

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ТА ЕПІЗООТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКОВІРУСУ 2 ТИПУ ЯК ЗБУДНИКА ЕМЕРДЖЕНТНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ СВИНЕЙ У ПРОМИСЛОВИХ ГОСПОДАРСТВАХ УКРАЇНИ

У статті систематизовано наведені в літературі дані щодо особливостей структурної організації та функціонування геному цирковірусу свиней 2 типу. З'ясовано його епідеміологію та здатність викликати інфекційні захворювання свиней у промислових господарствах на території України. Узагальнено можливості профілактики та контролю ЦВС-2 інфекції в Україні.

Ключові слова: Porcine Circovirus, PCV2, генотипові групи ЦВС-2, цирковірус-асоційовані синдроми.

Вступ

ЦВС-2 було ізольовано від свиней з цирковірус-асоційованими синдромами і вперше описано в Канаді у 1991 році як дуже стійкий до інактивації патоген свиней. Оскільки вірус поширюється надзвичайно швидко за безпосереднього контакту тварин, разом із ороназальними виділеннями, фекаліями, сечею, спермою та кров'ю, при механічному зараженні через виробниче устаткування господарств і зберігається в біологічних рідинах інфікованих тварин упродовж 125 днів після інфікування, вже через 10 років його було виявлено практично у всіх країнах Європи та Азії [12; 13; 30].

Незважаючи на те, що ЦВС-2 вперше виявлено наприкінці 1990-х років, а захворювання, які він викликає, описано ще пізніше, ретроспективні дослідження поширення цирковірус-асоційованих синдромів свиней свідчать про їхню появу ще з 1960-х років, зокрема в Бельгії [12]. Так, антитіла до білків ЦВС-2 виявили у всіх архівних зразках сироваток крові свиней з господарств Бельгії (50 зразків 1969 року, 50 зразків 1975 року та 50 зразків 2000 року) [3; 12; 30]. А морфолого-патологічні прояви синдрому мультисистемного виснаження виявлено шляхом аналізу архівних зразків зафіксованих формаліном тканин від свиней з господарств Англії, відібраних у період 1970–1997 рр. Крім того, нуклеїнової кислоти (НК) ЦВС-2 були ідентифіковані у 32 % зразків 1970-х років, 31 % зразків 1980-х років та 41 % зразків 1990-х років від свиней з господарств Іспанії [3; 62]. Порівняльне секвенування НК, виявлених у зразках 1970-х років, та НК від ізолятів вірусів, що нині циркулюють

серед популяцій свиней Іспанії, засвідчує високий рівень гомології досліджених штамів [24; 62]. Це може бути доказом поширення вказаного збудника серед популяцій тварин протягом значного проміжку часу.

Особливою характеристикою цирковірус-асоційованих захворювань є те, що найчастіше розвиток клінічних проявів відбувається лише за змішаної інфекції, викликаній ЦВС-2 та іншими патогенами, найчастіше вірусом репродуктивно-респіраторного синдрому (*Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV*; Arterivirus, Arteriviridae) та вірусом грипу свиней (SIV, Influenza virus type A, Orthomyxoviridae) [24; 59; 60; 64; 65].

Окрім того, існує можливість розвитку синдромів ЦВС-2-асоційованої інфекції при імуномодуляції тварин, що, у свою чергу, значно ускладнює діагностику цирковірус-асоційованих синдромів, оскільки наявність вірусу не є визначальним діагностичним показником [16; 36; 58].

Роль цирковірусу свиней 2 типу як основного етіологічного агента в патогенезі ЦАСС підтверджено експериментально із застосуванням ДНК-клону цього вірусу [33]. Зокрема, було показано, що зараження цим інфекційним клоном свиней, вільних від специфічних патогенів, призводило до розвитку ЦВС-2-асоційованих лімфатичних уражень. Звідси й висновки, що тропність вірусу до лімфоїдної тканини є основою патогенезу викликаних ним клінічних синдромів [28; 36; 71].

Встановлено, що захворювання вірусної етіології відіграють ключову роль у погіршенні життєздатності свиней, що є серйозною перешкодою на шляху успішного і продуктивного розвитку промислового вирощування свиней в Україні.

Нині нараховують близько 10 особливо важливих вірусних захворювань, серед яких цирковірус-асоційовані синдроми свиней (ЦАСС) є одними з найпоширеніших у багатьох країнах світу з розвитком промисловим тваринництвом, насамперед у країнах Європи та Північної Америки [21; 36; 55]. Водночас найбільше вірус поширений у Німеччині, Північній Ірландії, Данії, Швеції, Швейцарії, у також у Північній Америці, Канаді, Китаї, Індії. Причому не виявлено кореляції між розвитком тих чи інших клінічних синдромів та географічними особливостями поширення вказаного збудника [36; 51; 62].

Таким чином, вивчення молекулярно-біологічних особливостей цирковірусу свиней 2 типу та синдромів, асоційованих із згаданим збудником, є надзвичайно важливим, оскільки щороку українським господарствам завдається великих економічних збитків.

Таксономічне положення та філогенетичні зв'язки цирковірусу свиней 2 типу

Цирковірус свиней 2 типу (*Porcine Circovirus 2*, PCV2) (ЦВС-2) – це невеликий за розміром безоболонковий вірус, що містить одноланцюгову молекулу ДНК і належить до роду *Circovirus* родини *Circoviridae*. Інший представник зазначеного роду – цирковірус свиней 1 типу (PCV1), ідентифікований ще в 1974 році як контамінант клітинних ліній нирки свині PK-15, вважається непатогенним [4; 16; 55]. Тоді як з цирковірусом 2 типу пов'язують розвиток низки патологічних станів – цирковірус-асоційованих синдромів свиней (*PCV2-Associated Diseases*, PCV-AD) [53; 55].

Родину *Circoviridae* представлено двома родами: *Circovirus* та *Gyrovirus* [9]. До роду *Circovirus*, крім ЦВС-2, належать цирковірус свиней 1 типу та цирковіруси птахів, а саме цирковірус папуг (*Beak and Feather Disease Virus*, BFDV), цирковірус гусей, голубів, зябликів та чайок [9; 32]. Рід *Gyrovirus* представлений лише вірусом анемії курчат (*Chicken Anemia Virus*, SAV) [33]. Цирковіруси є видоспецифічними, оскільки здатні реплікуватися в клітинах свиней і птахів. Більшість з них – непатогенні, окрім цирковірусу свиней 2 типу, вірусу анемії курчат, цирковірусу папуг [33; 53].

Шляхом філогенетичного аналізу взаємозв'язків між цирковірусами свиней та птахів, гемівірусами та нановірусами рослин було з'ясовано, що цирковірус свиней 2 типу найбільше споріднений з цирковірусом качок та гусей [36]. Більше того, показано, що спільний пращур цирковірусів свиней та птахів походить від нановірусів рослин,

які рекомбінували з РНК-вмісними вірусами хребетних, найвірогідніше каліцівірусами. Гомологія полягає у наявності білка-ініціатора реплікації (Rep), проходження реплікації за типом «кільця, що котиться», а також подібності послідовностей Rep-протеїну в геномі [21; 28].

Цирковіруси є видоспецифічними, оскільки здатні реплікуватися у клітинах свиней та птахів. Більшість з них – непатогенні, окрім цирковірусу свиней 2 типу, вірусу анемії курчат, цирковірусу папуг [9].

На підставі особливостей організації відкритих рамок зчитування виділяють дві генотипні групи ізолятів цирковірусу свиней 2 типу – генотипна група 1 та генотипна група 2, які поділяються ще на три (1A, 1B, 1C) та п'ять (2A, 2B, 2C, 2D, 2E) підгруп відповідно (рис. 1) [20; 52].

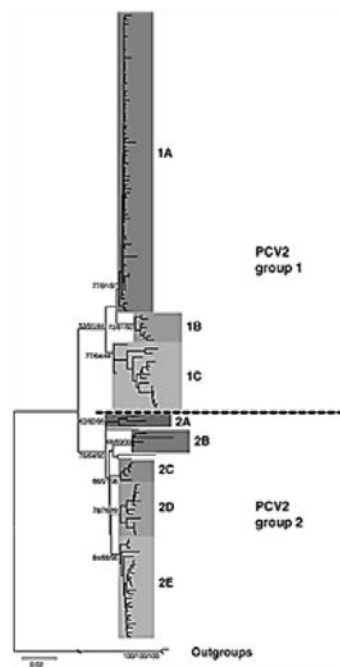


Рис. 1. Філодендрограма ізолятів цирковірусу свиней 2 типу, генотипові групи ЦВС-2 [20]

Найпоширенішою, за даними А. Олвера (A. Olvera) та співавторів [35], є генотипна група 1, до якої належить близько 65 % усіх зареєстрованих до 2007 року ізолятів ЦВС-2, серед яких ізоляти, вперше ідентифіковані в Китаї, Нідерландах, Німеччині, Франції та Австрії. Причому до 1A підгрупи належать 49 % (71 з 145) ізолятів зазначеного вірусу, серед яких ізоляти, вперше ідентифіковані в Китаї, Нідерландах, Франції та Австрії. До 1B підгрупи належать лише 5 % (7 з 145) ізолятів, виділених у Франції, Китаї та Нідерландах. 1C підгрупу представлено ізолятами, виявленими в Китаї та Німеччині, що становлять 11,75 % (17 з 145) [4; 12; 35].

До 2 генотипної групи належать 35 % зареєстрованих ізолятів ЦВС-2, які було вперше виявлено в Японії, Канаді, Тайвані, Угорщині, Іспанії, США та ін. Так, до 2А підгрупи належать 2 % (ізоляти, зареєстровані в Японії та Канаді), 2В – 3,5 % (Тайвань), 2С – 3,5 % (Угорщина, Іспанія), 2D – 9 % (ізоляти, виявлені у Франції, Австрії, Угорщині, Китаї, Канаді, США, Німеччині) та 2Е підгрупи – 17 % ізолятів, ідентифікованих у Китаї, США, Південній Африці, Тайвані, Корей, Японії та Канаді [4; 33; 34; 35].

У результаті багатьох досліджень протягом більше 10 років установлено, що не існує кореляції між генотипними групами вірусу та рівнем патогенності чи їхнім географічним поширенням [4; 12; 13; 29; 32].

Таким чином, цирковірус свиней філогенетично споріднений з цирковірусом качок та гусей, спільним предком яких виступає один із нановірусів рослин. Крім того, характерно, що патогенним є цирковірус свиней 2 типу, що є причиною розвитку ряду інфекційних захворювань, які відбиваються на продуктивності популяції.

Молекулярна організація, особливості функціонування геному та реплікації *Porcine Circovirus 2*

Віріони ЦВС-2 діаметром близько 17 нм, округлої форми та не мають зовнішньої оболонки [65]. Капсид вірусу характеризується специфічною ікосаедричною симетрією ($T = 1$) і складається з 60 молекул капсидного білка, організованих у 12 пентамерних кластерів (рис. 2) [41].

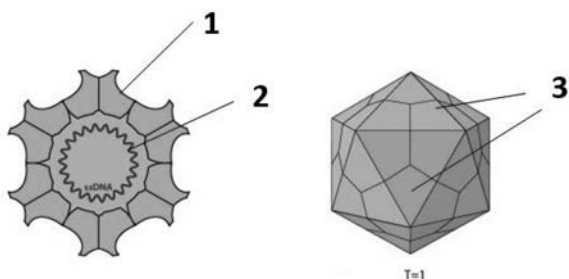


Рис. 2. Молекулярна організація віріону цирковірусу свиней 2 типу: 1 – кластери капсидного білка; 2 – геномна одноланцюгова молекула ДНК; 3 – структура капсиду вірусу з ікосаедричною симетрією [41]

Такий надзвичайно маленький капсид дозволяє вірусу бути дуже стійким у навколишньому середовищі та резистентним до багатьох дезінфектантів, включаючи й детергенти [47; 50; 65].

Геном ЦВС-2 представлено одноланцюговою ковалентно замкненою кільцевою амбісенсовою

молекулою ДНК, розмір якої близько 1800 п.н [56]. Вона містить відкриті рамки зчитування (ВРЗ) для 3-х генів у послідовності Ori-ВР31-ВР33-ВР32-Ori, де ВР31 – реплікаційний протеїн, ВР33 – маленький невірйонний білок, ВР32 – капсидний білок (рис. 3) [68].

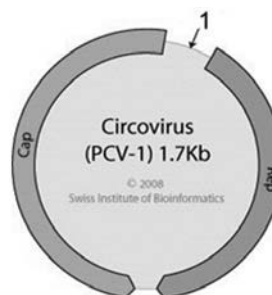


Рис. 3. Організація геному цирковірусу свиней 2 типу: 1 – точка початку реплікації [68]

Цирковірус свиней 2 типу є надзвичайно унікальним вірусом. По-перше, це найменший вірус тварин, здатний до незалежної реплікації. По-друге, він використовує стратегію реплікації за типом «кільця, що котиться», не характерну для ДНК-вмісних вірусів тварин [8; 14]. В інфікованих клітинах виявляють три основні вірусні білки: Rep-протеїн та Rep'-протеїн, які задіяні у вірусній реплікації, та капсидний білок Cap. З огляду на таку малу кількість власних білків, збудник інтенсивно використовує ензими клітин хазяїна для власної реплікації та упакування [8; 50; 61; 68].

Цикл реплікації цирковірусу свиней 2 типу розпочинається після приєднання Cap-білків до рецепторів чутливих клітин із подальшим проникненням у клітини хазяїна. Після цього відбувається поступове роздягання вірусу і потраплення його генетичного матеріалу до ядра. Там замкнена кільцева молекула одноланцюгової ДНК спочатку конвертується у суперспіралізовану дволанцюгову ДНК за участю клітинних факторів [68]. Після чого Rep або Rep' зв'язується із специфічною петлею у ділянці початку реплікації та утворює нік усередині консервативної послідовності 5'-AGTATTAC – 3' міжгенного регіону, тим самим ініціюючи реплікацію за типом кільця, що котиться (Rolling Circle Replication, RCR). Далі фермент здійснює розщеплення молекули ДНК, що супроводжується вивільненням 3'-ОН кінця, який є праймером для клітинної ДНК-полімерази [16]. Полімераза синтезує (+)-ланцюг ДНК за RCR-механізмом. Цей ланцюг транскрибується з утворенням вірусних мРНК, які, у свою чергу, транлюються та модифікуються з утворенням вірусних протеїнів (рис. 4) [47; 56; 67].

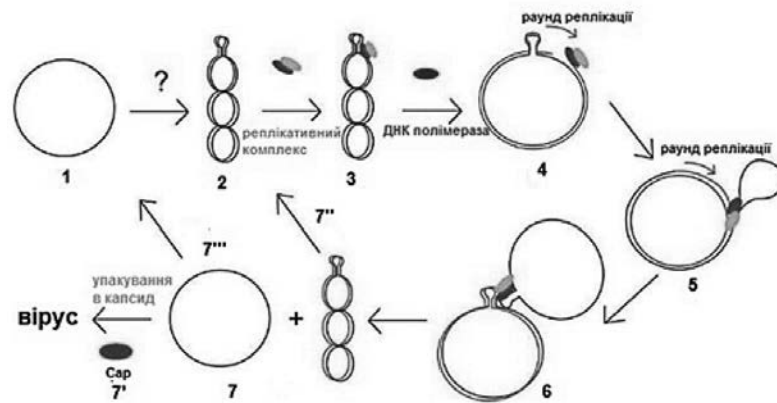


Рис. 4. Схематичне зображення процесу реплікації цирковірусу свиней 2 типу: 1–3 – утворення суперспіралізованої дволанцюгової ДНК із одноланцюгової ДНК; 4 – приєднання реплікативного комплексу з утворенням ніку; 5–6 – синтез нових ланцюгів ДНК; 7 – синтез на основі ДНК мРНК, що транслюється з утворенням вірусних пептидів; 7' – упаковка вірусної ДНК у капсид; 7''–7''' – перехід до нового раунду реплікації [56]

Таким чином, після 1 раунду реплікації, у нуклеотидил-трансферазній реакції утворюється кільцева одноланцюгова молекула ДНК і відбувається термінація реплікації. Новосинтезовані молекули ДНК або конвертуються в дволанцюгові молекули ДНК і слугують матрицями для наступної транскрипції і реплікації, або ж упаковуються в капсид, формуючи нові віріони, що вивільняються з клітини [39; 56; 57; 68].

Характерно, що Сар-протеїн є єдиною антигенно детермінантою. Зрілий Сар-білок, молекулярною масою (ММ) 27,897 кДа, складається з 233 амінокислотних залишків [45]. Цей протеїн необхідний для ініціації адсорбції до гепарансульфат та хондроїтин-сульфат рецепторів клітин хазяїна під час взаємодії, прикріплення та проникнення вірусу в клітину. Після прикріплення вірус проникає в клітину і просувається клатрин-, кавеол- та дінамін-незалежним, актин та Rho-GTP-ase-опосередкованим шляхом [46; 63; 67].

Неструктурним компонентом цього цирковірусу є протеїн, що забезпечує його реплікацію – Рер-асоційований білок (АТФ-залежна хеліказа Рер, РерР) [4; 16]. Цей білок має ММ 35,762 кДа та складається з 314 амінокислотних залишків. Наразі описано 8 ізоформ вказаного ензиму, що утворюються внаслідок використання альтернативних промоторів під час синтезу мРНК та внаслідок альтернативного сплайсингу [16; 43]. Так, ізоформа Рер вважається канонічною формою згаданого ферменту, що утворюється внаслідок використання альтернативного промотора. У структурі всіх ізоформ Рер-протеїну виділяють 3 функціональні домени зі специфічною ензиматичною активністю: ДНК-зв'язуючий домен, метал-зв'язуючий домен та домен, необхідний для розщеплення фосфодіефірних зв'язків та ініціації реплікації [16; 42; 46].

У геномі ЦВС-2 також закодовано третій, невеликий за розміром невірйонний білок, що складається з 104 амінокислотних залишків молекулярною масою 11,879 кДа. Спектр функцій зазначеного білка й досі чітко не з'ясовано. Наразі відомо лише, що цей протеїн залучений до ініціації апоптозу клітин хазяїна та не є необхідним для реплікації вірусу [7; 44].

Таким чином, особливості організації і функціонування окремих компонентів ЦВС-2 є дуже специфічними, проте недостатньо вивченими. А тому станом на 2011 рік його названо одним з найбільш досліджуваних в усьому світі вірусом тварин.

Епізоотологічні особливості цирковірус-асоційованих синдромів свиней

Цирковірус-асоційовані синдроми свиней (ЦАСС) – це назва, прийнята для визначення всіх патологічних станів, у розвитку яких ЦВС-2 відіграє визначальну роль.

Уперше захворювання, асоційоване з цирковірусом свиней 2 типу було описано у 1997 році і названо синдромом мультисистемного виснаження поросят (Porcine Multisystemic Wasting Syndrome, PMWS) [13; 54]. Проте невдовзі з'ясували, що наявність збудника в матеріалі тварин не обов'язково свідчить про розвиток клінічних проявів [40; 66]. Тому для встановлення такого діагнозу, як цирковірус-асоційований синдром, необхідним є підтвердження таких критеріїв: наявності специфічних клінічних ознак (втрата ваги, виснаження, респіраторні проблеми), мікроскопічних уражень, пов'язаних з ЦВС-2 (виснаження лімфоїдної тканини і/або заміна лімфоцитів сполучною тканиною) та антигену ЦВС-2 за імуногістохімічного дослідження або ДНК вірусу за молекулярно-генетичного дослідження [13; 54; 66].

Проте невдовзі стало відомо, що описаний синдром мультисистемного виснаження характеризує лише один із цирковірус-асоційованих синдромів й не включає всі патологічні зміни, що розвиваються за інфікування свиней ЦВС-2 [15; 48]. Тому станом на 2011 рік описано 10 цирковірус-асоційованих синдромів свиней, а саме: гостра системна цирковірус-асоційована інфекція (Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome, PMWS); синдром дерматито-нефропатії свиней (Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome, PDNS); синдром цирковірус-асоційованого лімфоїдного виснаження (PCV2-Associated Lymphoid Depletion, PALD); синдром цирковірус-асоційованого комплексного респіраторного захворювання свиней (Porcine Respiratory Disease Complex, PRDC); синдром цирковірус-асоційованих ентеритів свиней (PCV2-Associated Enteritis, PAE); цирковірус-асоційованих гепатитів свиней (PCV2-Associated Hepatitis, PAH); цирковірус-асоційованих міокардитів свиней (PCV2-Associated Myocarditis, PAM); цирковірус-асоційованих ексудативних дерматитів свиней (PCV2-Associated Exudative Dermatitis, PAED); цирковірус-асоційованих уражень центральної нервової системи свиней (PCV2-Associated CNS Disease, PACD) і цирковірус-асоційованих репродуктивних порушень та абортів свиней (PCV2-Associated Abortions and Reproductive Failure, PAARF) [11; 19; 20; 38].

Таким чином, визначення цирковірус-асоційованого синдрому свиней може бути здійснено за субклінічного перебігу, коли в матеріалі виявлено збудник та характерні патологічні зміни, або за клінічного перебігу при таких проявах, як мультисистемне захворювання з втратою ваги, високий рівень смертності, респіраторні дисфункції, дерматити, нефропатії, кишкові розлади та репродуктивні проблеми [10; 66].

Причому, за даними багатьох авторів, найчастішими порушеннями, асоційованими з ЦВС-2 у свиней, є саме комплексне респіраторне захворювання свиней та репродуктивні порушення (абортів, муміфікація плодів, народження нежиттєздатного потомства). Крім того, відомим є факт, що цирковірус свиней 2 типу дуже рідко проявляється як моноінфекція [17; 58; 72].

Упродовж останніх років було встановлено, що змішана інфекція ЦВС-2 та інших вірусів, таких як парвовірус свиней (ПВС) [1; 2; 17; 58; 72] та вірус репродуктивно-респіраторного синдрому свиней (ВРПС) [22; 23; 27], а також бактерій, наприклад *Mycoplasma hyopneumoniae* [25; 26], призводить до збільшення кількості ЦВС-2 в тканинах організму та розвитку більш

тяжких цирковірус-асоційованих синдромів. Ефект посилення ко-інфекцією реплікації ЦВС-2 та захворювання, яке він викликає, було показано на гнотобіонтних тваринах. Так, при зараженні таких свиней інфекційним матеріалом, виділеним з лімфатичної тканини від тварин з гострими проявами ЦАСС, спостерігали розвиток аналогічних клінічних симптомів. Проте при дослідженні відібраних для інфікування матеріалів виявлено не лише ЦВС-2, а й парвовірус свиней. У подальшому підтверджено наявність змішаної інфекції ЦВС-2 та ПВС у свиней з цирковірус-асоційованою системною інфекцією та цирковірус-асоційованими репродуктивними проблемами [1; 25; 59].

У дослідженні Ф. Палларес (F. Pallares) та співавторів [49] класичний прояв цирковірус-асоційованої системної інфекції спостерігали у 484 випадках у США 2002 року. Однак у зразках досліджуваних тварин, окрім ЦВС-2, було виявлено вірус РПС у 52 % випадків, *Mycoplasma hyopneumoniae* – в 36 %, збудників бактеріальної септицемії і/або пневмонії – у 22 % випадків, вірус грипу свиней (ВГС) – в 5,4 % і ЦВС-2 як моноінфекцію – лише у 2 % випадків. Таким чином, підтверджено ключову роль ко-інфекцій для розвитку зазначеного клінічного синдрому [26; 31; 70].

Окрім описаних вище вірусних та бактеріальних агентів, одночасно з ЦВС-2 виявляли таких збудників захворювань свиней: ентеровіруси свиней типів 1, 2, 3, респіраторний коронавірус свиней, вірус трансмісивного гастроентериту свиней, герпесвірус типу 1, ендемічний ретровірус та ін. [5; 6; 69].

Отже, встановлено, що неможливо виокремити єдиного агента ко-інфекції, наявність якого була б однозначно необхідною для розвитку ЦАСС. Натомість найвірогіднішою є гіпотеза, що пусковим механізмом у розвитку цирковірус-асоційованих синдромів свиней є ко-інфекція ЦВС-2 з різними високо- або низькопатогенними інфекційними агентами.

Висновки

Проведено аналіз даних літератури щодо молекулярно-біологічних та епізоотологічних особливостей цирковірусу свиней 2 типу як одного з найпоширеніших збудників інфекційних захворювань свиней на господарствах. Цей вірус характеризується достатньо специфічними особливостями організації, більшість яких потребує дослідження.

Характерно, що присутність збудника в досліджуваних зразках не обов'язково свідчатиме

про перебіг інфекції, оскільки для розвитку клінічних проявів ЦВС-2 часто вимагає наявності ко-інфекції із залученням високо- чи низькопатогенних інфекційних агентів. Усі ці особливості інфекційності цього вірусу впливають на специфіку діагностики, лікування та профілактики цирковірусу-асоційованого синдрому свиней.

Окрім того, високий рівень контагіозності та смертності свиней при цьому захворюванні зумовлює необхідність розроблення та застосування експрес-методів діагностики з метою якнайшвидшої ідентифікації збудника у зразках та запровадження карантинних і профілактичних заходів.

Список літератури

1. A sequential study of experimental infection of pigs with porcine circovirus and porcine parvovirus: immunostaining of cryostat sections and virus isolation / G. Allan, F. McNeilly, B. Meehan et al. // *Journal of Veterinary Medicine Series B.* – 2000. – Vol. 47. – P. 81–94.
2. A sequential study of experimental infection of pigs with porcine circovirus porcine circovirus and porcine parvovirus / G. Allan, S. Kennedy, F. McNeilly et al. // *Journal of Comparative Pathology.* – 1999. – Vol. 121. – P. 1–11.
3. An exploratory study on risk factors for postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in Spain / S. Lopez-Soria, J. Segalés, N. Rose et al. // *Preventive Veterinary Medicine.* – 2005. – Vol. 69. – P. 97–107.
4. Cheung A. K. The essential and nonessential transcription units for viral protein synthesis and DNA replication of porcine circovirus type 2 / Andrew K. Cheung // *Virology.* – 2003. – Vol. 313. – P. 452–459.
5. Cheung A. K. Transcriptional analysis of porcine circovirus type 2 / Andrew K. Cheung // *Virology.* – 2003. – Vol. 305. – P. 168–180.
6. Casecontrol study on the association of porcine circovirus type 2 and other swine viral pathogens with postweaning multisystemic wasting syndrome / R. Pogranichniy, K. Yoon, P. Harms et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* – 2002. – Vol. 14. – P. 449–456.
7. Characterization of a previously unidentified viral protein in porcine circovirus type 2-infected cells and its role in virus-induced apoptosis / J. Liu, I. Chen, J. Kwang // *Journal of Virology.* – 2005. – Vol. 79. – P. 8262–8274.
8. Characterization of novel circovirus DNAs associated with wasting syndromes in pigs / B. Meehan, F. McNeilly, D. Todd et al. // *Journal of General Virology.* – 1998. – Vol. 79. – P. 2171–2179.
9. Circoviridae: in ball virus taxonomy, Eighth report of the international committee on taxonomy of viruses, ed. / D. Todd, M. Bendinelli, P. Biagini et al. // Elsevier Academic Press. – 2005. – P. 327–334.
10. Colocalization of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus 2 in porcine dermatitis and nephrology syndrome by doublelabeling technique / C. Choi, C. Chae // *Veterinary Pathology.* – 2001. – Vol. 38. – P. 436–441.
11. Comparison of the structures of three circoviruses: chicken anemia virus, porcine circovirus type 2, and beak and feather disease virus / R. Crowther, J. Berriman, W. Curran et al. // *The Journal of Virology.* – 2003. – Vol. 77. – P. 13036–13041.
12. Detection and genetic typing of type 2 porcine circoviruses in archived pig tissues from the UK / S. Grierson, D. King, T. Sandvik et al. // *Archives of Virology.* – 2004. – Vol. 149. – P. 1171–1183.
13. Detection and genetic typing of type 2 porcine cirfrom postweaning multisystemic wasting syndrome-affected and non-affected pigs / C. de Boisseson, V. Beven, L. Bigarre et al. // *Journal of General Virology.* – 2004. – Vol. 85. – P. 293–304.
14. Detection of a novel strain of porcine circovirus in pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome / I. Morozov, T. Sirinarumitr, S. Sorden et al. // *Journal of Clinical Microbiology.* – 1998. – Vol. 36. – P. 2535–2541.
15. Detection of two porcine circovirus type 2 genotypic groups in United States swine herds / A. Cheung, K. Lager, O. Kohutyuk et al. // *Archives of Virology.* – 2007. – Vol. 152. – P. 1035–1044.
16. Development of probes to differentiate porcine circovirus types 1 and 2 in vitro by in situ hybridization / P. Nawagitgul, I. Morozov, T. Sirinarumitr et al. // *Veterinary Microbiology.* – 2000. – Vol. 75. – P. 83–89.
17. Effect of porcine parvovirus vaccination on the development of PMWS in segregated early weaned pigs coinfecting with type 2 porcine circovirus and porcine parvovirus / T. Opriessnig, M. Fenaux, S. Yu et al. // *Veterinary Microbiology.* – 2004. – Vol. 98. – P. 209–220.
18. Effects of adjuvants on porcine circovirus type 2-associated lesions / M. Hoogland, T. Opriessnig, P. Halbur // *Journal of Swine Health and Production.* – 2006. – Vol. 14. – P. 133–139.
19. Effects of the timing of the administration of *Mycoplasma hyopneumoniae* bacterin on the development of lesions associated with porcine circovirus type 2 / T. Opriessnig, P. Halbur, S. Yu et al. // *Veterinary Record.* – 2006. – Vol. 158. – P. 149–154.
20. Evidence of breed-dependent differences in susceptibility to porcine circovirus type-2-associated disease and lesions / T. Opriessnig, M. Fenaux, P. Thomas et al. // *Veterinary Pathology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 281–293.
21. Evidence that a plant virus switched hosts to infect a vertebrate and then recombined with a vertebrate-infecting virus / M. Gibbs, G. Weiller // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 8022–8027.
22. Experimental infection of colostrum deprived piglets with porcine circovirus 2 (PCV2) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) potentiates PCV2 replication / G. Allan, F. McNeilly, J. Ellis et al. // *Archives of Virology.* – 2000. – Vol. 145. – P. 2421–2429.
23. Experimental inoculation of conventional pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus 2 / A. Rovira, M. Balasch, J. Segalés et al. // *The Journal of Virology.* – 2002. – Vol. 76. – P. 3232–3239.
24. Experimental inoculation of conventional pigs with tissue homogenates from pigs with post-weaning multisystemic wasting syndrome / M. Balasch, J. Segalés, C. Rosell et al. // *Journal of Comparative Pathology.* – 1999. – Vol. 121. – P. 139–148.
25. Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs in Sweden and Denmark with a Swedish isolate of porcine circovirus type 2 / F. Haslung, P. Wallgren, A. Ladekjær-Hansen et al. // *Veterinary Microbiology.* – 2005. – Vol. 106. – P. 49–60.
26. Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs by dual infection with *Mycoplasma hyopneumoniae* and porcine circovirus type 2 / T. Opriessnig, E. Thacker, S. Yu et al. // *Veterinary Pathology.* – 2004. – Vol. 41. – P. 624–640.
27. Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus / P. Harms, S. Sorden, P. Halbur et al. // *Veterinary Pathology.* – 2001. – Vol. 38. – P. 528–539.

28. Genetic and experimental comparison of porcine circovirus type 2 (PCV2) isolates from cases with and without PCV2-associated lesions provides evidence for differences in virulence / T. Opriessnig, N. McKeown, E. Zhou et al. // *Journal of General Virology*. – 2006. – Vol. 87. – P. 2923–2932.
29. Larochelle R. Genetic influence on the expression of PCV disease strains from cases presenting various clinical conditions / R. Larochelle, R. Magar, S. D'Allaire // *Virus Research*. – 2002. – Vol. 90. – P. 101–112.
30. Interlaboratory testing of porcine sera for antibodies to porcine circovirus type 2 / I. McNair, M. Marshall, F. McNeilly et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2004. – Vol. 16. – P. 164–166.
31. Isolation and characterisation of circoviruses from pigs with wasting syndromes in Spain, Denmark and Northern Ireland / G. Allan, F. McNeilly, B. Meehan et al. // *Veterinary Microbiology*. – 1999. – Vol. 66. – P. 115–123.
32. Isolation of porcine circovirus-like viruses from pigs with a wasting disease in the USA / S. Lopez-Soria, J. Segalés, M. Nofrías et al. // *Veterinary Record*. – 2004. – Vol. 155. – P. 504–505.
33. Isolation of porcine circovirus-like viruses from pigs with a wasting disease in the USA and Europe / G. Allan, F. McNeilly, S. Kennedy et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 1998. – Vol. 10. – P. 3–10.
34. Molecular characterization of Porcine circovirus type 2 isolates from pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome in different geographic regions of North America and development of a differential PCR-restriction fragment length polymorphism assay to detect and differentiate between infections with PCV-1 and PCV-2 / M. Fenaux, P. Halbur, M. Gill et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2000. – Vol. 38. – P. 2494–2503.
35. Olvera A. Molecular evolution of porcine circovirus type 2 genomes: phylogeny and clonality / A. Olvera, M. Cortey, J. Segalés // *Virology*. – 2007. – Vol. 357. – P. 175–185.
36. Multiple porcine circovirus 2-associated abortions and reproductive failure in a multisite swine production unit / B. O'Connor, H. Gauvreau, K. West et al. // *The Canadian Veterinary Journal*. – 2001. – Vol. 42. – P. 551–553.
37. Kim J. Multiplex nested PCR compared with in situ hybridization for the differentiation of porcine circoviruses and porcine parvovirus from pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome / J. Kim, C. Chae // *Canadian Journal of Veterinary Research*. – 2003. – Vol. 67. – P. 133–137.
38. Myocarditis and abortion associated with intrauterine infection of sows with porcine circovirus 2 / K. West, J. Bystrom, C. Wojnarowicz et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 1999. – Vol. 11. – P. 530–532.
39. Babiuk L. Nuclear localization of the ORF2 protein encoded by porcine circovirus type 2 / L. Babiuk, Q. Liu, S. K. Tikoo // *Virology*. – 2001. – Vol. 285. – P. 91–99.
40. Hamel A. Nucleotide sequence of porcine circovirus associated with postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs / A. Hamel, L. Lin, G. Nayar // *The Journal of Virology*. – 1998. – Vol. 72. – P. 5262–5267.
41. Open reading frame 2 of porcine circovirus type 2 encodes a major capsid protein / P. Nawagitgul, I. Morozov, S. R. Bolin et al. // *Journal of General Virology*. – 2000. – Vol. 81. – P. 2281–2287.
42. Kim J. Optimized protocols for the detection of porcine circovirus 2 DNA from formalin-fixed paraffinembedded tissues using nested polymerase chain reaction and comparison of nested PCR with in situ hybridization / J. Kim, C. Chae // *Journal of Virological Methods*. – 2001. – Vol. 92. – P. 105–111.
43. Pathogenesis of porcine circovirus; experimental infections of colostrum deprived piglets and examination of pig foetal material / G. Allan, F. McNeilly, J. Cassidy et al. // *Veterinary Microbiology*. – 1995. – Vol. 44. – P. 49–64.
44. Allan G. PCV2: ticking time bomb / G. Allan, S. Krakowka, J. Ellis // *Pig Progress*. – 2002. – Vol. 18. – P. 14–15.
45. PCV-2-associated PDNS in Northern Ireland in 1990: porcine dermatitis and nephropathy syndrome / G. Allan, E. McNeilly, S. Kennedy et al. // *Veterinary Record*. – 2000. – Vol. 146. – P. 711–712.
46. Porcine circovirus 2 infection of epithelial cells is clathrin-, caveolae- and dynamin-independent, actin and Rho-GTPase-mediated, and enhanced by cholesterol depletion / G. Misinzo, P. L. Delputte, D. J. Lefebvre, H. J. Nauwynck // *Virus Research*. – 2009. – Vol. 139. – P. 1–9.
47. Porcine circovirus 2 infection of epithelial cells is clathrin-, sulfate and chondroitin sulfate B glycosaminoglycans as receptors for its attachment to host cells / G. Misinzo, P. L. Delputte, P. Meerts et al. // *Journal of Virology*. – 2006. – Vol. 80. – P. 3487–3494.
48. Segales J. Porcine circovirus diseases / J. Segales, G. Allan, M. Domingo // *Animal Health Research Reviews*. – 2005. – Vol. 6. – P. 119–142.
49. Porcine circovirus type 2 (PCV-2) coinfections in US field cases of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) / F. Pallarés, P. Halbur, T. Opriessnig et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2002. – Vol. 14. – P. 515–519.
50. Allan G. Porcine circoviruses: a review / G. Allan, J. Ellis // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 2000. – Vol. 12. – P. 3–14.
51. Retrospective study on porcine circovirus type 2 infection in pigs from 1985 1-description of the disease and impact in affected herds / F. Madec, E. Eveno, P. Morvan et al. // *Journées Recherche en Porcine France T.* – 1999. – Vol. 31. – P. 347–354.
52. Brunborg I. Quantitation of porcine circovirus type 2 isolated from serum/plasma and tissue samples of healthy pigs and pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome using a TaqMan-based realtime PCR / I. Brunborg, T. Moldal, C. Jonassen // *Journal of Virological Methods*. – 2004. – Vol. 122. – P. 171–178.
53. Real-time PCR for quantitation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus type 2 in naturally-infected and challenged pigs / W. Chung, W. Chan, H. Chung et al. // *Journal of Virological Methods*. – 2005. – Vol. 124. – P. 11–19.
54. Harding J. Recognizing and diagnosing postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) / J. Harding, E. Clark // *Journal of Swine Health and Production*. – 1997. – Vol. 5. – P. 201–203.
55. Replication kinetics of different porcine circovirus 2 strains in PK-15 cells, fetal cardiomyocytes and macrophages / P. Meerts, G. Misinzo, F. McNeilly et al. // *Archives of Virology*. – 2005. – Vol. 150. – P. 427–441.
56. Replication of porcine circoviruses / F. Faurez, D. Dory, B. Grasland, A. Jestin // *Virology Journal*. – 2009. – Vol. 6. – P. 1–8.
57. Replication of porcine circoviruses / I. Byeon, S. Vega-Rocha, B. Gronenborn et al. // *Journal of Molecular Biology*. – 2007. – Vol. 367. – P. 473–487.
58. Reproduction of lesions of postweaning multisystemic wasting syndrome by infection of conventional pigs and post-weaning multisystemic wasting syndrome: a field trial / G. Allan, F. McNeilly, I. McNair et al. // *Pig Journal*. – 2001. – Vol. 48. – P. 34–41.
59. Reproduction of lesions of postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic piglets / J. Ellis, S. Krakowka, M. Lairmore et al. // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. – 1999. – Vol. 11. – P. 3–14.
60. Reproduction of lesions of postweaning multisystemic wasting syndrome by infection of conventional pigs with porcine circovirus type 2 alone or in combination with porcine parvovirus / S. Kennedy, D. Moffett, F. McNeilly et al. // *Journal of Comparative Pathology*. – 2000. – Vol. 122. – P. 9–24.
61. Reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs experimentally inoculated with a Swedish porcine circovirus isolate / G. Allan, F. McNeilly, B. Meehan et al. //

- Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. – 2003. – Vol. 15. – P. 553–560.
62. Retrospective study on porcine circovirus type 2 infection in pigs from 1985 to 1997 in Spain / G. Rodriguez-Arrioja, J. Segalés, C. Rosell et al. // Journal of Veterinary Medicine Series B. – 2003. – Vol. 50. – P. 99–101.
63. Sequence analysis of old and new strains of porcine circovirus associated with congenital tremors in pigs and their comparison with strains involved with postweaning multisystemic wasting syndrome / J. Choi, G. Stevenson, M. Kiupel et al. // Canadian Journal of Veterinary Research. – 2002. – Vol. 66. – P. 217–224.
64. Simultaneous detection and differentiation between porcine circovirus and porcine parvovirus in boar semen by multiplex seminested polymerase chain reaction / J. Kim, D. Han, C. Choi et al. // Journal of Veterinary Medical Science. – 2003. – Vol. 65. – P. 741–744.
65. Some biological and physico-chemical properties of porcine circovirus / G. Allan, K. Phenix, D. Todd et al. // Zentralbl Veterinarmed B. – 1994. – Vol. 41. – P. 17–26.
66. Sorden S. Update on porcine circovirus and postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) / S. Sorden // Journal of Swine Health and Production. – 2000. – Vol. 8. – P. 133–136.
67. The effects of immuno-modulation on the clinical and pathological expression of postweaning multisystemic wasting syndrome / S. Kyriakis, K. Saoulidis, S. Lekkas et al. // Journal of Comparative Pathology. – 2002. – Vol. 126. – P. 38–46.
68. The N-terminus of porcine circovirus type 2 replication protein is required for nuclear localization and ori binding activities // Y. Du, W. Lin, M. Chien et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – Vol. 379. – P. 1066–1071.
69. The role of immunostimulation in the development of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs under field conditions / J. Haruna, P. Hanna, D. Hurnik et al. // Canadian Journal Veterinary Research. – 2006. – Vol. 70. – P. 269–276.
70. Ladekjer-Mikkelsen A. Transplacental infection with PCV-2 associated with reproductive failure in a gilt / A. Ladekjer-Mikkelsen, J. Nielsen, T. Storgaard // Veterinary Record. – 2001. – Vol. 148. – P. 759–760.
71. Two amino acid mutations in the capsid protein of type 2 porcine circovirus (PCV2) enhanced PCV2 replication in vitro and attenuated the virus in vivo / M. Fenaux, T. Opriessnig, P. Halbur et al. // The Journal of Virology. – 2004. – Vol. 78. – P. 13440–13446.
72. Viral wasting syndrome of swine: experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic swine by coinfection with porcine circovirus 2 and porcine parvovirus / S. Krakowka, J. Ellis, B. Meehan et al. // Veterinary Pathology. – 2000. – Vol. 37. – P. 254–263.

L. Dudar, V. Polischuk

MOLECULAR AND EPIZOOTOLOGICAL FEATURES OF PORCINE CIRCOVIRUS 2 AS EMERGEN PATHOGEN OF PIG DISEASES INTO COMMERCIAL IN UKRAINE

This review describes our current knowledge of the specifics of the structural and genome organization, and replication of Porcine Circovirus 2. It is shown virus epidemiology and its ability to cause pigs' infectious diseases on commercial in Ukraine. This paper summarized possibilities of prevention and control of PCV-2 infection in Ukraine.

Keywords: Porcine Circovirus, PCV2, Genotype groups PCV-2, circovirus-associated syndromes.

Матеріал надійшов 30.05.2014