

JERZY KITA

artykuł przeglądowy

# Postęp w badaniach nad wirusem grypy

Katedra Epizootologii Wydziału Weterynaryjnego SGGW, ul. Grochowska 272, 03-849 Warszawa

Badania metodami biologii molekularnej pozwoliły na zgromadzenie nowych danych na temat wirusa grypy i w pewnym stopniu wyjaśniły przyczyny corocznych epidemii i epizootii, a także okresowych pandemii u ludzi. Główna uwaga skupiła się obecnie na wirusach grypy ptaków wodnych, odgrywających zasadniczą rolę w genetycznych zmianach wirusa i wywoływaniu corocznych epidemii lub okresowych pandemii u ludzi, niższych zwierząt i ptaków. U ludzi, świń i koni wirusy grypy typu A wykazują zarówno zmienność antygenową (drift), jak i zmiany genetyczne (shift).

W USA zainteresowano się wirusem grypy ptaków. U wolno żyjących ptaków wodnych zaadaptował się on do gospodarza do tego stopnia, że nie powoduje żadnych objawów chorobowych. Dalsze badania nad ptactwem wodnym jako rezerwuarem wirusów grypy być może pozwolą wyjaśnić mechanizmy występowania epidemii.

Ciągła ewolucyjna zmienność wirusów grypy ma najczęściej miejsce na powierzchni glikoprotein, ale występuje także w każdym z 8 segmentowanych genów obu typów wirusa A i B. Zmiany na poziomie molekularnym w 8 genach segmentowanych RNA mogą odbywać się poprzez różne mechanizmy, do których między innymi zaliczyć należy: zmienność punktową (antigenic drift), przemieszczenia w obrębie genomu (gen reassortment — genetic shift), niekompletną cząstkę wirusa, mogącą interferować z innymi (defective — interfering particles), zmiany w RNA (RNA recombination).

Każda z tych zmian ma swój odpowiedni udział w ewolucji wirusów grypy. Ostatnie wyniki badań były zaskoczeniem, gdyż okazało się, że wirusy grypy wodnych wykazują tendencje stabilności genetycznej, ale skoro wirus grypy ma genom segmentowany, przemieszczenia zajmują ważne miejsce w hierarchii jego zmienności. Z pozostałych mechanizmów zmian genetycznych niekompletna cząstka wirusa ma także istotny wpływ na ewolucję przez obniżenie zdolności namnażania się i modyfikacji patogenności (49), choć rola tego mechanizmu nie była przedmiotem większej uwagi badaczy.

Wirusy grypy występujące u różnych gatunków zwierząt od ponad 90 lat gromadzone są w różnych częściach świata. Daje to podstawę do badań ekologicznych i ewolucyjnych. Opisane wirusy były izolowane od początku XX w.: od kur w 1902 r., od świń w 1920 r., od ludzi w 1930 r., od koni i kaczek domowych w 1950 r., od ptaków morskich w 1961 r. i od wielu gatunków ptaków wodnych przybrzeżnych od 1974 r. (21). Pojawienie się serotypów Azjatyckiego (1957 r.) i Hong-Kong (1968 r.) zwróciło uwagę na celowość prowadzenia badań u niższych zwierząt i ptaków.

Należy przypomnieć, że zakaźność pojedynczej cząstki wirusa grypy uzależniona jest od obec-

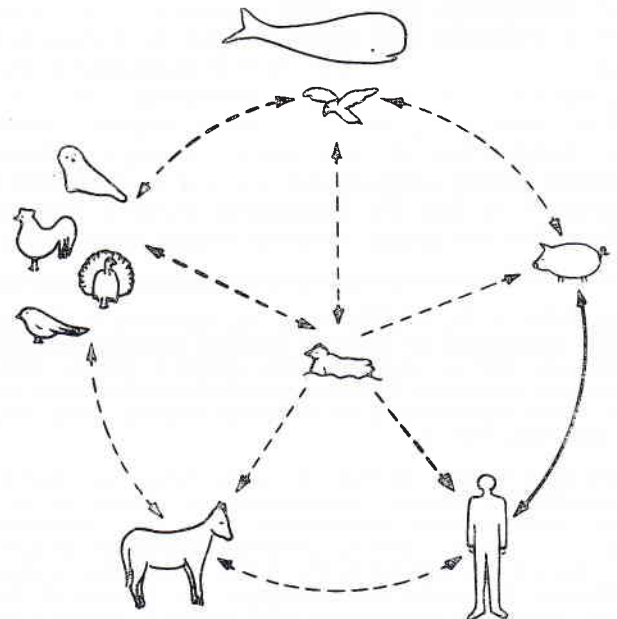
ności 8 segmentów RNA. Każdy z nich otoczony jest jednym z 10 znanych produktów białkowych, a mianowicie: PB-2 polimeraza otacza segment 1, PB-1 polimeraza — segment 2, PA polimeraza — segment 3, hemaglutynina (HA) — segment 4, nukleoproteiny (NP) — segment 5, neuraminidaza (NA) — segment 6, białko M-1 i M-2 — segment 7, niestrukturalne białka NS-1 i NS-2 — segment 8. Każde z tych białek spełnia określone funkcje, które w tym artykule zostały pominięte.

## Rezerwuariusz wirusa grypy w przyrodzie

Wirusy grypy grupy A zakażają różne gatunki zwierząt (świnie, konie, ssaki morskie, ptaki) oraz człowieka. Ostatnie badania filogenetyczne wykazały specyficzne dla poszczególnych gatunków zwierząt geny wirusa oraz potwierdziły, że występowanie transmisji międzygatunkowej zależy od gatunku zwierzęcia. Wykazano również, że wodne ptaki są źródłem wszystkich wirusów grypy dla innych gatunków zwierząt i człowieka (ryc. 1).

## Wirusy grypy ptaków

Badania obejmowały dzikie kaczki, ptaki przy-



Ryc. 1. Rezerwuariusz wirusów grypy A.

Prezentowana hipoteza zakłada, że wolno żyjące ptaki wodne są pierwotnym rezerwuarem wszystkich wirusów grypy i ssaków. Transmisja wirusa grypy została potwierdzona pomiędzy swinia i człowiekiem (linia ciągła). Jest także wiele dowodów na transmisję wirusa pomiędzy dzikimi kaczkami i innymi gatunkami, a przedstawione powyżej 5 różnych grup gospodarzy opiera się na analizie NPs dużej liczby różnych wirusów grypy (wg 12).

brzeżne, mewy, drób i ptaki z rodziny wróblowatych. Dzięki wnikliwym obserwacjom ptaków podczas wybuchu rzekomego pomoru w Kalifornii wyizolowano od nich wiele niepatogennych wirusów grypy A (45). Nieco później wirusy grypy były izolowane także od innych ptaków wolno żyjących, ptaków w ogrodach zoologicznych lub ptactwa domowego: kaczek, kur i indyków. A zatem wirusy te są ubikwitarne, szczególnie u ptaków wodnych (1) i stale krążą wśród nich wszystkie podtypy wirusów grypy A (od H-1 do H-14 i N-1 do N-9) (15).

Objawy chorobowe związane z zakażeniem wirusami grypy A u ptaków zależą w dużym stopniu od szczepu wirusa. Zakażenia wywołane przez większość z nich są bezobjawowe, jakkolwiek kilka szczepów wywołuje zakażenia systemowe, atakując centralny układ nerwowy, co prowadzi do śmierci w ciągu tygodnia. Do grupy tej należy kilka podtypów H-5 i H-7, jak na przykład szczepy A/FP/Dania/27 (H7N7) i A/kurzy/Pennsylvania/1370/83 (H5N2).

U dzikich kaczek wirusy grypy namnażają się w komórkach przewodu pokarmowego nie wywołując żadnych objawów chorobowych. Wydalane są w wysokiej koncentracji z kałem (nawet do  $10^{8.7}$ ) (53). Wirusy grypy ptaków izolowano również z niekoncentrowanej próbki wody pobranej z jeziora. Dane te wskazują, że ptaki wodne mają bardzo skuteczną drogę transmisji wirusa poprzez zanieczyszczoną zarazkami wodę.

Jeśli wziąć pod uwagę, że na jeziorach kanadyjskich corocznie przybywa znaczna liczba wrażliwych młodych kaczek i innych ptaków, staje się zrozumiałe zakażenie dużej liczby ptaków przez wirus wydalany do wody. Fakt ten może wyjaśniać wysoki wskaźnik zakaźności młodych kaczek na jeziorach. Transmisja wirusa poprzez kał jest również możliwa na inne ptaki dzikie i domowe, zwłaszcza na drogach odlotów i przylotów ptactwa. Zakażenie niezjadliwym wirusem grypy kaczek w warunkach naturalnych być może jest następstwem trwającej od wielu lat adaptacji wirusa. Tym samym tworzy się trwały rezerwuuar zarazka, który zapewnia krążenie wirusa w przyrodzie. Sugeruje to, że kaczki odgrywają unikalną i ważną rolę w naturalnej historii wirusa.

Wirusy grypy ptaków miały swój udział w zachorowaniach niektórych ssaków, na przykład fok (54, 55), wielorybów (14) i świń w Europie (40), jak również ptaków domowych, a szczególnie indyków (14). Badania dzikich kaczek prowadzone w latach 1976—1989 w Kanadzie wykazały: a) wysoki procent zakażenia młodych ptaków podczas gromadzenia się do odlotu (do 20%), b) brak objawów choroby, c) występowanie enzootyczne wielu podtypów wirusa grypy (15). Ustalono, że 13 z 14 podtypów HA i wszystkie 9 znanych podtypów NA wirusów grypy utrzymują się w populacji tych ptaków. Jedynie podtyp H13 był tylko izolowany od ptaków przybrzeżnych i mew.

U dzikich kaczek w rejonach Półkuli północnej wirus grypy występuje w największym nasileniu w sierpniu i wrześniu, natomiast młode ptaki zakażają się w okresie gromadzenia się przed odlotami z Kanady. Przyjmuje się, że na ogół do 30% wyklułych ptaków jest siewcami wirusa. Ta corocz-

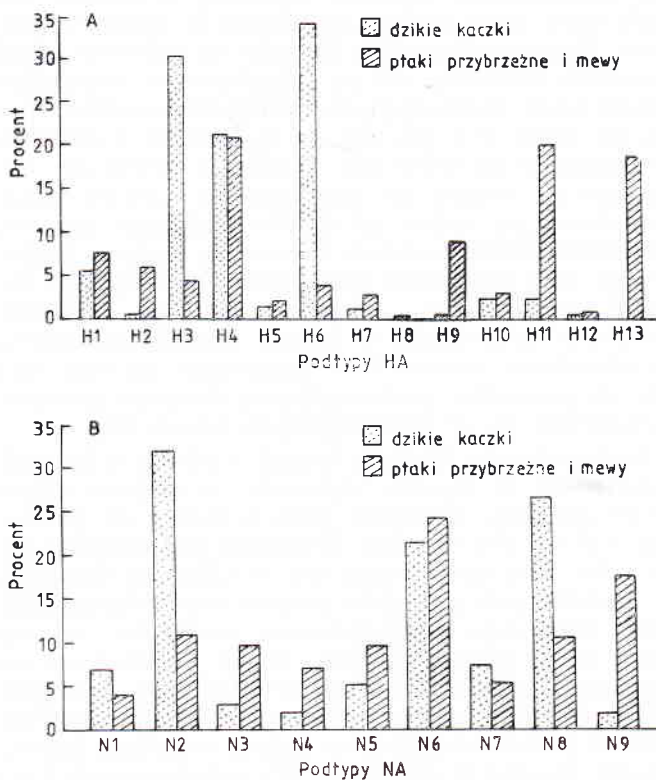
na, bezobjawowa enzootia grypy u dzikich kaczek musi mieć wpływ na większość młodych ptaków. Podczas migracji z Kanady na południe ptaki pozostają siewcami, ale po osiągnięciu w listopadzie okolic rzeki Mississippi częstotliwość siewstwa spada do około 2% (48, 49), a w grudniu i styczniu w Luizjanie do 0,4% (48). Z próbek pobranych ponownie na wiosnę po przylocie do Kanady wirus izolowano już tylko od 0,25% badanych ptaków. Obniżenie liczby nosicieli wirusa nie zmienia faktu, że jest on z powrotem przeniesiony i utrzymuje się nadal w populacji. Niektóre podtypy wirusów grypy przeważają u kaczek podczas przelotów na określonej drodze, lecz dominujące szczepy różnią się pomiędzy poszczególnymi drogami przelotu i zmieniają się w poszczególnych latach (15).

Systematyczne badania kaczek i łabędzi z Syberii, zimujących w Japonii, wykazały, że podczas zimowych miesięcy wskaźnik izolacji wahał się między 0,5% a 9% (37, 51). Wskaźnik ten zmieniał się co roku, lecz był wyższy niż w USA, co dowodzi, że u niektórych gatunków ptaków wirusy krążą cały rok. Dominacja występowania podtypów wirusa różni się w poszczególnych latach i sezonach, co wykazano u dzikich kaczek w Północnej Ameryce. Różne podtypy wirusa grypy izolowano także od dzikich ptaków wodnych w innych częściach świata, między innymi w Rosji (26, 27), południowych Chinach (20), zachodniej Europie (2, 44, 50), Izraelu i Australii (9). Świadczy to o światowym zasięgu występowania zbiorczej puli genów wirusa grypy ptaków w warunkach naturalnych.

Ostatnie badania filogenetyczne wskazują, że wirusy grypy w Europie, Azji i Australii genetycznie różnią się od szczepów występujących w USA (9, 13), co świadczy o pewnym ograniczeniu dróg przelotowych na każdej półkuli. Na ewolucję wirusów grypy mogą zatem także wpływać bariery fizyczne, zapobiegając mieszaniu się gospodarzy.

Wirusy grypy sporadycznie izolowane były od ptaków przybrzeżnych, mew, rybołówek zwyczajnych, burzyków, murzyków i brodzieca piskliwego (5). Systematyczne badania ptaków przybrzeżnych i mew na wschodnich wybrzeżach USA w zatoce Delaware wykazały sezonowość występowania wirusów A w okresie wiosennym (maj—czerwiec do 30%) i jesiennym (wrzesień—październik do 80%) (21). Wyizolowano wówczas wiele różnych podtypów wirusa HA i NA, łącznie z podtypem H-13. Dominujące podtypy wirusa ptaków przybrzeżnych różniły się od izolowanych od kaczek (ryc. 2A i 2B). U kaczek dominują podtypy H3 i H6, które u ptaków przybrzeżnych i mew występują sporadycznie. U tych ostatnich dominujących podtypami były H4, H9, H11 i H13. Choć nie tak wyraźnie jak podtypy HA, dominującymi podtypami u kaczek w przypadku neuraminidazy były N2, N6 i N8, a u ptaków przybrzeżnych i mew N6 i N9 (ryc. 2A).

Większość spośród tych wirusów jest niepatogenna dla kur i kaczek domowych. Natomiast oryginalny szczep izolowany od rybołówki zwyczajnej w Południowej Afryce (A/Tent/SA/61) (H5N3) jest wysoce patogenny dla ptaków domowych. Eksperymentalne zakażenie kaczek pekińskich i mew wykazało, że tylko połowa szczepów izolowanych od ptaków przybrzeżnych posiada zdolność namnażania



Ryc. 2A i B. Rozmieszczenie podtypów HA i NA wirusów grypy A u dzikich kaczek, ptaków przybrzeżnych i mew. Ryc. 2A. H3, H4 i H6 najczęściej występowały u kaczek, podczas gdy H4, H9, H11 i H13 u ptaków przybrzeżnych i mew. H8 rzadko występuje u kaczek i nie był izolowany od mew. H13 występował tylko u mew. H14 to nowy podtyp, nie zaznaczony na rycinie, zidentyfikowany tylko u mew.

Ryc. 2B. Wszystkie podtypy NA znaleziono u kaczek, mew i ptaków przybrzeżnych. N2, N6 i N9 u ptaków przybrzeżnych i mew. Badania dzikich kaczek trwały 13 lat (1978—1990), ptaków przybrzeżnych i mew 5 lat (1986—1990). (wg 12).

się u dzikich kaczek (43). W toku cytowanych badań ustalono także, że grupowe geny wirusów grypy A ptaków przybrzeżnych i mew są różne od kaczek.

Od ptaków domowych izolowano dwie grupy wirusów grypy A. Pierwsza, do której zaliczono także podtypy H5 i H7, obejmuje zjadliwe wirusy ze 100% wskaźnikiem śmiertelności po eksperymentalnym zakażeniu. Początkowo uważano, że wywołują one pomór ptaków i dopiero w 1955 r. zostały zidentyfikowane przez Schafera jako wirusy grypy A (41). Druga grupa to wirusy mniej zjadliwe, posiadające różne podtypy HA, które nie wywołują śmierci po doświadczalnym zakażeniu. Główną cechą różnicującą zjadliwość obydwu grup wirusów jest wrażliwość na proteazy komórkowe, które dzielą je na HA-1 i HA-2 (cyt. za 52). Objawy kliniczne choroby zależą od gatunku i wieku ptaka, szczepu wirusa i towarzyszącego zakażenia bakteryjnego. Po zakażeniu wysoce patogenymi szczepami, typowe objawy u kur i indyków są następujące: spadek nieśności, utrudnione oddychanie, obfite łzawienie, zapalenie zatok oraz sinica części nieopierzonych (grzebień, korale), obrzęk głowy i biegunka. Rezerwuarem zjadliwych szczepów wirusa grypy A są ptaki wodne, jakkolwiek istnieje możliwość przeniesienia wirusa ze świń na indyki (16).

Handel ptactwem domowym może także mieć

wpływ na rozprzestrzenienie wirusa grypy A. Tak było w przypadku wybuchu choroby w Pensylwanii w latach 1983—1984 (A/chicken/Pennsylvania/1370/83 — H5N2). Izolowany wówczas szczep okazał się podobny do izolowanego wcześniej szczepu u drobiu pochodzącego z Nowego Jorku i Miami.

Wirusy grypy A rzadziej są izolowane od ptaków z rodziny wróblowatych. Jednak ustalono, że szpaki i wróble są wrażliwe na zakażenie i mogą być potencjalnymi przenosicielami wirusów grypy A (34). Wirusy grypy A były także izolowane od innych gatunków ptaków, łącznie z ptakami ozdobnymi, które mogą być zakażone bezobjawowo (35) lub padły w wyniku zakażenia (3, 20, 33). Jednak zakażenie wirusami grypy A omawianej grupy ptaków jest ograniczone i ich rola w ewolucji i utrzymywaniu się wirusów grypy A jest nieznaną. Badania te udowodniły, że rezerwuarem wirusów A grypy A ssaków mogą być ptaki. Dowody, że wszystkie ostatnio izolowane wirusy grypy A ssaków prawdopodobnie pochodzą od ptactwa wodnego, wskazują na istnienie szerokiego grupowego zestawu genów umożliwiającego powstanie przyszłych serotypów wirusa ssaków w przyrodzie.

#### Wirusy grypy A świń

Od świń izolowano dwa podtypy wirusa grypy A: H1N1 i H3N2. Podtypy te w zasadzie obejmują klasyczny szczep wirusa grypy A świń H1N1, ptasi H1N1 oraz człowieka i ptasi H3N2. Grypa A świń była po raz pierwszy obserwowana w USA podczas pandemii grypy ludzi w latach 1918—1919. Objawy chorobowe u świń były podobne do występujących u człowieka, a mianowicie wypływ z nosa, kaszel, gorączka, duszność i zapalenie spojówek. Eksperymentalnie po dotchawicowym wprowadzeniu wirusa rozwijało się zapalenie płuc (56). Retrospektywne badania serologiczne przeprowadzone u człowieka z tym szczepem wykazały podobieństwo antygenowe wirusa typu A odpowiedzialnego za pandemię u ludzi (31, 42). Wirus utrzymywał się w populacji świń i był odpowiedzialny za wywołanie jednej z największych pod względem liczby zachorowań enzootii chorób układu oddechowego świń w Północnej Ameryce.

Badania przeprowadzone w latach 1976—1978 w USA wykazały, że wirus grypy A świń występuje w całej populacji, a u około 25% zwierząt stwierdzono objawy zakażenia (17). Wirusy grypy A świń były izolowane przez cały rok, w przeciwieństwie do wcześniejszych sugestii, że pojawiają się one tylko sezonowo i utrzymują w okresach międzyepizootycznych dzięki pasożytom glebowym i płucnym (cyt. za 52). Ostatnie badania serologiczne u świń w USA wykazały, że klasyczny podtyp wirusa H1N1 ciągle krąży w populacji w wysokim nasileniu w północno-centralnych stanach USA, średnio u około 51% badanych prób. Podtyp H3N2, antygenowo podobny do ostatnio występującego podtypu u człowieka H3N2, występował w niższym nasileniu w latach 1988—1989, średnio około 1,1%. Od 1980 r. nie wyisobniono wirusa grypy A świń (cyt. za 52), chociaż należy podkreślić, że w tym czasie nie stanowiła ona głównego problemu ekonomicznego i epizootologicznego, w związku z czym nie prowa-

dzono powszechnych szczepień profilaktycznych.

Natomiast od 1980 r. odnotowano zachorowania świń na influencję w Europie, które powodowane były przez wirus nie podobny do klasycznego wirusa świń (H1N1) izolowanego w USA (38). W tym czasie wirusy podobne do H1N1 izolowano od kaczek. Objawy chorobowe u świń były typowe, przypominając klasyczną influencję, a mianowicie 100% zachorowalność, podwyższenie ciepłoty wewnętrznej ciała i niska śmiertelność. Dotychczasowe dane sugerują, że źródłem zachorowań świń był wirus influenzy ptaków (H1N1) (40). Epizootologia influenzy trzody chlewnej w Europie jest dodatkowo skomplikowana przez fakt przeniesienia do Włoch z USA klasycznego wirusa influenzy (H1N1) w 1976 r. (32).

Podtypy wirusa H3N2, antygenowo podobne do szczepów człowieka, były także zidentyfikowane u świń w USA, Europie i Azji, ale nie powodowały klinicznych objawów choroby (cyt. za 52). Wirusy te utrzymują się u świń europejskich i obecnie wywołują typowe objawy influenzy. Wstępne dane sugerują, że ich geny NP i NS są zastąpione przez podtypy podobne do ptasich H1N1 i krążą na kontynencie europejskim. Niektóre podtypy H3N2 wirusów świń były izolowane w Azji. Są one niemal całkowicie podobne do ptasich (24). Jeśli w populacji świń wirusy H1N1 występują enzootycznie, a H3N2 są enzootycznie lub okresowo wprowadzane przez człowieka, istnieje możliwość zmiany genetycznej, co potwierdzono w Japonii (47). Powstał tam podtyp H1N2 (Hws1N2 ws = wirus świń). Izolacja zmienionych wirusów dowodzi, że zmiany genetyczne pomiędzy wirusami influenzy grupy A mają miejsce w warunkach naturalnych, chociaż nie kreuja szczepów epidemicznych. W 1976 r. wirus influenzy świń H1N1 był izolowany od rekrutów w USA, z czego jeden przypadek zakończył się śmiercią. Ostatnio na jednej z ferm w stanie Wisconsin izolowano od ludzi i świń wirusy nie różniące się antygenowo i genetycznie (17). Serologiczne badania pracowników rzeźni potwierdzają, że wirusy influenzy świń są przenoszone na człowieka stosunkowo często (do 20% pracowników w 1977 r. posiadało przeciwciała przeciw wirusowi influenzy świń), lecz w ostatnim czasie nie powodowało to epidemii. Wirus influenzy świń jest wciąż okazjonalnie izolowany od ludzi ze schorzeniami układu oddechowego (8) i czasami bywa śmiertelny (39).

Prezentowane dane wskazują, że świnia jest głównym rezerwuarem wirusów influenzy podtypów H1N1 i H3N2 oraz często odgrywa rolę w międzygatunkowej transmisji tych wirusów. Jak dotąd szczepki te w ograniczonym zasięgu są przenoszone ze świni na człowieka, lecz ich utrzymywanie się w populacji trzody chlewnej i częste wprowadzanie nowych szczepów wirusa (12, 13, 24, 40) od innych gatunków może być istotne w powstawaniu pandemicznych szczepów wirusa influenzy człowieka.

#### Wirusy influenzy koni

Influenza koni była wielokrotnie opisywana na łamach krajowych czasopism weterynaryjnych w przeciwieństwie do influenzy atakującej inne gatunki zwierząt. Sądząc z historycznych opisów chorób koni występowała ona prawdopodobnie od dość

dawna. Pierwsza izolacja wirusa miała miejsce w 1956 r. (46). W Polsce pierwszej izolacji wirusa dokonali Woyciechowska i Kita w 1970 r. (57).

Do dziś wyodrębnia się 2 podtypy wirusa influenzy A koni: H3N8 i H7N7. Później powszechnie przyjęto nazwy podtypów serotyp equi 1 i equi 2. Oba wirusy wywołują podobne objawy kliniczne (suchy kaszel, brak apetytu, bóle mięśniowe, zapalenie tchawicy i oskrzeli), lecz zakażenie serotypem 2 powoduje bardziej ostry przebieg choroby (6). Influenzie koni zwykle towarzyszą wtórne zakażenia bakteryjne. W przebiegu choroby przy zakażeniu serotypem 2 odnotowano również dość wysoki współczynnik zapalenia mięśnia sercowego (11). Oba serotypy wirusa krążyły w populacji koni, umożliwiając zmiany genetyczne. Co prawda porównanie antygenowe nie potwierdziło tych zmian, jednak badania metodą kompetencyjnej hybrydyzacji RNA-RNA (4) i analizy sekwencji nukleotydu wskazały na genetyczną wymianę genów wirusa w naturze (13). Od 1977 r. brak doniesień na temat izolacji serotypu 2 (H7N7), co by wskazywało na jego zaniknięcie. Badania serologiczne prowadzone w skali światowej wskazują jednak na jego dalszą obecność; np. utrzymuje się on na niskim poziomie w centralnej Azji (cyt. za 52). Ostatnio odnotowano wybuch influenzy koni w Afryce Południowej, Indiach i w Chinach, gdzie do tej pory wirus nie był stwierdzony, a w każdym razie brak jest na to dowodów. W Afryce Południowej ustalono, że chorobę wywołał serotyp H3N8, który został zawleczony przez konie z USA (22). Wirus izolowany w Chinach wykazał pewne cechy atygenowe H3N8, podobnie jak inne wirusy należące do serotypu 2. Genetyczna struktura natomiast przypominała ptasie szczepki, co wskazuje, że inny typ wirusa H3N8 został wprowadzony od ptaków do koni (cyt. za 1). W jaki sposób został on wybiórczo przekazany spośród dużej liczby podtypów ptasich — nie zostało ustalone.

Seroarcheologiczne badania wskazują, że serotyp H3N8 pojawił się w 1890 r. w populacji człowieka, co zbiegło się w czasie z pandemią influenzy u ludzi. Odkrycie to ma istotne znaczenie w Europie, gdzie szczep H1N1 został wprowadzony od ptaków do świń we wczesnych latach osiemdziesiątych. Natomiast badania filogenetyczne wskazują, że wspólny dla H3 gen HA przeniesiony został na konie od ptaków bardzo dawno i utrzymywał się długo w populacji koni (23). Podobna analiza innych genów wirusa influenzy koni wykazała, że wymiana genów tego wirusa pomiędzy końmi i innymi gatunkami jest ograniczona, w przeciwieństwie do częstej wymiany międzygatunkowej pomiędzy trzodą chlewną i innymi gatunkami zwierząt (13, 24). Sugeruje to, że konie mogą być wyosobnioną grupą lub końcowym ogniwem rezerwuaru wirusa influenzy A.

Wirusy influenzy innych ssaków (foki, wieloryby, norki)

Od 1979 r. do 1980 r. blisko 20% populacji fok (*Phoca vitulina*) w zatoce północno-wschodniego wybrzeża USA padło z objawami ostrych zaburzeń układu oddechowego, w tym zapalenia płuc, typowego dla pierwotnego zapalenia wirusowego (10). Częstki wirusa influenzy w wysokiej koncentracji znaleziono w płucach i mózgu fok, a po izolacji zakwalifikowano go do podtypu H7N7 (A/Seal/Massa-

chusetts/1/80). Kompetencyjna RNA-RNA hybrydyzacja wykazała, że wszystkie geny były blisko spokrewnione z innymi szczepami wirusa grypy ptaków. Biologicznie wirusy te zachowywały się bardziej jak szczepy ssaków, namnażając się w wysokim mianie u fretek i kotów. Natomiast słabo namnażały się u różnych ptaków, nie powodując żadnych objawów i nie wywołując siewstwa z kałem. Prawdopodobnie spowodowane jest to następstwem szybkiej adaptacji do ssaków. Ponadto szczepy te były zdolne wywołać zapalenie spojówek u człowieka, lecz nie przenosiły się dalej. Zakażone osoby przechorowały bez komplikacji z brakiem swoistych przeciwciał w surowicy (54). U małp (Squirrel) po dotchawicowym wprowadzeniu wirusa fok namnażał się on w płucach i nosogardzieli (29), a w spojówce po podaniu dospojówkowym. Jedna z zakażonych małp padła na zapalenie płuc, a wirus wyizolowano ze śledziony, wątroby, mięśni i płuc, co wskazuje na jego zdolność do systemowego szerzenia się w organizmie małpy. Nie wiadomo, czy wirus fok (A/Seal/Mass/1/80) został przeniesiony przez ptaki, czy też po prostu nie był wcześniej wykrywany. Badania serologiczne i biologiczne wskazują raczej na pierwszą z tych możliwości, ponieważ monitorowe badania serologiczne zwierząt, które przeżyły influencję na wybrzeżu Nowej Anglii nie dostarczyły dowodów na obecność wirusa u ssaków morskich. Ponadto od 1980 r. nie odnotowano dalszych zachorowań i nie ma dowodów na obecność wirusa. Wirus grypy fok H7N7 (A/Seal/Mass/1/80) jest przykładem, że szczep dostarczając wszystkie geny od wirusa grypy ptaków, może w przyrodzie wywołać ostry przebieg choroby w populacji ssaków. Wskazuje to również na możliwość przekazywania bezpośrednio od ptaków szczepów grypy człowieka lub zwierząt, jak postulował to Webster i wsp. (52) w odniesieniu do pandemii grypy w 1918 r.

Inny szczep wirusa grypy był izolowany z płuc i mózgu fokii padłej na wybrzeżu Nowej Anglii w USA w 1983 r. (18). Charakteryzował się on znacznie mniejszym wskaźnikiem śmiertelności ( $2^0/0-4^0/0$ ) i został zaliczony do podtypu H4N5. Każdy z ośmiu segmentów RNA wykazywał podobieństwo do wirusa grypy ptaków, lecz różnił się od wirusa A/Seal/Mass/1/80 izolowanego od fok (H7N7). Izolacja drugiego wirusa od fok sugeruje, że zwierzęta te mogą odgrywać rolę w ekologii wirusów grypy.

Wirusy grypy A (H13N2 i H13N9) były również izolowane z płuc i węzłów chłonnych wieloryba (28). Genetyczna analiza szczepu H13N9 wieloryba ustaliła, że wirus pochodził od ptaków (7, 10). Ostatnio wirusy grypy A (H1N3) były izolowane z płuc i wątroby wieloryba (*Balenopteridae*) na południowym Pacyfiku (19).

Wirusy grypy były także izolowane od nerek hodowlanych na fermie. Pochodziły również od ptaków (H10N4), wywołując systemowe zakażenie i chorobę nerek. Zakażenie szerzyło się przez kontakt (25). Wrażliwość nerek na zakażenie wirusem grypy od różnych gatunków zwierząt wykazano doświadczalnie znacznie wcześniej, przed wybuchem choroby (30, 36).

Dane te potwierdzają międzygatunkową transmisję wirusów grypy A, która ma miejsce względnie często. Głównym rezerwuarem wirusa grypy dla ssaków są ptaki. Epidemie te, czy też epizootie mają

ograniczony zasięg przez fakt, że nowo wprowadzone wirusy nie utrzymują się zbyt długo u takich gatunków zwierząt jak fokii, wieloryby czy norki.

#### Piśmiennictwo

- Alexander D. J.: Proc. 2nd Int. Symp. Avian Influenza, US Animal Health Ass., Richmond, Va, 1986.
- Alexander D. J.: Vet. Bull. 52, 341, 1982.
- Alexander D. J.: Vet. Rec. 123, 442, 1988.
- Bean W. J.: Virology, 133, 438, 1984.
- Becker W. B.: J. Hyg. 64, 309, 1966.
- Beveridge W. I.: Vet. Rec. 77, 42, 1985.
- Chambers T. M. i wsp.: Virology 172, 180, 1989.
- Dasco C. C. i wsp.: J. Clin. Microbiol. 20, 833, 1984.
- Donis R. O. i wsp.: Virology 169, 408, 1989.
- Geraci J. R. i wsp.: Science 215, 1129, 1982.
- Gerber H.: Proc. 2nd Int. Conf. Equine Infect. Dis., S. Karger, Basel 1970.
- Gorman O. T. i wsp.: J. Virol. 65, 3704, 1991.
- Gorman O. T. i wsp.: J. Virol. 64, 1487, 1990.
- Halvorson D. i wsp.: Avian Dis. 27, 77, 1983.
- Hinshaw V. S. i wsp.: Can. J. Microbiol. 28, 622, 1980.
- Hinshaw V. S. i wsp.: Science 220, 206, 1982.
- Hinshaw V. S. i wsp.: Virology 84, 51, 1978.
- Hinshaw V. S. i wsp.: J. Virol. 51, 863, 1984.
- Hinshaw V. S. i wsp.: J. Virol. 58, 655, 1986.
- Ibrahim H. M. i wsp.: Vet. Rec. 127, 528, 1990.
- Kawaoka Y. i wsp.: Virology 163, 247, 1988.
- Kawaoka Y., Webster R. G.: Arch. Virol. 106, 159, 1989.
- Kawaoka Y. i wsp.: J. Virology 63, 4603, 1989.
- Kida H. i wsp.: Virology 162, 160, 1988.
- Klingeborn B. i wsp.: Arch. Virol. 88, 347, 1985.
- Luov D. K.: Sov. Med. Rev. Virol. 2, 15, 1987.
- Luov D. K., Zdanov V. M.: Sov. Med. Rev. Virol. 1, 129, 1987.
- Luov D. K. i wsp.: Bull. WHO 56, 923, 1978.
- Murphy B. R. i wsp.: Infect. Immun. 42, 424, 1983.
- Matsuura Y. i wsp.: Arch. Virol. 62, 71, 1979.
- Mulder J., Masurel N.: Lancet 1, 810, 1958.
- Nardelli L. i wsp.: Zbl. Vet. Med. B 25, 853, 1978.
- Nerome K. i wsp.: Arch. Virol. 57, 261, 1978.
- Nestorowicz i wsp.: Virology, 160, 411, 1987.
- Nishikawa F. i wsp.: Jap. J. Med. Sci. Biol. 30, 31, 1977.
- Okazaki K. i wsp.: Arch. Virol. 77, 265, 1983.
- Otsuki K. i wsp.: Acta Virol. 31, 439, 1987.
- Pensaert M. i wsp.: Bull. WHO, 59, 75, 1981.
- Rota P. A. i wsp.: J. Clin. Microbiol. 27, 1413, 1989.
- Scholtissek C. i wsp.: Virology, 129, 521, 1983.
- Schafer W.: Arch. Exp. Vet. Med. 9, 218, 1955.
- Schnurrenberger P. R. i wsp.: Am. Rev. Respir. Dis. 102, 356, 1970.
- Shortridge K. F.: Bul. WHO, 60, 129, 1982.
- Sinnecker R. i wsp.: Acta Virol. 27, 75, 1983.
- Slemons R. D. i wsp.: Avian Dis. 18, 119, 1974.
- Sovinnova i wsp.: Acta Virol. 2, 52, 1958.
- Sugimura T. i wsp.: Arch. Virol. 66, 271, 1980.
- Stalknecht D. E. i wsp.: Avian Dis. 34, 398, 1990.
- Steinhaus D. A., Holland J. J.: Ann. Rev. Microbiol. 41, 469, 1987.
- Stunzer D. i wsp.: Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. A 247, 8, 1980.
- Tsubokura M. i wsp.: Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. A 173, 494, 1981.
- Webster R. G. i wsp.: Microbiol. Rev. 56, 152, 1992.
- Webster R. G. i wsp.: Virology 84, 268, 1978.
- Webster R. G. i wsp.: N. Engl. J. Med. 304, 911, 1981.
- Webster R. G. i wsp.: Virology 113, 712, 1981.
- Winkler G. C., Chevillat N. F.: Am. J. Path. 122, 541, 1986.
- Woyciechowska S., Kita J.: Medycyna Wet. 28, 76, 1972.

Adres autora: prof. dr hab. Jerzy Kita, ul. Wąski Dunaj 7 m. 8, 00-256 Warszawa

**POMROY W. E., WHELAN N. C.: Skuteczność moxidectin w zwalczaniu zarażenia wywołanego przez *Ostertagia circumcincta* opornego na ivermectin u młodych owiec. (Efficacy of moxidectin against an ivermectin, resistant strains of *Ostertagia circumcincta* in young sheep). Vet. Rec. 132, 416, 1993 (16)**

Moxidectin i ivermectin są związkami chemicznymi o zbliżonej strukturze i dużej efektywności w stosunku do nicieni żołądkowo-jelitowych pasyżujących u owiec. U 24 jagniąt zarażonych doświadczalnie w dniu 0 26 800 larw zakażonych *Ostertagia circumcincta* zastosowano ivermectin (Ivomec) w dawce 0,2 mg/kg lub moxidectin peroralnie w dawce 0,2 mg/kg. Wszystkie owce poddano ubojowi 10 dnia po leczeniu (30 dnia po zakażeniu). Średnia liczba jaj pasożyta wydalana z kałem 28 dnia wynosiła dla ivermectin 172,5 a dla moxidectin 100. Natomiast średnia liczba jaj *O. circumcincta* wydalanych z kałem przez jagnięta nie poddane leczeniu wynosiła 1158. Redukcja w wydalaniu jaj pasożyta u sztuk leczonych ivermectin osiągała 39% a moxidectin 91,4%. Ilość pasożytów występujących w trawieniu u owiec leczonych obniżyła się w przypadku zastosowania ivermectin o 51,5%, moxidectin 94,8%.