

DOI 10.7251/VETJSR2401021S

UDK 616.988-036.22:595.42

Оригинални научни рад

КУЛИКОИДЕ КАО ВЕКТОРИ ОРБИВИРУСА, УЗРОЧНИКА НАРОЧИТО ОПАСНИХ ИНФЕКТИВНИХ БОЛЕСТИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА ВЕТЕРИНАРСКУ МЕДИЦИНУ

Наташа СТЕВИЋ*, Драго НЕДИЋ, Соња РАДОЈИЧИЋ

Универзитет у Београду, Факултет ветеринарске медицине, Београд, Србија

*Коресподентни аутор: Наташа Стевић, natasas@vet.bg.ac.rs

Сажетак

У прошлости, дистрибуција вируса болести плавог језика широм света обухватала је подручја између приближно 35 степени јужне и 40 степени северне географске ширине, али недавно је дошло до његовог драматичног ширења у Европи до 58. степена северне географске ширине. Претпоставља се да је вирус у централну и западну Европу унесен транспортом заражених животиња или преношењем заражених куликоида ветром, као и непознатим путевима ширења. Данас се европске земље суочавају са редовним избијањем болести плавог језика изазваних различитим серотиповима. Очекује се да ће климатске промене утицати на дистрибуцију и ареал многих врста вектора због глобалног загревања и измењених образаца падавина. Климатске промене модификују дугорочне временске и климатске обрасце који утичу на понашање вектора-артропода. Пораст просечних зимских температура ваздуха омогућава преживљавање артропода и продужава период активности. Пример за то је појава серотипа 3 вируса болести плавог језика током лета 2023. године у Холандији, ширење вируса и његова поновна појава у 2024. години. У последњих 25 година, дошло је и до повећања броја серотипова куге коња који циркулишу на северним границама домета вируса у подсахарској Африци. Тренутна ситуација куге копитара подсећа на дистрибуцију вируса болести плавог језика пре изненадне експанзије на север Европе 2006. године. Преношење инфицираних куликоида ветром је посебно важно из перспективе контроле, јер чини забрану кретања пријемчивих животиња знатно мање ефикасном у спречавању ширења болести. Тренутно најважнија улога куликоида са аспекта јавног здравља јесте њихова способност као биолошких вектора да преносе *Oropouche* вирус, узročника Оропуш грознице људи.

Кључне речи: климатске промене, куликоиде, орбивируси, преживари, вектори.

УВОД

У протекле три деценије бележи се све већи број арбовирусних инфекција. Ово се приписује климатским променама које су углавном изазване људским

активностима, а које погодују појави и ширењу артропода на нове територије, као и отпорности и преношењу вируса. Болести изазване арбовирусима које могу да угрозе једну земљу, претња су по здравље људи и животиња, са потенцијално разорним друштвеним и економским последицама, а услед урбанизације, глобализације и климатских промена последњих година долази до експанзије арбовируса. Глобална дистрибуција болести плавог језика и епизоотске хеморагичне болести у свету значајно се променила последњих година, посебно због продора више серотипова вируса болести плавог језика у Европу. Неочекивана појава болести плавог језика или епизоотске хеморагичне болести, у вези је са потенцијалним последицама климатских промена на географску распрострањеност и тежину болести које се преносе векторима. Вируси болести плавог језика и епизоотске хеморагичне болести инфицирају домаће и дивље преживаре и изазивају клинички готово идентичне промене. Симптоми подразумевају оток и цијанозу језика, коронитис папака, крварења и угинуће. Говеда се сматрају резервоарима вируса болести плавог језика и вируса епизоотске хеморагичне болести, јер су заражене животиње, иако обично без симптома, виремичне. Огромна генска разноликост ових орбивируса може довести до појаве нових серотипова са јединственим биолошким својствима, као и могућности не само хоризонталног већ и вертикалног преношења.

Различите врсте куликоида су примарни вектори арбовируса у различитим деловима света. Хематофагни инсекти из рода *Culicoides* распрострањени су широм света и у појединим регионима сезонски могу достићи велику бројност, што у многим деловима света утиче на сточарство, пољопривреду, шумарство и туризам, доводећи до великих економских губитака. Већина врста куликоида је хематофагна, хране се на свим кичмењацима, укључујући људе. Поред тога што су убоди непријатни, куликоиде могу преносити вирусе, протозое и нематоду током храњења, при чему неки вируси изазивају висок морбидитет и морталитет код преживара, коња и људи. Њихов највећи значај за ветеринарску медицину огледа се у томе што преносе бројне патогене домаћих и дивљих животиња, посебно орбивирусе, који изазивају неконтагиозне болести преживара. Примарни су вектори *Orbivirus* (вирус плавог језика, вирус епизоотске хеморагичне болести и вирус куге коња), *Orthobunyavirus*, *Oropouche*, *Akabane* и *Schmallenberg* вируса.

Постоји више путева уношења арбовируса које преносе куликоиде на нове територије, као што је пренос инфицираних куликоида ветром, увоз виремичних животиња, употреба нерегистрованих атенуираних вакцина (појава серотипова 6 и 11 вируса болести плавог језика у Европи). За сада путеви уношења серотипова 8 и 25 вируса болести плавог језика су непознати. Претпоставља се да је серотип 8 унет транспортом инфицираних куликоида, животиња и људи, или чак увозом резаног цвећа. Потенцијално је могућ и транспорт бродовима. Ипак, треба нагласити да су јаја куликоида веома осетљива на исушивање, па њихов

транспорт није вероватан пут уношења вируса у једну земљу. Присуство нисковирулентног серотипа 25 вируса болести плавог језика (*Toggenburg* вирус) је „случајно“ откривено током рутинског надзора високо патогеног серотипа 8 у Швајцарској (Carpenter и сар., 2013).

Вируси који се преносе векторима имају механизме „презимљавања“ за време периода ниских температура, како би опстали током зимских месеци, када су вектори неактивни. Механизми опстанка вируса у Европи укључују презимљавање у „дуговечним“ инсектима, продужено трајање виремије код преживара и вертикални начин преношења код преживара и вектора. Уз то треба нагласити да климатске промене утичу на векторе, њихову компетентност, способност преношења вируса, географску распрострањеност, екстринзични инкубациони период, трајање активности (касна јесен, рано пролеће), а такође и на геном вируса (Hudson и сар., 2023).

Куликоиде

Инсекти из фамилије *Ceratopogonidae* распрострањени су широм света. У свету постоји 6.206 врста двокрилаца из породице *Ceratopogonidae*. У оквиру фамилије *Ceratopogonidae* налазе се четири рода која се хране крвљу кичмењака (*Culicoides*, *Leptoconops*, *Lasiohelea* и *Austroconops*) од којих род *Culicoides*, са 1.347 описаних врста, има највећи значај када су инфективне болести у питању. До данас је из ових инсеката изоловано преко 50 арбовируса, од којих 45% није откривено код других артропода (Mellor и сар., 2000). Ови инсекти су потенцијални вектори узрочника инфективних болести, од којих највећи значај имају вирус болести плавог језика, вирус епизоотске хеморагичне болести, Шмаленберг вирус, вирус куге коња, као и *Oropouche* вирус, једини познати вирус који се преноси куликоидама на људе. Куликоиде су једни од најситнијих хематофагних инсеката чија дужина тела ретко прелази три милиметра. Развојни циклус се састоји од јајета, четири фазе ларви, лутке и одрасле јединке. Ларве су веома разнолике у погледу хабитуса, понашања и екологије и развијају се у влажним стаништима. Одрасле јединке могу бити и значајни опрашивачи. Женкама је неопходна исхрана протеинима за производњу јаја. Активни су у сумрак и зору. Присутни су у већем делу света са изузетком Антарктика и Новог Зеланда. За развој јаја, ларви и лутки неопходна су им станишта богата влагом, као што је влажно, органски обogaђено земљиште, које се често налази у околини фарми, а могу се наћи и на местима као што су пукотине у дрвећу, вегетација која трули, крајеви рибњака, влажна тла и одређене врсте балеге биљоједа. Због своје величине (1-2,5 mm), под повољним условима куликоиде лако могу бити ношене ветровима на велике удаљености. Доказано је присуство куликоида и на великим надморским висинама. Сматра се да је серотип 8 вируса епизоотске хеморагичне болести унет у Италију из Туниса управо на овај начин, преносом вектора ветром, што је исти пут преношења серотипа 3 вируса болести плавог језика 2017. године.

Истраживање ширења куликоида ветром је показало да зона високог ризика од ширења вектора ветром са места првих избијања серотипа 8 вируса епизоотске хеморагичне болести у Француској остаје углавном ограничена на југозападни део земље, али са могућим продорима на север до региона „Жиронде” или на исток дуж планина Пиринеја. Уз то, могуће је и ширење вектора ка северу Шпаније (Bibard и сар., 2024b). Док климатске промене могу утицати на будуће ширење заражених вектора ветром, транспорт заражених животиња је вероватнији начин уношења орбивируса у земљу и регион који има статус слободан од болести. Појава куге коња на Блиском истоку и у југозападној Азији од 1959. до 1962. и Северној Африци и Шпанији 1965. године последица је кретања номадских племена (Carpenter и сар., 2017). Увозом зебри из Намибије у Шпанију 1987. године унет је и серотип 4 вируса куге коња, а 2020. године на Тајланд је увозом копитара унет серотип 1.

Способност хематофагних инсеката да буду вектори патогена је урођена и генски одређена. Последица је еволутивне адаптације патогена током које је стекао способност да, избегавајући имунолошку одбрану артропода, инфицира вектора, у његовим ћелијама и органима се умножава и развија, доспева у пљувачне жлезде и пренесе на пријемчиву врсту током храњења вектора. Четири критеријума морају бити испуњена да би се утврдила векторска способност артропода за различите патогене: доказивање вируса у векторима ухваћеним на терену који нису узели оброк крви, демонстрирати способност да се инфицирају након храњења на зараженом домаћину или крвљу у којој је патоген, установити способност преношења патогена на домаћина убодом, и утврдити бројност и повезаност вектора на терену са одговарајућим пријемчивим домаћинима (Ruder и сар., 2015).

Куликоиде су биолошки вектори орбивируса што значи да вирус након ингестије инфицира ћелије средњег црева ових инсеката и у њима се умножава, одлази у телесну шупљину инсекта, а затим инфицира и пљувачне жлезде у којима се такође умножава. Тек тада се вирус може пренети на новог домаћина. Време које протекне од ингестије вируса до његовог доспевања у пљувачне жлезде вектора назива се екстринзични инкубациони период, а његово трајање зависи од активности РНК полимеразе вируса, која, са друге стране, зависи од температуре околине. На 15°C екстринзични инкубациони период траје неколико недеља, док на 30°C само неколико дана (Wittmann и сар., 2002). Након храњења куликоида и узимања оброка инфективне крви, вирус болести плавог језика улази у средње црево, умножава се и може да инфицира и друге органе. На температури од 25°C вирус из средњег црева у року од два дана од инфекције долази до пљувачних жлезда. Након уласка вируса у ацинусне ћелије пљувачних жлезда, вирус се поново репликује, а затим се вирусне честице ослобађају у терминалне ацинусе одакле се могу пренети пљувачком током убода вектора. За разлику од ћелија сисара, које су тешко оштећене процесом изласка вируса егзоцитозом,

ослобађање вируса из ћелија инсеката се дешава искључиво пупљењем мембране (Kampen и Werner, 2023). Време потребно вектору за варење крвног obroка се такође смањује на вишим температурама, повећавајући учесталост храњења. На температурама испод 12°C репликација вируса потпуно престаје, иако вирус може да опстане у инфицираним куликоидама и да настави репликацију ако дође до пораста температуре (Wellby и сар., 1996). На овако ниским температурама смањује се и активност вектора. Као резултат тога, преношење вируса је скоро потпуно прекинуто неколико месеци у години због хладног времена. Ипак, епизоотије се често настављају након периода који су далеко дужи од типичног животног века одраслог вектора или нормалног периода инфективности домаћина. За време зимских месеци артропode су неактивне, а сматра се да куликоиде презимљавају у стадијуму ларве. Током зиме у Европи, након првих мразева, одрасли облици куликоида су присутни у малом броју или потпуно одсутни. Истраживање у Немачкој показало је да су куликоиде из групе *Obsoletus* присутне скоро током целе године унутар штала што указује на висок ризик преношења вируса на преживаре у затвореном простору. У овој студији, *Obsoletus* група је била активна и у затвореном и на отвореном током свих месеци у години. Поједине врсте из комплекса *Pulicaris* биле су активне од месеца марта, али су биле присутне и током хладних месеци све до почетка децембра. Дакле, резултати показују да током године постоје периоди са ниском активношћу вектора, али не и без вектора (Groschupp и сар., 2023). Отпорност *C. sonorensis* на температуру -20°C и значајно исушивање у фази јајета може указивати на отпорност на промене климатских услова у будућности.

Истраживања указују да исте врсте куликоида учествују у преношењу болести плавог језика, епизоотске хеморагичне болести и куге коња. Од свих врста куликоида, у свету *Culicoides imicola* је најважнији вектор. Присутан је широм Африке, на Блиском и Средњем истоку, деловима јужне и југоисточне Азије и јужне Европе. Глобално најважнији вектор, *C. imicola*, до сада је откривен само у земљама Медитерана, а најсевернији део Европе где је присутан је југ Швајцарске (Groschupp и сар., 2023). Такође, још један значајан вектор у Африци, јужно од Сахаре је *C. bolitinos*, врста сродна *Imicola* комплексу. У Северној Америци главни вектор је *C. sonorensis* и најбоље је проучена врста *Seratorogonida*. У централној и Јужној Америци то је *C. insignis*, а у Аустралији *C. brevitarsis* (Winder, 1978). Крајем двадесетог века претпостављало се да и аутохтоне врсте куликоида које су распрострањене и бројне широм северне Европе, *C. obsoletus* и *C. pulicaris* могу бити компетентни вектори. То је дефинитивно утврђено 2006. године, када је болест плавог језика избила у централној и северној Европи и када присуство *C. imicola* није установљено, већ само присуство *C. obsoletus* и *C. pulicaris* (Kampen и Werner, 2023). До избијања болести плавог језика 2006. године у централној и северној Европи, вирус се налазио углавном у Африци, Азији и подручју југа Европе где га је првенствено

преносила врста *C. imicola*. Избијање болести плавог језика у централној и северној Европи, где *C. imicola* није присутна, сугерише да су локалне врсте куликоида такође компетентни биолошки вектори (Meiswinkel и сар., 2007). Сматрало се да потенцијалну улогу вектора имају четири члана *Obsoletus* групе рода *Culicoides* (*Culicoides obsoletus sensu stricto*, *Culicoides scoticus*, *Culicoides dewulf*, *Culicoides chiopterus*) и три члана *Pulicaris* комплекса (*Culicoides pulicaris sensu stricto*, *Culicoides punctatus*, *Culicoides impunctatus*) (Nolan и сар., 2007; Savini и сар., 2005; Torina и сар., 2004; Caracappa и сар., 2003). Нема много података о диверзитету врста куликоида и домаћинима на којима се хране у источној Европи. Истраживањем спроведеним у Румунији први пут је откривено присуство врста *C. griseidorsum*, *C. puncticollis* и *C. submaritimus*, а доказано је и да се куликоиде највише хране на преживарима што је у сагласности са другим истраживањима из Европе. Говеда би могла имати важну улогу у умножавању и ширењу патогена између дивљих и домаћих преживара (Tomazatos и сар., 2020).

Орбивируси

Вируси рода *Orbivirus*, чланови су породице *Reoviridae* која обухвата 14 родова. Тренутно у роду *Orbivirus* постоје 22 признате врсте и најмање 160 различитих серотипова заступљених широм света, претежно у тропским и суптропским зонама, укључујући Европу, Азију и Африку (Attoui и Mohd Jaafar, 2015). Орбивируси инфицирају кичмењаке и бескичмењаке, биљке и гљиве. Због свог утицаја на сточарство, вируси који изазивају болест плавог језика, епизоотску хеморагичну болест и кугу коња имају велики економски значај на глобалном нивоу (Hudson и сар., 2023). Ови дволанчани РНК вируси са десет сегмената су без омотача. Преношење орбивируса одвија се путем различитих артроподних вектора као што су комарци, мушице и крпељи, а припадници рода *Culicoides* преносе већину орбивируса који изазивају велике економске губитке код домаћих животиња. Због сегментисане структуре вируса, у случајевима коинфекције, може доћи до реасортирања гена или размене сегмената између врста орбивируса, што неизбежно утиче на пријемчиве домаћине, вируленцију, избегавање имунског одговора и антивирусну резистенцију. Реасортирање гена орбивируса игра важну улогу у настанку разноликости и еволуцији ове групе вируса. Пример за то је недавно откривени нови сој тибетског орбивируса у Кини за који је утврђено да је резултат природног реасортирања (Ren и сар., 2021). Болести изазване орбивирусима јављају се сезонски, углавном крајем лета, у суптропским и умереним регионима што је у вези са спољашњом температуром, активношћу вектора и репликацијом вируса (Guthrie и Weyer, 2015). Популација куликоида се повећава за време кишних периода (Aklilu и сар., 2014). Епизоотиологија орбивируса се мења под утицајем климатских промена које утичу на вирусе, векторе, али и пријемчиве животиње. Климатске промене могу потенцијално да погоршају негативан глобални економски утицај орбивируса.

Климатске промене, односно пораст просечне температуре ваздуха може довести до повећаног умножавања вируса, а самим тим и настанка нових мутација. Ширењем вектора на нове територије и инфекцијом вектора различитим серотиповима повећаће се и степен реасортирања вируса.

Болест плавог језика

Најзначајнија болест у Европи коју преносе куликоиде је болест плавог језика. Болест плавог језика је неконтагиозно обољење преживара (говеда, овце, јелени, козе и камиле), од кога најтеже оболе овце (MacLachlan и сар., 2009). Вирус припада роду *Orbivirus*, фамилији *Reoviridae*. До сада је описано 36 серотипова вируса који се разликују генетички али и по вируленцији (Ries и сар., 2021). Клиничка слика варира од благе до тешке. Код говеда болест обично протиче супклинички, али ова врста представља резервоар вируса зато што се код ње развија дуготрајна виремија (MacLachlan и сар., 2009). Вирус преносе куликоиде, са изузетком малог броја атипичних серотипова који се могу пренети директним контактом између преживара: неки сојеви овог вируса могу се пренети директно са животиње на животињу, и то трансплацентарно, јатрогено и оралним путем, па чак и механички, мувама које на свом усном апарату носе вирус. Ови путеви могу бити од значаја током периода „презимљавања“ вируса (Wilson и сар., 2008). Не постоји много доказа за вертикално преношење вируса болести плавог језика са једне генерације куликоида на следећу и сматра се да се вирусне честице не преносе на јаја што онемогућава трансоваријално преношење (Nunamaker и сар., 1990). У преживарима, вирус болести плавог језика би преко зиме могао опстати успостављањем хроничне или латентне инфекције или трансплацентарним преношењем са инфициране мајке на потомство и рађањем инфицираних младунаца у пролеће, што се доводи у везу са серотипом 8 (Mansfield и сар., 2024). Болест плавог језика се карактерише грозницом, поремећајем циркулације, хиперемијом усана, петехијама, улцерацијама на слузокожи носа и уста, појачаном саливацијом, едемом главе, отежаним дисањем, цијанозом језика и хромошћу, а могућ је и побачај. Промене могу бити израженије код младих животиња (Stevanović и Nedić, 2019; MacLachlan и сар., 2009). Економски утицај осим директних губитака у виду угинућа и абортуса, укључује и ограничење међународне трговине животињама и животињским производима. Вакцине су доступне, али се примењују рестриктивно осим у ситуацијама избијања обољења. Морбидитет и морталитет, трговинска ограничења и вакцинација подразумевају значајне трошкове и имају велики економски утицај на пољопривреднике и сточарску индустрију (Ђурић и сар., 2022; Ђурић и сар., 2021; Gethmann и сар., 2020).

Болест плавог језика је први пут описана почетком двадесетог века у јужној Африци. До средине двадесетог века болест се појавила у Северној Америци, а узročник је идентификован 1952. године у САД (McKercher и сар., 1953). Крајем

1950. година болест плавог језика се јавила у јужној Азији (Пакистан, Индија, Кина, Индонезија, Малазија, Јапан) (Prasad и сар., 2009; Daniels и сар., 2009). Из Азије, ветром су пренети инфицирани вектори у Аустралију и први случајеви болести откривени су 1975. године (Firth и сар., 2017). У Европи су се први случајеви обољења појавили 1924. године, али веће епизоотије су се десиле на Кипру (1943.) и на Иберијском полуострву (1956.) (Gambles, 1949; Manso-Ribeiro и сар., 1957). Дистрибуција вируса се значајно променила у последње три деценије, што се огледа појавом вируса у регионима где до сада није био присутан, као и појавом нових серотипова у ензоотским подручјима (Mansfield и сар., 2024). Током прве половине двадесетог века, вирус болести плавог језика је био присутан у Африци и на Кипру, а 1951. године потврђен је и у Израелу; 1961. године у Азији, а затим, 1975. године у Аустралији (Wilson и Mellor, 2009). У Европи, 1956. и 1960. године, у Шпанији и Португалији избила је велика епизоотија изазвана серотипом 10, када је угинуло скоро 180.000 животиња (Manso-Ribeiro и сар., 1957). До краја двадесетог века, болест плавог језика се проширила и болест је пријављивана широм света у опсегу између приближно 40 степени северне и 35 степени јужне географске ширине (Wilson и Mellor, 2009). Серотип 9 је 1998. године откривен у Грчкој одакле се даље проширио на север и запад. До 1998. године, у Европи се болест плавог језика јављала спорадично, а сваку епизоотију пратио је један серотип вируса. Међутим, од 1998. године болест се проширила на север и Медитерански басен, а затим и Европу и проширила се 800 km северније (Purse и сар., 2005). Ширење вируса на нове територије последица је климатских промена које су повољно утицале на опстанак вируса током зиме и куликоиде, ширење *C. imicola* на север, али и пренос вируса аутохтоним врстама вектора. Активност вируса у Европи пре 2001. године је очигледно била ограничена на познати ареал *C. imicola*, а његово ширење на север, где *C. imicola* није присутна, представља прекретницу у епизоотиологији болести плавог језика у Европи и потврду да је преношење вируса од стране локалних врста куликоида могуће. У Републици Србији вирус је први пут изолован 2001. године и резултати су потврђени у референтној лабораторији Светске организације за здравље животиња у Пирбрајту, Уједињено Краљевство, где је установљено да се ради о серотипу 9 (Djurić и сар., 2004a), а присуство болести потврђено је и у другим земљама Балкана (Stevanović и сар., 2018; Djurić и сар., 2004b). У августу 2006., вирус болести плавог језика је по први пут прешао 50° северне географске ширине, а серотип 8 појавио се у Холандији, Белгији, Немачкој, Француској и Луксембургу (Kampen и Werner, 2023). Анализа секвенце генома вируса серотипа 8 указала је на велику сличност са сојем овог серотипа који је претходно изолован из подсахарске Африке (Maan и сар., 2008). Интересантно је да су лето и јесен 2006. године били најтоплији од почетка званичних мерења температуре ваздуха, а просечна температура ваздуха у Европи у јулу била је најтоплија забележена (Purse и сар., 2008). Институт

Фридрих Лефлер 2007. године је потврдио да је вирус успешно презимио на подручју западне Европе. Од 2006. године, болест плавог језика се проширила даље на северозападну Европу, заузимајући територије које се простиру до чак 58 степени северне географске ширине (Wilson и Mellor, 2009). Захваљујући програму обавезне вакцинације против болести плавог језика, серотип 8 је искорењен из Европе 2011. године, али се 2015. године, поново појавио у Француској, овога пута смањене вируленције, 2017. и у Швајцарској, а 2018. године у Немачкој, први пут након девет година (Niedbalski и Fitzner, 2020). Присуство серотипа 4 је 2014. године доказано у Шпанији, Португалији, Хрватској, Грчкој, Бугарској, Румунији, Словенији, а пар година касније, генски измењен, серотип 4 је откривен у Италији и Француској. У области Медитерана откривени су још и серотипови 1, 2 и 16. Серотип 3 је био присутан само на Сицилији и Сардинији, али након деценије статуса земље слободне од болести плавог језика, 2023. године потврђено је присуство овог серотипа у Холандији, када је дошло до испољавања клиничких симптома и угинућа оваца и говеда. Порекло и пут уношења вируса нису познати, као ни компетентна врста куликоида као вектора (Holwerda и сар., 2023). У Италији су обољевали мали преживари, док је болест код говеда углавном протичала супклинички. Међутим, у Холандији болест се брзо ширила и исти серотип 3 је изазвао тешку клиничку слику и висок леталитет оболелих оваца и говеда.

Неколико је могућих путева уношења болести плавог језика у земљу: увоз живих животиња путем легалне или илегалне трговине, увоз репродуктивног материјала, кретање дивљих животиња, преношење вектора ветром, уношење вектора превозним средствима или употреба атенуираних вакцина. Пут уношења вируса у Холандију је још увек нејасан, али сматра се да је у Италију серотип 3 унет инфицираним векторима који су ношени ветром из Туниса (Holwerda и сар., 2023). Под повољним метеоролошким условима куликоиде могу бити ношене ваздушним струјама на удаљености од 700 km изнад мора и 500 km копном (Eagles и сар., 2014; García-Lastra и сар., 2012). У својој студији Bibard и сар. (2024a), су процењивали ризик од уношења вируса болести плавог језика (серотип 3) ветром из Сардиније у континенталну Европу. Процењено је да је ризик од ширења вектора са Сардиније ограничен на Медитерански басен, углавном потенцијално захватајући југозападно подручје италијанског полуострва, Сицилију, Малту и Корзику, па чак и на северне и централне делове Италије, Балеарски архипелаг и континенталну Француску и Шпанију.

Епизоотска хеморагична болест

Епизоотска хеморагична болест је обољење домаћих и дивљих преживара изазвано вирусом епизоотске хеморагичне болести који припада роду *Orbivirus*. Епизоотска хеморагична болест је први пут описана 1955. године у Њу Џерсију, САД, када је оболео велики број белорепих јелена, а исте године је изолован

вирус, узрочник болести (MacLachlan и сар., 2015). Током наредних деценија вирус се проширио и на остале континенте (Jiménez-Cabello и сар., 2023). Вирус епизоотске хеморагичне болести, сродан је вирусу болести плавог језика, поседује двоструку РНК са десет сегмената, без омотача је и величине 80 nm. До данас је идентификовано седам серотипова вируса (1, 2, 4-8), а постоје још два, потенцијално нова серотипа откривена у Јужној Африци и Кини (Yang и сар., 2020). Обољење се јавља сезонски, од средине лета до касне јесени, у ензоотским подручјима на сваке 2 до 3 године, а епизоотије избијају на сваких 8 до 10 година. Разлике у овим циклусима могу се објаснити комбинованим ефектима имунитета популације, транспорта животиња и флукуација у популацији вектора (Becker и сар., 2024). Раширеност зависи од присуства и бројности куликоида, имунитета и осетљивости пријемчивих јединки. У ензоотским подручјима доводи до значајног морбидитета и морталитета јеленске дивљачи, која је веома пријемчива, а губици могу износити и до 90%. Иако су говеда нешто мање пријемчива и код њих болест обично протиче у субакутном току и у блажој форми, долази до губитака у млечној индустрији, а у последње две деценије све је више клиничких случајева обољења и код ове врсте животиња (Jiménez-Cabello и сар., 2023). Болест протиче у различитим формама у зависности од серотипа вируса: код белорепих јелена може протичати као асимптоматска, са благим симптомима па све до тешког хеморагичног обољења и угинућа (Avelino de Souza Santos и сар., 2023). Најчешћи симптоми епизоотске хеморагичне болести су: грозница, слабост, недостатак апетита, улцерације по слузокожи уста, појачана саливација, отежано гутање, осип по вимену, крварење, црвенило руба коже папака, отежано дисање, оток језика, егзофталмус, тахикардија, тахипнеја, увећани лимфни чворови, едем плућа, хромост, отежано кретање и стајање, а могућа су изненадна угинућа у року од 36 часова што се нарочито јавља код јелена. Код дивљих преживара може доћи и до појаве отока лица, дијареје са примесама крви и хематурије, дехидратације, хиперемije коњунктива. Веће епизоотије десиле су се у Јапану 1959. и 1997. године (Ohashi и сар., 1999), али последњих година све је већи број случајева обољења и у САД, Азији, Блиском Истоку, Северној Африци, медитеранским земљама (Jiménez-Cabello и сар., 2023). Иако се болест углавном јављала код дивљих преживара у САД (серотипови 1, 2 и 6), дошло је до појаве болести код говеда и у Азији (серотип 2 у Јапану), на Блиском истоку (серотип 7 у Израелу, 6 у Турској и Оману) и на северу Африке (серотип 6 у Тунису, Мароку, Алжиру). Серотип 8 је првобитно идентификован у Аустралији 1982. године и од тада није пријављено његово присуство ни у једној земљи све до краја 2021. године када су се појавили клинички случајеви код говеда у Тунису (Sghaier и сар., 2023). Болест се први пут појавила на територији Европе на Сардинији и у јужној Шпанији крајем 2022. године, а упркос забрани кретања животиња и појачаном надзору, и у Француској у септембру 2023. године. Серотип вируса из Италије генетички је идентичан

серотипу који води порекло из Туниса. Ова сличност серотипова указује на то да је вирус пренет из северне Африке у јужну Европу (Lorusso и сар., 2023). У неким деловима света постоје вакцине против серотипова 1, 2 и 6 (Kampen и Werner, 2023). Недостатак вакцине у Европи представља додатну претњу земљама слободним од ове болести.

Куга копитара

Куга коња је вирусна болест копитара која циркулише међу коњима, магарцима, зебрама и мазгама у ензоотским подручјима подсахарске Африке (Mellor и Hamblin, 2004). Узročник куге коња је *Orbivirus*, вирус без омотача, величине око 70 nm који поседује сегментирану дволанчану РНК. За сада, постоји девет серотипова вируса куге коња (Drolet и сар., 2022). На кугу коња пријемчиви су искључиво копитари. Болест је обично супклиничка код зебри и афричких магараца, при чему се зебре и други дивљи копитари сматрају природним резервоарима вируса (Zientara и сар., 2015). Код коња, болест се може манифестовати у три различита облика, са високом стопом морталитета која износи и до 90%. Куга коња се манифестује грозницом, едемом, знојењем, отежаним дисањем, нападима кашља, пенастим исцетком из ноздрва, отоком у пределу главе, крварењем и коликама (Carpenter и сар., 2017). Куга коња ензоотски се јавља у субсахарској Африци, али обољење се јављало и у северној Африци, на Блиском истоку, Индији и јужној Европи. Највеће забележене епизоотије десиле су се у Јужној Африци (17. век), када је угинуло 70.000 животиња, и на Блиском истоку (1959-1961.) када је угинуло 300.000 оболелих животиња (Carpenter и сар., 2017; Mellor и Hamblin, 2004). Први случајеви куге коња у југоисточној Азији, на Тајланду, пријављени су 2020. године (Bunpramong и сар., 2021). За контролу болести користе се атенуиране вакцине (Kampen и Werner, 2023) што не би био прихватљив сценарио у случају појаве болести у Европи.

ЗАКЉУЧАК

Након уношења инфицирних куликоида на нову територију неопходно је да се вектори адаптирају, а затим и убодом пренесу вирус пријемчивој врсти животиња или да увезене виремичне животиње дођу у контакт са довољно бројном популацијом аутохтоних куликоида како би пренос вируса био могућ. Климатске промене ће довести до експанзије болести изазваних орбивирусима и њихове појаве у земљама које су слободне од болести на тај начин што ће пораст просечних температура ваздуха утицати на ширење ареала вектора, продужење периода њихове активности, скраћење екстринзичног периода инкубације и олакшано презимљавање вируса. Управо овакав сценарио је забележен 2006. године када су измерене највише температуре ваздуха од почетка систематског бележења температуре и када је дошло до наглог ширења болести плавог језика.

Из угла превентиве и контроле, веома је важна едукација и обука ветеринара и фармера о клиничким манифестацијама болести изазваних орбивирусима, посебно оних које се обавезно пријављују и које се нису појављивале дуже време, јер многи ветеринари можда нису имали прилику да виде клиничке симптоме у својој пракси. С обзиром на то да не постоји адекватна терапија, а често ни ефикасне вакцине, требало би радити на развоју организационих, структурних и мера контроле вектора. Контрола арбовируса које преносе куликоиде зависи од више фактора као што су економски утицај обољења, могућности да арбовирус опстане на одређеној територији, постојање ефикасне вакцине, и може обухватати еутаназију, забрану кретања и трговине животињама, контролу бројности артропода, као и смањивање контаката пријемчивих животиња са биолошким векторима.

Захвалница

Рад је подржан средствима Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (Уговор број 451-03-66/2024-03/200143).

Изјава о сукобу интереса: Аутори изјављују да не постоји сукоб интереса.

ЛИТЕРАТУРА

- Aklilu N., Batten C., Gelaye E., Jenberie S., Ayelet G., Wilson A., Belay A., Asfaw Y., Oura C., Maan S., Bachanek-Bankowska K., Mertens P. P. C. (2014): African Horse Sickness Outbreaks Caused by Multiple Virus Types in Ethiopia. *Transbound Emerg Dis*, 61:185-192.
- Attoui H., Mohd Jaafar F. (2015): Zoonotic and emerging orbivirus infections. *Rev Sci Tech*, 34:353-361.
- Avelino de Souza Santos M., Rojas Gonzales J., Swanenburg M., Vidal G., Evans D., Horigan V., Betts J., La Ragione R., Horton D., Dórea F. (2023): Epizootic Hemorrhagic Disease (EHD) – Systematic Literature Review report. *EFSA supporting publication*, 20(11):8027E, 43,
- Becker M., Gentry G., Husseneder C., Foil L. (2024): Seven-year prospective study on yearly incidence of Orbivirus infection of captive white-tailed deer and potential *Culicoides* vectors. *J Med Entomol.* 13;61(2):465-472.
- Bibard A., Martinetti D., Giraud A., Picado A., Chalvet-Monfray K., Porphyre T. (2024a): Quantitative risk assessment for the introduction of bluetongue virus into mainland Europe by long-distance wind dispersal of *Culicoides* spp.: A case study from Sardinia. *Risk Anal.*, 1-20.
- Bibard A., Martinetti D., Picado A., Chalvet-Monfray K., Porphyre T. (2024b): Assessing the Risk of Windborne Dispersal of *Culicoides* Midges in Emerging Epizootic Hemorrhagic Disease Virus Outbreaks in France, *Transboundary and Emerging Diseases*, 1-11.
-

- Bunpapong N., Charoenkul K., Nasamran C., Chamsai E., Udom K., Boonyapisitsopa S., Tantilertcharoen R., Kesdangsakon-wut S., Techakriengkrai N., Suradhat S., Thanawongnuwech R., Amonsin A. (2021): African horse sickness virus serotype 1 on horse farm, Thailand, 2020. *Emerg. Infect. Dis.*, 27(8):2208-2211.
- Caracappa S., Torina A., Guercio A., Vitale F., Calabrò A., Purpari G., Ferrantelli V., Vitale M., Mellor P. S. (2003): Identification of a novel bluetongue virus vector species of *Culicoides* in Sicily. *Vet Rec.* 153(3):71-4.
- Carpenter S., Groschup M. H., Garros C., Felipe-Bauer M. L., Purse B. V. (2013): *Culicoides* biting midges, arboviruses and public health in Europe. *Antiviral Res.*, 100(1):102-13.
- Carpenter S., Mellor P. S., Fall A. G., Garros C., Venter G. J. (2017): African horse sickness virus: History, transmission, and current status. *Annu. Rev. Entomol.*, 62:343-358.
- Daniels P., Lunt R., Prichard I. (2009): Bluetongue viruses in Australasia and East Asia. In *Bluetongue*. Eds. P. Mellor, M. Baylis, P. Mertens, Elsevier Academic Press, 223-234.
- Djuricic B., Jermolenko G., Milosević B., Radojčić S., Debeljak Z., Tomić A. (2004a): The first bluetongue virus isolation in Yugoslavia. *Vet Ital.*, 40(4):581-2.
- Djuricic B., Nedić D., Lausević D., Pavlović M. (2004b): The epizootiological occurrence of bluetongue in the central Balkans. *Vet Ital.*, 40(3):105-7.
- Drolet B. S., McGregor B. L., Cohnstaedt L. W., Wilson W. C., McVey D. S. (2022): Veterinary microbiology. In 63. *Reoviridae*. Eds. D.S. McVey, M. Kennedy, M. Chengappa, R. Wilkes, Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc., 679-692.
- Đurić S., Vejnović B., Janjić J., Teodorović R., Nikolić A., Nedić D., Mirilović M. (2021): "Cost-benefit" analiza pri pojavi bolesti plavog jezika kod domaćih preživara u Republici Srbiji. 32. Savetovanje veterinara Srbije, Zbornik radova, 64-72.
- Đurić S., Vejnović B., Nedić D., Teodorović R., Janjić J., Nikolić A., Mirilović M. (2022): Analiza troškova i dobiti modela za kontrolu i iskorenjivanje bolesti plavog jezika u Republici Srbiji. 27. Godišnje savetovanje doktora veterinarske medicine Republike Srpske (Bosna i Hercegovina), Zbornik radova, 115-118.
- Eagles D., Melville L., Weir R., Davis S., Bellis G., Zalucki M. P., Walker P. J., Durr P. A. (2014): Long-distance aerial dispersal modelling of *Culicoides* biting midges: case studies of incursions into Australia. *BMC Vet Res*, 10(135).
- Firth C., Blasdel K. R., Amos-Ritchie R., Sendow I., Agnihotri K., Boyle D. B., Daniels P., Kirkland P. D., Walker P. J. (2017): Genomic analysis of bluetongue virus episystems in Australia and Indonesia. *Vet. Res.*, 48(1):82.
- Gambles R. M. (1949): Bluetongue of sheep in Cyprus. *J. Comp. Pathol.*, 59:176-190.
- García-Lastra, R., Leginagoikoa I., Plazaola J. M., Ocabo B., Aduriz G., Nunes T., Juste R. A. (2012): Bluetongue virus serotype 1 outbreak in the Basque Country
-

- (Northern Spain) 2007-2008. Data support a primary vector windborne transport. *PLoS ONE*, 7(3):e34421.
- Gethmann J., Probst C., Conraths F. J. (2020): Economic impact of a bluetongue serotype 8 epidemic in Germany. *Front. Vet. Sci.*, 7:65.
- Groschupp S., Kampen H., Werner D. (2023): Occurrence of putative Culicoides biting midge vectors (Diptera: Ceratopogonidae) inside and outside barns in Germany and factors influencing their activity. *Parasit Vectors*, 31;16(1):307.
- Guthrie A. J., Weyer C. T. (2015): African Horse sickness, Chapter 34. In Robinson's current therapy in equine medicine, 7th edition. Eds. K. A. Sprayberry, N. E. Robinson, Elsevier.
- Holwerda M., Santman-Berends I. M. G. A., Harders F., Engelsma M., Vloet R. P. M., Dijkstra E., van Gennip R. G. P., Mars M. H., Spierenburg M., Roos L., van den Brom R., van Rijn P. A. (2023): Emergence of Bluetongue Virus Serotype 3, the Netherlands, September 2023. *Emerg Infect Dis.*, 30(8):1552-1561.
- Hudson A. R., McGregor B. L., Shults P., England M., Silbernagel C., Mayo C., Carpenter M., Sherman T. J., Cohnstaedt L. W. (2023): Culicoides-borne Orbivirus epidemiology in a changing climate. *J Med Entomol.*, 14;60(6):1221-1229.
- Jiménez-Cabello L., Utrilla-Trigo S., Lorenzo G., Ortego J., Calvo-Pinilla E. (2023): Epizootic Hemorrhagic Disease Virus: Current Knowledge and Emerging Perspectives. *Microorganisms*, 11(5):1339.
- Kampen H., Werner D. (2023): Biting Midges (Diptera: Ceratopogonidae) as Vectors of Viruses. *Microorganisms*, 11(11):2706.
- Lorusso A., Cappai S., Loi F., Pinna L., Ruii A., Puggioni G., Guercio A., Purpari G., Vicari D., Sghaier S., Zientara S., Spedicato M., Hammami S., Ben Hassine T., Portanti O., Breard E., Sailleu C., Ancora M., Di Sabatino D., Morelli D., Calistri P., Savini G. (2023): Epizootic Hemorrhagic Disease Virus Serotype 8, Italy, 2022. *Emerg Infect Dis.*, 29(5):1063-1065.
- Maan S., Maan N. S., Ross-Smith N., Batten C. A., Shaw A. E., Anthony S. J., Samuel A. R., Darpel K. E., Veronesi E., Oura C. A., Singh K. P., Nomikou K., Portgieter A. C., Attoui H., van Rooij E., van Rijn P., De Clercq K., Vandebussche F., Zientara S., Breard E., Sailleu C., Beer M., Hoffman B., Mellor P. S., Mertens P. P. (2008): Sequence analysis of bluetongue virus serotype 8 from the Netherlands 2006 and comparison to other European strains. *Virology*, 377:308-318.
- Maclachlan N. J., Drew C. P., Darpel K. E., Worwa G. (2009): The pathology and pathogenesis of bluetongue. *J. Comp. Pathol.*, 141:1-16.
- Maclachlan N. J., Zientara S., Savini G., Daniels P. W. (2015): Epizootic haemorrhagic disease. *Rev. Sci. Tech.*, 34:341-351.
-

- Mansfield K. L., Schilling M., Sanders C., Holding M., Johnson N. (2024): Arthropod-Borne Viruses of Human and Animal Importance: Overwintering in Temperate Regions of Europe during an Era of Climate Change. *Microorganisms*, 12:1307.
- Manso-Ribeiro J., Rosa-Azevedo J., Noronha F., Braco-Forte-Junior M., Vasco-Fernandez M. (1957): Fievre catarrhale du mouton (bluetongue). *Bull. Off. Int. Epiz*, 48:350-367.
- McKercher D. G., McGowan B., Howarth J. A., Saito J. K. (1953): A preliminary report on the isolation and identification of the bluetongue virus from sheep in California. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 122:300-301.
- Meiswinkel R., van Rijn P., Leijts P., Goffredo M. (2007): Potential new Culicoides vector of bluetongue virus in northern Europe. *Vet Rec.*, 161:564-5.
- Mellor P. S., Boorman J., Baylis M. (2000): Culicoides biting midges: their role as arbovirus vectors. *Annu Rev Entomol.*, 45:307-40.
- Mellor P. S., Hamblin C. (2004): African horse sickness. *Vet. Res.*, 35:445-66.
- Niedbalski W. I., Fitzner A. (2020): Recent changes in the global distribution of arboviral infections in ruminants. *Med. Weter*, 76(2):71-76.
- Nolan D. V., Carpenter S., Barber J., Mellor P. S., Dallas J. F., Mordue Luntz A. J., Piernsey S. B. (2007): Rapid diagnostic PCR assays for members of the Culicoides obsoletus and Culicoides pulicaris species complexes, implicated vectors of bluetongue virus in Europe. *Vet Microbiol.*, 124(1-2):82-94.
- Nunamaker R. A., Sieburth P. J., Dean V. C., Wigington J. G., Nunamake, C. E., Mecham J. O. (1990): Absence of transovarial transmission of bluetongue virus in culicoides variipennis immunogold labeling of bluetongue virus-antigen in developing oocytes from Culicoides variipennis (Coquillett). *Comp. Biochem. Physiol. A Comp. Physiol.*, 96(1):19-31.
- Ohashi S., Yoshida K., Watanabe Y., Tsuda T. (1999): Identification and PCR restriction fragment length polymorphism analysis of a variant of the Ibaraki virus from naturally infected cattle and aborted fetuses in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, 37:3800-3803.
- Prasad G., Sreenivasulu D., Singh K. P., Mertens P. P. C., Maan S. (2009): Bluetongue in the Indian subcontinent. In Bluetongue. Eds. P. Mellor, M. Baylis, P. Mertens, Elsevier Academic Press, 167-195.
- Purse B. V., Brown H. E., Harrup L., Mertens P. P. C., Rogers D. J. (2008): Invasion of bluetongue and other orbivirus infections into Europe: the role of biological and climatic processes. *OIE Rev Sci Tech.*, 27(2):427-442.
- Purse B., Mellor P. S., Rogers D. J., Samuel A. R., Mertens P. P., Baylis M. (2005): Climate change and the recent emergence of bluetongue in Europe. *Nat. Rev. Microbiol.*, 3:171-181.
- Ren N., Wang X., Liang M., Tian S., Ochieng C., Zhao L., Huang D., Xia Q., Yuan Z., Xia H. (2021): Characterization of a novel reassortment Tibet orbivirus isolated from Culicoides spp. in Yunnan, PR China. *J Gen Virol.*, 102(9):1-10.
-

- Ries C., Vögtlin A., Hüsey D., Jandt T., Gobet H., Hilbe M., Burgener C., Schweizer L., Häfliger-Speiser S., Beer M., Hoffmann B. (2021): Putative novel atypical BTV serotype '36' identified in small ruminants in Switzerland. *Viruses*, 13(5):721.
- Ruder M. G., Lysyk T. J., Stallknecht D. E., Foil L. D., Johnson D. J., Chase C. C., Dargatz D. A., Gibbs E. J. (2015): Transmission and epidemiology of bluetongue and epizootic hemorrhagic disease in North America: current perspectives, research gaps, and future directions. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 15(6):348-363.
- Savini G., Goffredo M., Monaco F., Di Gennaro A., Cafiero M. A., Baldi L., de Santis P., Meiswinkel R., Caporale V. (2005): Bluetongue virus isolations from midges belonging to the Obsoletus Complex (*Culicoides*, Diptera: Ceratopogonidae) in Italy. *Vet Rec.*, 157:133-9.
- Sghaier S., Silleanu C., Marcacci M., Thabet S., Curini V., Ben Hassine T., Teodori L., Portanti O., Hammami S., Jurisic L., Spedicato M., Postic L., Gazani I., Ben Osman R., Zientara S., Bréard E., Calistri P., Richt J. A., Holmes E. C., Savini G., Di Ciallonardo F., Lorusso A. (2023): Epizootic haemorrhagic disease virus serotype 8 in Tunisia, 2021. *Viruses*, 15(1).
- Stevanović O., Nedić D. (2019): Clinical presentation of bluetongue and the malignant form of contagious ecthyma in sheep: Description of cases. *Veterinarski Glasnik*, 73(1):57-63.
- Stevanović O., Šević K., Marić J., Krneta D., Kasagić D., Nedić D. N., Sladojević Ž. (2018): Epidemiologija bolesti plavog jezika kod ovaca: rezultati sistematskog nadzora u Republici Srpskoj. 23. godišnje savjetovanje doktora veterinarske medicine Republike Srpske (Bosna i Hercegovina) sa međunarodnim učesćem, Zbornik radova, 53-54.
- Tomazatos A., Jöst H., Schulze J., Spinu M., Schmidt-Chanasit J., Cadar D., Luhken R. (2020): Blood-meal analysis of *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) reveals a broad host range and new species records for Romania. *Parasites Vectors*, 13(79):2-12.
- Torina A., Caracappa S., Mellor P. S., Baylis M., Purse B. V. (2004): Spatial distribution of bluetongue virus and its *Culicoides* vectors in Sicily. *Med Vet Entomol.*, 18:81-9.
- Wellby M. P., Baylis M., Mellor P. S. (1996): Effect of temperature on survival and rate of virogenesis of African horse sickness virus in *Culicoides variipennis sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae) and its significance in relation to the epidemiology of the disease. *Bull. Entomol. Res.*, 86:715-720.
- Wilson A. J., Mellor P. S. (2009): Bluetongue in Europe: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 364(1530):2669-81.
- Wilson A., Darpel K., Mellor P. S. (2008): Where does bluetongue virus sleep in the winter? *PLoS Biol.*, 6(8):e210.

- Winder, J. A. (1978): Cocoa flower Diptera: Their identity, pollinating activity and breeding sites. *Int. J. Pest. Manag.*, 24:5-18.
- Wittmann E. J., Mellor P. S., Baylis M. (2002). Effect of temperature on the transmission of orbiviruses by the biting midge, *Culicoides sonorensis*. *Med. Vet. Entomol.*, 16:147-156.
- Yang H., Li Z., Wang J., Li Z., Yang Z., Liao D., Zhu J., Li H. (2020): Novel Serotype of Epizootic Hemorrhagic Disease Virus, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 26:3081-3083.
- Zientara S., Weyer C. T., Lecollinet S. (2015): African horse sickness. *Rev. Sci. Tech.*, 34:315-327.
-