językiem i wargami oraz intensywnie mlaskają. Śluzowa wydzielina z nosa zmienia się w ropną, zasycha i tworzy skorupę, która znacznie utrudnia oddychanie. Pojawia się duszność i w efekcie dochodzi do obrzęku płuc (29). Niekiedy, szczególnie u jagniąt, występuje biegunka. Pod koniec okresu gorączkowego, gdy zmiany chorobowe w jamie gębowej zaczynają się goić, stan zapalny może pojawić się na kończynach. Podczas badania klinicznego stwierdza się często stan zapalny skóry koronki, który w wielu przypadkach przenosi się na racice. W wyniku tego występuje kulawizna. Utrudnione poruszanie się zwierzęcia (sztywny chód) jest następstwem martwicy mięśni oraz zapalenia koronki racic. Owce stoją i przyjmują charakterystyczną postawę z łukowato wygiętym grzbietem. Po około 2 tygodniach puszka rogowa racic może oddzielać się, a po kilku miesiącach może nastąpić jej zrzucie (29). Zakażone ciężarne samice mogą ronić lub rodzić jagnięta z deformacjami ciała. Choroba w postaci ostrej zwykle trwa od 6 do 14 dni. W badaniu sekcyjnym stwierdza się wtórne zapalenie płuc z dużą ilością piany i płynem w klatce piersiowej, obrzęk i wybroczyny w węzłach chłonnych, płucach i sercu, przekrwienie i zastój krwi w śledzionie i wątrobie oraz obrzęk i martwicę mięśni szkieletowych. Ponadto widoczne są ogniska martwicy błony śluzowej układu oddechowego i pokarmowego. U jagniąt zakażonych wewnątrzmacicznie często następuje niedorozwój mózgu i stwierdza się wodogłowię (4). Badanie mikroskopowe tkanek błony śluzowej z miejsc zmian anatomopatologicznych ujawnia nacieki komórek jednojądrzastych oraz zwyrodnienie i martwicę komórek nabłonkowych wraz z nagromadzeniem się komórek ze śródplazmatycznymi kwasochłonnymi wtrętami. W mięśniach występują zwyrodnieniowe zmiany szkliste, martwica i zwapnienia pojedynczych włókien mięśniowych, a ponadto obrzęk, wybroczyny i nacieki komórek neutrofilnych, makrofagów i limfocytów (29).

Zwierzęta, które przechorowały, wymagają wielotygodniowego okresu rekonwalescencji. Szczególnie powolny powrót do zdrowia obserwuje się u owiec, u których nastąpiło uszkodzenie mięśni szkieletowych. Przy postaci nadostrej choroby śmiertelność może wynosić od 5% do 20%, a w przypadku zakażenia niektórymi szczepami wirusa BT nawet do 70%. Nasilenie choroby oraz śmiertelność wśród owiec zależy także od wieku zwierząt, statusu immunologicznego, ogólnej kondycji zdrowotnej oraz warunków, w jakich

są przetrzymywane (23). Choroba powoduje znaczne straty w hodowli z powodu padnięć zwierząt zakażonych, opóźnienia ich wzrostu, utraty wełny i niepłodności.

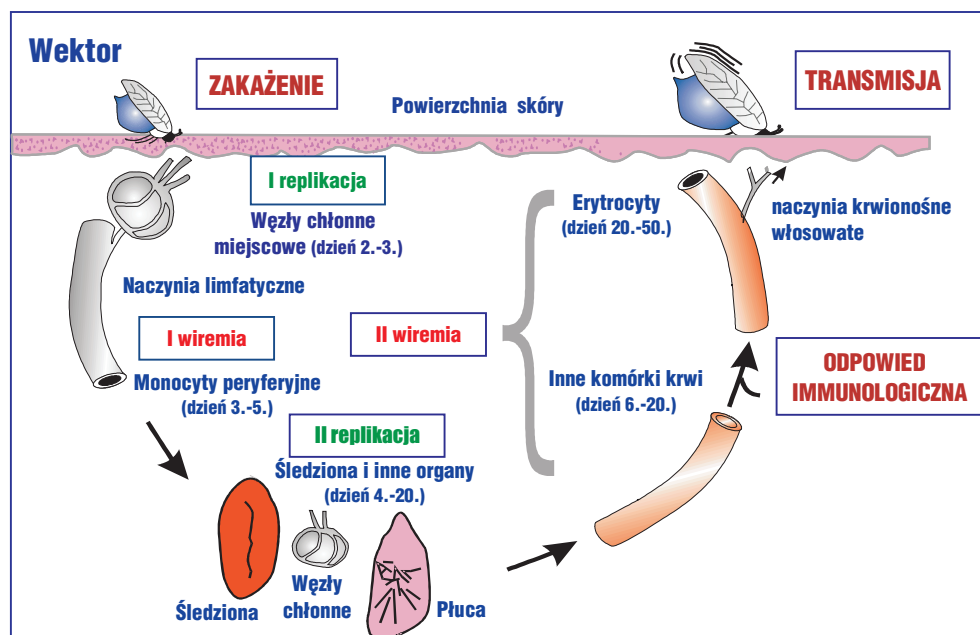
U bydła objawy choroby spowodowane przez BTV serotyp 8 były wyraźnie zaznaczone i zostały dobrze opisane podczas ostatniej epizootii w Europie północno-zachodniej (5, 9, 28). Pierwszym objawem był wzrost ciepłoty ciała, a następnie zmiany pojawiały się w jamach gębowej i nosowej. W tych miejscach stwierdzano przekrwienie i obrzęk błony śluzowej, rozwijał się stan zapalny śluzówki, co przejawiało się wzmożonym ślinieniem oraz wydzieliną z nozdrzy. Na kra-

wędzi bezzębnej, języku oraz błonie śluzowej jamy gębowej tworzyły się ubytki. U krów mlecznych nadżerki często występowały na skórze strzyków. W wyniku zmian martwiczych obserwowano łuszczenie się naskórka strzyków i tworzenie strupów. Na kończynach dochodziło do zapalenia koronki i tworzywa racic. Wybroczyny w opłucnej, osierdziu i na wewnętrznej powierzchni powłok brzusznych nie były tak charakterystyczne jak w przypadku owiec, jednakże podczas ostrego przebiegu choroby u bydła stwierdzano niekiedy obrzęk płuc, który powodował zaburzenia w oddychaniu. Zakażenie bydła wirusem BT może przyczyniać się również do niepłodności oraz ronienia, a także rodzenia cieląt słabych, z widocznymi wadami. Śmiertelność wśród bydła była znaczna, ale nie tak wysoka jak w przypadku owiec (27).

U dzikich przeżuwaczy objawy BT zostały także dobrze opisane (29). U jelenia białoogoniastego obserwuje się wyraźną zakrzepicę naczyń włosowatych oraz przekrwienia licznych organów wewnętrznych (14). Podczas ostatniej epizootii BTV-8 w Europie stwierdzono typowe objawy kliniczne u wielu przeżuwaczy wolno żyjących i trzymany w zamknięciu (zoo), np.: wołów piżmowych, bizonów amerykańskich i europejskich, muflonów i jaków. Przeżuwacze żyjące w Afryce były mniej wrażliwe na zakażenie wirusem BT (11). U zakażonych lam i alpaki objawy BT występowały w postaci ostrych zaburzeń układu oddechowego (12). W badaniu sekcyjnym stwierdzano ciężki obrzęk płuc, z płynem w klatce piersiowej oraz wybroczynami na osierdziu.

### Patogeneza zakażenia wirusem BT

Patogeneza zakażenia wirusem BT jest podobna u owiec i bydła oraz prawdopodobnie u innych gatunków przeżuwaczy (2, 6, 16, 25). Po śródskórnym za-



Ryc. 2. Patogeneza choroby niebieskiego języka, wg Barrat-Boys&MacLachlan (2), zmodyfikowany

każeniu, w wyniku sztucznej inokulacji bądź ukąszenia przez kuczmany, wirus z krwią wędruje do miejscowych węzłów chłonnych, w których następuje pierwsza replikacja (2, 25). Po zakażeniu komórek mononuklearnych krwi obwodowej rozwija się pierwsza wiremia, osiągająca szczyt po 3-5 dniach od zakażenia (ryc. 2). W następnej kolejności wirus z limfą i krwią (28) rozprzestrzenia się do różnych tkanek w organizmie zwierzęcia (głównie płuc i śledziony), w których zachodzi druga replikacja i wirus namnaża się w mononuklearnych fagocytach, komórkach endotelialnych oraz limfocytach (6, 10, 18). Druga wiremia jest ściśle związana z komórkami krwi i może utrzymywać się przez długi okres po zakażeniu, lecz nosicielstwo u domowych przeżuwaczy nie występuje (2, 21). W okresie wiremii najczęściej cząstek wirusa BT związanych jest z płytkami krwi i erytrocytami. Stosunkowo krótki okres życia płytek krwi powoduje, że w późniejszym okresie po zakażeniu wirus pozostaje związany głównie lub wyłącznie z erytrocytami, co umożliwia wydłużenie okresu trwania zakażenia przeżuwaczy i jest źródłem wirusa dla kuczmanów. Dzięki temu możliwe jest krążenie zjadliwego wirusa w środowisku przez okres kilku tygodni, nawet przy wysokim mianie przeciwciał neutralizujących u zwierząt (2-4). U owiec zakażony wirus wykrywano w erytrocytach przez 50 dni po zakażeniu, a w innych komórkach krwi przez około 20 dni (ryc. 2). Materiał genetyczny (RNA) wirusa BT może być obecny we krwi zakażonego bydła i owiec, gdy zjadliwego wirusa nie wykrywa się już metodą izolacji w hodowli wrażliwych komórek lub w próbie biologicznej zakażenia wrażliwych owiec (3, 19). Okres, w którym RNA wirusa BT jest obecny we krwi zakażonych przeżuwaczy, pokrywa się z czasem życia erytrocytów (średnio 120 dni) i jest dłuższy u bydła niż u owiec. Metodą



RT-PCR możliwe jest wykrycie RNA we krwi bydła nawet po 222 dniach od zakażenia (2).

Zakażenie wirusem BT powoduje śmierć, apoptozę i/lub nekrozę komórek endotelialnych naczyń włosowatych, monocytów i limfocytów T  $\gamma\delta$  (26). Zakażenie komórek endotelialnych pobudza wytwarzanie cytokin: interleukiny 1 (IL-1), IL-8, IL-6, cyklooksyzgenazy-2 oraz syntazy tlenku azotu, czynników uczestniczących w patogenezie BT (7). Po zakażeniu owiec lub bydła wirusem BT w osoczu wzrasta stężenie prostacykliny, hormonu tkankowego z grupy prostaglandyn, inhibitora agregacji płytek krwi oraz tromboksyny, czynnika lipidowego wykazującego właściwości koagulacyjne. We krwi bydła stwierdzono wyższe stężenie prostacykliny, co prawdopodobnie chroni te zwierzęta przed zakrzepicą naczyń włosowatych (7). Wirus BT pobudza również syntezę *in vivo* interferonu (IFN) typ I u owiec, bydła i myszy (26). Szczególnie silnym induktorem syntezy IFN u myszy jest BTV serotyp 8, nawet po jego naświetleniu promieniami UV (15). Wiele serotypów wirusa BT pobudza syntezę IFN typ I, lecz ta zdolność uzależniona jest od rodzaju zakażonych komórek. Syntezę IFN u myszy indukuje także podwójnie niciowy RNA wirusa BT, jednakże składnik RNA, który jest za to odpowiedzialny, nie został dotychczas określony (8).

U przeżuwaczy zakażenie wirusem BT prowadzi do uszkodzenia naczyń krwionośnych włosowatych. Wirus replikuje się w komórkach endotelialnych, powodując zmiany martwicze oraz zakrzepicę naczyń krwionośnych, co skutkuje niedotlenieniem tkanek oraz wybroczynami (6, 25, 29). U jeleni białoogoniastych, szczególnie wrażliwych na zakażenie BTV, w wyniku uszkodzenia komórek endotelialnych rozwija się wyniszczająca organizm zakrzepica naczyń włosowatych, doprowadzająca do powstania skazy krwotocznej (14). U owiec eksperymentalnie zakażonych wirusem BT proces ten nie występuje, pomimo wyraźnego spadku liczby płytek krwi oraz intensywnej koagulopatii, objawiającej się przedłużeniem czasu krzepnięcia i skłonnością do tworzenia krwiaków w miejscach nakłucia przez kuczmany (17). Metodą immunofluorescencji wykazano, że zakażenie komórek endotelialnych w tkankach owcy utrzymuje się stosunkowo krótko, do około 10 dni po zakażeniu (6), natomiast śmierć zwierzęcia może nastąpić dopiero po dwóch tygodniach od zakażenia lub nawet później (17, 29). Pod tym względem patogeneza BT przebiega podobnie jak w przypadku ludzkich gorączek krwotocznych, takich jak choroba Ebola, przy której uszkodzenie naczyń krwionośnych i towarzyszące temu dysfunkcje nie są wyłącznie skutkiem zakażenia komórek endotelialnych. W przypadku pacjentów zakażonych wirusem Ebola uszkodzenia naczyń krwionośnych są bardziej rozległe niż u zwierząt zakażonych wirusem BT, jednakże zależność pomiędzy rzeczywistym uszkodzeniem naczyń i zakażeniem komórek endotelialnych jest podobna w przypadku obu chorób (6). Ponadto bada-

nia z wykorzystaniem hodowli komórek endotelialnych wskazują, że indukowane przez BTV, pochodzące od gospodarza czynniki pośredniczące w procesie zakażenia powodują dysfunkcję komórek endotelialnych i wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, co jest charakterystyczne dla zakażenia wirusem BT (7). Czynniki naczyniowe pośredniczące produkowane przez płytki krwi, zakażone komórki dendrytyczne, makrofagi i komórki endotelialne prawdopodobnie przyczyniają się do uszkodzenia naczyń krwionośnych, co w rezultacie prowadzi do powstania rozległych obrzęków płuc oraz wybroczyn (17, 29). Interesujące jest, że rozległe obrzęki płuc mogą wystąpić u owiec w późnym okresie po zakażeniu, już w fazie rekonwalescencji, gdy zakażenie komórek epitelialnych jest nieznaczne (6). Nadal pozostaje niewyjaśnione, dlaczego większość wirulentnych szczepów BTV powoduje rozwój choroby u owiec, a nie u bydła, tym bardziej, że patogeneza BT u obu tych gatunków jest podobna. Przypuszcza się, że u podstaw tego zjawiska leży różnica we wrażliwości komórek endotelialnych tych gatunków na zakażenie BTV (7). Zakażenie komórek endotelialnych bydła powoduje ich aktywację i podwyższoną transkrypcję genów kodujących czynniki pośredniczące naczyniowe i zapalne oraz wzrastającą ekspresję cząsteczek zaadsorbowanych na powierzchni komórki, natomiast zakażenie komórek endotelialnych owcy przyczynia się wyłącznie do niewielkiej ich aktywacji i szybkiej cytolizy. Ponadto stosunek tromboksyny do prostacykliny, swoistego wskaźnika wzrostu koagulacji, jest znacznie niższy u zakażonych owiec niż u bydła (7). Wzrost stężenia tromboksyny w osoczu zakażonych przeżuwaczy wskazuje, że pochodzące od płytek krwi naczyniowe czynniki pośredniczące mogą odgrywać zasadniczą rolę we wzroście przepuszczalności naczyń krwionośnych po zakażeniu BTV.

Podsumowując można stwierdzić, że dysfunkcja endotelium naczyniowego odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju choroby i powstaniu jej objawów u zakażonych przeżuwaczy. Zakażenie wirusem BT komórek endotelialnych naczyń włosowatych jamy gębowej, górnej części przewodu pokarmowego, serca, mięśni szkieletowych i innych wrażliwych tkanek prowadzi do ich niedrożności i zaburzeń krążenia, powoduje powstanie zastojów i wysięków oraz niedotlenienie tkanek, a w konsekwencji – dysfunkcję organów.

## Piśmiennictwo

1. Barrat-Boyes S. M., MacLachlan N. J.: Dynamics of viral spread in bluetongue virus infected calves. *Vet. Microbiol.* 1994, 40, 361-371.
2. Barrat-Boyes S. M., MacLachlan N. J.: Pathogenesis of bluetongue virus infection in cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, 206, 1322-1329.
3. Bonneau K. R., DeMaula C. D., Mullens B. A., MacLachlan N. J.: Duration of viremia infection to *Culicoides sonorensis* in bluetongue virus-infected cattle and sheep. *Vet. Microbiol.* 2002, 88, 115-125.
4. Brewer A. W., MacLachlan N. J.: The pathogenesis of bluetongue virus infection of bovine blood cells in vitro: ultrastructural characterization. *Arch. Virol.* 1994, 136, 287-298.
5. Darpel K. E., Batten C. A., Veronesi E., Shaw A. E., Anthony S., Bachanek-Bankowska K., Kgosana L., bin-Tarif A., Carpenter S., Müller-Doblies U. U.,

- Takamatsu H. H., Mellor P. S., Mertens P. P., Oura C. A.: Clinical signs and pathology show by British sheep and cattle infected with bluetongue virus serotype 8 derived from the 2006 outbreak in northern Europe. *Vet. Rec.* 2007, 161, 253-261.
6. Darpel K. E., Monaghan P., Anthony S. J., Takamatsu H., Mertens P. P.: Bluetongue virus in the mammalian host and the induced immune response, [w:] Mellor P., Baylis M., Martens P. (eds.): *Bluetongue*. Elsevier, London 2009, 265-284.
  7. DeMaule C. D., Leutenegger C. M., Bonneau K. R., MacLachlan N. J.: The role of endothelial cell-derived inflammatory and vasoactive mediators in the pathogenesis of bluetongue. *Virology* 2002, 296, 330-337.
  8. Ekstern P. A., Huismans H.: Interferon induction by bluetongue virus and bluetongue virus ribonucleic acid. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 1972, 39, 125-131.
  9. Elbers A. R., Backx A., Meroc E., Gerber G., Staubach C., Hendrickx G, van der Spek A., Mintiens K.: Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006. I. detection of the first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands. *Prev. Vet. Med.* 2008, 87, 21-30.
  10. Ellis J. A., Coen M. L., MacLachlan N. J., Wilson W. C., Williams E. S., Luedke A. J.: Prevalence of bluetongue virus expression in leucocytes from experimentally infected ruminants. *Am. J. Vet. Res.* 1993, 54, 1452-1456.
  11. Fernandez-Pacheco P., Fernandez-Pinero J., Aguero M., Jimenez-Clavero M. A.: Bluetongue virus serotype 1 in wild mouflons in Spain. *Vet. Rec.* 2008, 162, 659-660.
  12. Henrich M., Reinacher M., Hamann H. P.: Lethal bluetongue virus infection in an alpaca. *Vet. Rec.* 2007, 161, 764.
  13. Howell P. G., Verwoerd D. W.: Bluetongue virus, [w:] Gard S., Hallaver C., Meyer F. K. (eds.): *Virology Monographs*. Springer Verlag, New York 1971, 9, 35-74.
  14. Howerth E. W., Greene C. E., Prestwood A. K.: Experimentally induced bluetongue virus infection in white-tailed deer: coagulation, clinical pathologic, and gross pathologic changes. *Am. J. Vet. Res.* 1988, 49, 1906-1923.
  15. Jameson P., Schoenherr C. K., Grossberg S. E.: Bluetongue virus, an exceptionally potent interferon inducer in mice. *Infect. Immun.* 1978, 20, 321-323.
  16. MacLachlan N. J.: The pathogenesis and immunology of bluetongue virus infection of ruminants. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1994, 17, 197-206.
  17. MacLachlan N. J., Crafford J. E., Vernau W., Gardner I. A., Goddard A., Guthrie A. J., Venter E. H.: Experimental reproduction of severe bluetongue in sheep. *Vet. Pathol.* 2008, 45, 310-315.
  18. MacLachlan N. J., Jagels G., Rossitto P. V., Moore P. F., Heidner H. W.: The pathogenesis of experimental bluetongue infection virus infection of calves. *Vet. Pathol.* 1990, 27, 223-229.
  19. MacLachlan N. J., Nunamaker R. A., Katz J. B., Sawyer M. M., Akita G. Y., Osburn B. I., Tabaschnick W. J.: Detection of bluetongue virus in the blood of inoculated calves: comparison of virus isolation, PCR assay, and in vitro feeding of *Culicoides variipennis*. *Arch. Virol.* 1994, 136, 1-8.
  20. Mellor P. S., Wittmann E. J.: Bluetongue virus in the Mediterranean Basin 1998-2001. *Vet. J.* 2002, 164, 20-37.
  21. Melville L. F., Hunt N. T., Davis S. S., Weir R. P.: Bluetongue virus does not persist in naturally infected cattle. *Vet. Ital.* 2004, 40, 502-507.
  22. Menzies F. D., McCullough S. J., McKeown I. M., Forster J. L., Jess S., Batten C., Murchie A. K., Gloster J., Fallows J. G., Pelgrim W., Mellor P. S., Oura C. A. L.: Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle. *Vet. Rec.* 2008, 163, 203-209.
  23. Parsonson I.: Overview of bluetongue virus infection in sheep, [w:] Walton T., Osburn B. (eds.): *Bluetongue, African horsesickness, and related orbiviruses*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1992, 713-724.
  24. Parsonson I. M.: Pathology and pathogenesis of bluetongue infections. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1990, 162, 119-141.
  25. Pini A.: Study on the pathogenesis of bluetongue: replication of the virus in the organs of infected sheep. *Onderstepoort J. Vet. Rec.* 1976, 43, 159-164.
  26. Schwartz-Cornil I., Mertens P. P. C., Contreras V., Hemati B., Pascale F., Breard E., Mellor P. S., MacLachlan N. J., Zientara S.: Bluetongue virus: virology, pathogenesis and immunity. *Vet. Res.* 2008, 39, 46-62.
  27. Smaragd C., Wilson A., Carpenter S., Mertens P. P., Mellor P. S., Gubbins S.: Mortality and case fatality during the recurrence of BTV-8 in northern Europe in 2007. *Vet. Rec.* 2007, 161, 571-572.
  28. Thiry E., Saegerman C., Guyot H., Kirten P., Losson B., Rollin F., Bodmer M., Czaplicki G., Toussaint J. F., De Clercq K., Dochy J. M., Dufey J., Gillemann J. L., Messeman K.: Bluetongue in northern Europe. *Vet. Rec.* 2006, 159, 327.
  29. Verwoerd D. W., Erasmus B. J.: Bluetongue, [w:] Coetzer J. A., Tustin R. C. (eds.): *Infectious diseases of livestock*. Oxford Press, Cape Town 2004, 1201-1220.
  30. Walton T. E.: The history of bluetongue and a current global overview. *Vet. Ital.* 2003, 40, 31-38.
  31. Wilson A., Mellor P.: Bluetongue in Europe: past, present and future. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2009, 364, 2669-2681.
  32. Wilson A., Mellor P.: Bluetongue in Europe: vectors, epidemiology and climate change. *Parasitol. Res.* 2008, 103, 69-77.

Adres autora: doc. dr hab. Wiesław Niedbalski, ul. Zielona 48/4, 98-220 Zduńska Wola; e-mail: wieslaw@piwzp.invar.net.pl