

**АТИПИЧНЫЙ ПЕСТИВИРУС СВИНЕЙ (*Pestivirus K*) —
НОВАЯ ПРОБЛЕМА В ПРОМЫШЛЕННОМ СВИНОВОДСТВЕ***
(обзор)

**А.М. АНОЯТБЕКОВА, А.Г. ЮЖАКОВ, М. АНОЯТБЕКОВ, Т.И. АЛИПЕР,
А.М. ГУЛЮКИН**

Пестивирусы — высоковариабельные РНК-содержащие вирусы рода *Pestivirus* семейства *Flaviviridae*. Род *Pestivirus* включает 11 видов (*Pestivirus A-K*) (Б.Г. Орлянкин с соавт., 2020; D.V. Smith с соавт., 2017; А.М.О. King с соавт., 2018). В инфекционной патологии свиней пестивирусы играют важную роль, вызывая значительные экономические потери. За последние два десятилетия у домашних и диких свиней обнаружены не описанные ранее пестивирусы. Из-за склонности к быстрому распространению они могут представлять серьезную угрозу для свиноводства. В 2015 году в США методом метагеномного секвенирования в рамках проекта по изучению генетического разнообразия вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней (В.М. Hause с соавт., 2015) в образцах сывороток крови впервые был идентифицирован атипичный пестивирус свиней (*Pestivirus K*). Изначально предполагалось, что у инфицированных атипичным пестивирусом свиней не проявляются клинические признаки болезни. Однако эксперименты по изучению его инфекционных свойств показали, что атипичный пестивирус свиней вызывает конгенитальный (врожденный) тремор (КТ) типа А-II у поросят (B.L. Arguda с соавт., 2016; A. de Groof с соавт., 2016; A. Postel с соавт., 2017). К вирусу также оказались восприимчивы взрослые домашние и дикие свиньи. Атипичный пестивирус свиней передается вертикально и горизонтально и широко распространен во многих странах Европы, Америки и Азии. В России атипичная пестивирусная инфекция у свиней не диагностирована. На основании филогенетического анализа генома всех известных изолятов различают 3 генетические группы (1-3-я) и семь субгенотипов внутри 1-й генетической группы (1.1-1.7) вируса (F. Yuan с соавт., 2021). Первая генетическая группа включает все изоляты, обнаруженные в США, Европе и несколько изолятов из Китая. Вторая и третья генетическая группы представлены только изолятами из Китая. Циркуляция атипичного пестивируса свиней в стадах может осложнить дифференциальную диагностику классической чумы свиней из-за некоторой схожести симптоматики (в частности, проявления конгенитального тремора). Следовательно, знание эпидемиологии атипичного пестивируса свиней в разных географических регионах поможет оптимизировать меры контроля и предотвратить распространение инфекции. В обзоре приведены современные данные об этиологии, распространении, клинических проявлениях, диагностике и профилактике патологии.

Ключевые слова: атипичный пестивирус свиней, идентификация, дифференциальная диагностика, конгенитальный тремор, классическая чума свиней, профилактика.

Пестивирусы (род *Pestivirus*, семейства *Flaviviridae*) относятся к РНК-содержащим вирусам с одной позитивной цепью РНК (+ssRNA). Ранее было известно только о трех представителях этого рода, включающего возбудитель вирусной диареи крупного рогатого скота (ВВД, bovine viral diarrhea virus, BVDV), вирус пограничной болезни овец (ПБ, border disease virus, BDV) и вирус классической чумы свиней (КЧС, classical swine fever virus, CSFV) (1). Предполагалось, что у свиней пестивирусную инфекцию вызывает только вирус классической чумы свиней — трансграничного высококонтагиозного и экономически значимого заболевания для промышленного свиноводства многих стран (2, 3). Однако, учитывая близкое родство пестивирусов и их способность к межвидовой передаче, не исключалось заражение свиней другими представителями этого рода. Так, еще в 1964 году в Австралии у свиней идентифицировали вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (4, 5). Инфицирование свиней ВВД в естественных условиях описано также в США (6), Нидерландах (7), Китае (8) и Бразилии (9). При плановом серологическом мониторинге КЧС в Испании (10) и в

* Работа выполнена в рамках Государственного задания № FGUG-2022-0009.

Японии (11) у свиней обнаружили вирус пограничной болезни овец. Экспериментально была воспроизведена инфекция НоВи-подобным пестивирусом (12, 13). Инфицирование свиней пестивирусами жвачных животных не вызывает явных клинических признаков, но циркуляция таких пестивирусов среди поголовья затрудняет дифференциальную диагностику классической чумы свиней (9). В последние годы участились вспышки эмерджентных вирусных инфекций свиней, которые представляют серьезную угрозу свиноводству. Так, в 2003 году в Австралии произошла тяжелая вспышка заболевания неясной этиологии, которая характеризовалась мертворождениями, смертностью до отъема и рождением мумифицированных и слабых плодов с синдромом миокардита свиней. Возбудитель заболевания был идентифицирован только в 2007 году и получил название вирус Бангованна (*Bungowannah virus*) (14, 15). Другой пестивирус — *Linda virus* (lateral-shaking inducing neuro-degenerative agent, нейродегенеративный агент, вызывающий латеральный тремор) был обнаружен на юго-востоке Австрии в Штирии у поросят с конгенитальным тремором (16, 17). Конгенитальный тремор (КТ) (*Myoclonia Congenita*) — неврологическое заболевание новорожденных поросят, которое проявляется в виде тремора скелетной мускулатуры головы и туловища. Проявляется как локально, так и генерализованно (18-21). Первое сообщение о конгенитальном треморе у поросят датируется 1922 годом (18). Рожденные с таким признаком были известны как танцующие поросята или поросята-шейкеры (18, 22). По характеру патологических повреждений центральной нервной системы различают два типа конгенитального тремора — А и В. При КТ типа А наблюдаются гистопатологические изменения головного и спинного мозга, при КТ типа В таких изменений не отмечают (18-22). КТ типа А, в свою очередь, подразделяется на пять подтипов (I-V): подтип А-I вызывается вирусом КЧС (18), подтип А-III считается генетическим дефектом самцов свиней породы ландрас, КТ А-IV — также наследственный тип патологии, которая проявляется гипомиелинизацией головного и спинного мозга свиней британской породы *Saddleback* (18, 19, 22), причиной КТ подтипа А-V служит отравление супоросных свиноматок трихлорфоном, который ранее использовался для лечения свиней от эктопаразитов (18). На протяжении многих лет причина возникновения КТ А-II оставалась неизвестной. Считалось, что патологию может вызывать вирус (20). В 2015 году при экспериментальном заражении свиней было установлено, что КТ типа А-II развивается при трансплацентарном заражении свиноматок новым атипичным пестивирусом свиней (АПС, *atypical porcine pestivirus*, APPV) (23, 24).

В этом обзоре обобщены актуальные сведения о распространении атипичного пестивируса свиней (*Pestivirus K*), характеристике возбудителя, клинических проявлениях, диагностике и профилактике инфекции.

Этиология и современная классификация пестивирусов. В 2015 году в США в рамках проекта по изучению генетического разнообразия вируса репродуктивного и респираторного синдрома свиней (*porcine reproductive and respiratory syndrome*, PRRS) В.М. Hause с соавт. (23) исследовали 182 образца сывороток крови свиней с использованием метагеномного секвенирования. При анализе полученных результатов авторы определили, что нуклеотидные последовательности, обнаруженные в пяти сыворотках, полученных в 2014 году из Небраски, Аризоны, Северной Каролины, Миннесоты и Канзаса, имеют 68 % сходства с последовательностями генома пестивируса летучих мышей *Rhinolophus affinis* (*RaPV*) (25) и 25-28 % сходства — с вирусами ВД, ПБ и КЧС. Авторы установили, что идентифицированный ими вирус относится к роду *Pestivirus* и широко

распространен на территории США (23). Попытки изолировать его в культурах клеток на тот момент не увенчались успехом. Патогенность нового вируса оставалась неизвестной. В 2016 году В.Л. Aguda с соавт. (24) воспроизвели инфекцию АПС и показали, что инфицирование особей в период супоросности приводит к рождению поросят с конгенитальным тремором типа А-II. С тех пор АПС ассоциируют с КТ А-II.

В 2018 году таксономия рода *Pestivirus* была пересмотрена и ратифицирована «Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV)» (27, 28). Атипичный пестивирус свиней был выделен в отдельную нозологическую единицу и назван *Pestivirus K*. Другие представители рода *Pestivirus* семейства *Flaviviridae* — *Pestivirus A* (вирус вирусной диареи 1-го типа), *Pestivirus B* (вирус вирусной диареи 2-го типа), *Pestivirus C* (вирус классической чумы свиней), *Pestivirus D* (вирус пограничной болезни овец), *Pestivirus E* (пестивирус вилорога), *Pestivirus F* (вирус Бангованна), *Pestivirus G* (пестивирус жирафа), *Pestivirus H* (вирус вирусной диареи 3-го типа — НоВи-подобный пестивирус), *Pestivirus I* (Айдын-подобный пестивирус) и *Pestivirus J* (пестивирус крыс) (26-30).

В связи с обнаружением новых пестивирусов как у свиней, так и у других животных А. Postel и соавт. (30), изучив генетическое родство пестивирусов, предлагают расширить число их видов, включив в таксономию *Linda virus (Pestivirus L)*, пестивирус *Phocoena (Pestivirus M)*, пестивирус овцы, изолированный в Тунисе (*Pestivirus N*), овечьи пестивирусы, изолированные в Италии (*Pestivirus O*), пестивирус панголина (*Pestivirus P*), пестивирусы грызунов (*Pestivirus Q*, *Pestivirus R*) и пестивирусы летучих мышей (*Pestivirus S*) (30).

Распространение атипичного пестивируса свиней. Впервые АПС был обнаружен в 2015 году в США (23). С тех пор о его циркуляции в стадах домашних свиней сообщалось в Нидерландах (31), в разных штатах США (32-34), в Австрии (35), Китае (36-40), Испании (41), Южной Корее (42), Бразилии (43-45), Великобритании (46, 47), на Тайване (47), в Канаде (48, 49), Венгрии (50), Японии (51), Италии (52), Сербии (47), Швеции (53), Швейцарии (54), Дании (55) и Германии (47, 56-58). В Швеции, Южной Корее, Италии, Испании и Германии атипичный пестивирус свиней обнаружили и у кабанов (52, 59-62). В России инфекция, вызванная атипичным пестивирусом свиней, не описана.

В Германии в 2016 году впервые идентифицировали АПС у естественно инфицированных поросят, рожденных с КТ А-II, и у клинически здоровых взрослых свиней. Геном АПС обнаружили в сыворотках крови, в различных паренхиматозных органах, а также в мозжечке и периферических нервах новорожденных поросят с КТ (56).

В Нидерландах на одной из ферм в 2012 году А. de Groof с соавт. (31) наблюдали тяжелую вспышку КТ типов А-I–А-V. Смертность поросят составляла 60 %. Задолго до вспышки (в ноябре 2009 года и декабре 2010 года) на той же ферме у нескольких поросят выявили КТ А-II. Единичные вспышки КТ отмечали до 2016 года. Нуклеотидные последовательности вирусного генома, которые обнаружили в сыворотках крови поросят, рожденных с КТ, исследовали в 2012 году методом VIDISCA-454 (Virus discovery cDNA-AFLP) и показали небольшое сходство с геномом пестивирусами. После того как нуклеотидные последовательности генома американского штамма вируса АПС стали доступны в GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), стало понятно, что причиной вспышек КТ в хозяйстве был АПС. Кроме того, для определения связи между КТ и АПС авторы цитируемого исследования провели экспериментальное заражение свиней. Это позволило им сделать

вывод о том, что трансплацентарное заражение свиноматок приводит к рождению инфицированных поросят с симптомами КТ, распространяющих вирус с фекалиями (31).

В Китае АПС впервые обнаружили в 2017 году на свиноферме в провинции Гуандун при исследовании сывороток крови и органов поросят с КТ. J. Yuan с соавт. (37) сообщили, что АПС в основном накапливается в подчелюстных лимфатических узлах новорожденных животных. В настоящее время инфекция АПС считается широко распространенной в Китае и обнаруживается почти во всех провинциях (63-66).

В 2017 году в Австрии сообщили о циркуляции АПС у поросят с КТ. Исследования проводились в 2015-2016 годах. Инфицирование вирусом привело к увеличению смертности поросят на 10 %. ИФА (иммуноферментный анализ, ELISA test) выявил антитела против АПС как у поросят, так и у взрослых свиней. Количественный анализ методом ПЦР с обратной транскрипцией (RT-qPCR) показал, что в слюне и сперме взрослых свиней присутствует большое количество вирусной РНК. Кроме того, при исследовании архивных образцов, полученных в 2013 году из свиноводческих хозяйств Нижней и Верхней Австрии от животных со схожей симптоматикой, был идентифицирован АПС, что свидетельствует о циркуляции этого вируса еще с 2013 года (35).

В Испании вирус обнаружили у 2-суточного поросенка с симптомами КТ в 2017 году, а также при ретроспективном анализе полученных еще в 1997 году сывороток крови свиней (41).

В 2018 году ученые из Канады также сообщили об обнаружении АПС при вспышке заболевания с симптомами конгенитального тремора подтипа А-II у 2-суточных поросят помеси йоркшир-ландрас. До этого о КТ А-II у поросят в Канаде не сообщалось. У инфицированных поросят проявлялись тяжелые клинические признаки, но мертворождений не наблюдали. Смертность среди поросят в пометах с симптомом КТ достигала в среднем 24,6 % (15 из 61), варьируя от 13,3 % (2 из 15) до 41,2 % (7 из 17), по сравнению со средней смертностью поросят 12,7 % на помет у других свиноматок в хозяйстве (48).

L. Dénes с соавт. (50) предполагают, что АПС в Венгрии циркулировал еще с 2005 года. Авторы исследовали коллекционные фиксированные формалином органы поросят с симптомом КТ и определили этиологию вспышек заболеваний на разных фермах в Венгрии в 2005, 2007, 2010 и 2016-2018 годах. По данным эпидемиологического исследования, серопревалентность свиней по АПС составила в Германии 37 %, в Италии — 17,5 %, в Швейцарии — 7,0 %, в Великобритании — 2,3 %. Распространенность АПС среди кабанов в Германии, Испании и Италии варьируется от 0,23 % до 52 % (57, 59, 67).

Генетическая и антигенная характеристика атипичного пестивируса свиней. Геном атипичного пестивируса свиней представлен однонитевой молекулой РНК положительной полярности (длина 11-12 тыс. н.), имеет одну рамку считывания, фланкированную 5'- и 3'-нетранслируемыми участками (UTR). Открытая рамка считывания кодирует четыре структурных (С-Erns-E1-E2) и восемь неструктурных (Npro-p7-NS2, NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B) протеинов (21, 22, 25, 26, 29). Организация генома у АПС и всех представителей рода *Pestivirus* сходна (за исключением пестивируса *Phocoena*, обнаруженного у морской свинки, в геноме которого отсутствует ген, кодирующий протеин Npro) (68).

У всех пестивирусов 5'-UTR начинается с последовательности, которая способна образовывать стабильную структуру stem-loop (стебель-

петля) (26, 69). При тщательном генетическом анализе обнаруженного атипичного пестивируса свиней с помощью NGS технологии В.М. Хаусе с соавт. (23) определили, что 5'-UTR АПС содержит только 125 н. и значительно короче, чем у других пестивирусов (370-498 н.). Используя метод быстрой амплификации концов кДНК (RACE) для положительных по АПС проб, авторам все же не удалось определить причину короткого размера этого участка. Длина 3'-UTR составляла 245 н. и соответствовала таковой у других пестивирусов (200-500 н.) (23).

Особенностью рода *Pestivirus*, отличающей его от других родов семейства *Flaviviridae*, считается наличие протеина Npro, который подавляет выработку противовирусного интерферона IFN- α/β , нарушая работу регуляторного фактора интерферона IRF3 и передачу сигналов IRF7 (26, 69, 70). Известно, что протеин Npro вирусов КЧС и ВД участвует в подавлении ответов IFN- β (70, 72). С. Моу с соавт. (73) исследовали влияние протеина Npro АПС на регуляцию продукции IFN- β и обнаружили, что Npro АПС снижал продукцию IFN- β в основном за счет блокирования активации IRF3. N-концевые 31-51-я аминокислоты в Npro АПС связаны с подавлением ответа IFN- β (73). Неструктурный белок Npro — самый первый синтезированный белок, который высвобождается из формируемой полипептидной цепи при ее аутопротеолитическом расщеплении между аминокислотными остатками Cys168 и Ser169. По данным В.М. Хаусе с соавт. (23), применивших метод попарного выравнивания протеинов, консервативная триада аминокислотных остатков, характерная для Npro пестивирусов (Glu22, His49, Cys69), была идентифицирована у АПС в позициях Glu20, His69 и Cys89 (23, 71). Несмотря на сохранение сайтов каталитической активности и сайтов расщепления, протеин Npro АПС не имел существенного сходства с Npro других пестивирусов (только 9-18 % попарной аминокислотной идентичности) (23).

Нуклеокапсидный протеин С обладает РНК-шаперонной активностью и упаковывает РНК в вирионы. У АПС по сравнению с другими пестивирусами протеин С длиннее (111 а.о. против 97-102 а.о.) Изоэлектрическая точка белка С АПС схожа с таковой у других пестивирусов (pI в пределах 10,0-10,4) (23, 71).

Протеин Erns — еще один уникальный белок, который встречается только у пестивирусов. В отличие от Npro, Erns занимает второе место после NS3 по степени консервативности среди всех пестивирусных белков, что указывает на его важную роль в жизненном цикле пестивирусов и устойчивость к модификациям (70-73). Известно, что Erns обладает рибонуклеазной активностью в отношении одноцепочечной и двуцепочечной РНК, при этом по структуре домена, определяющего каталитическую активность, Erns проявляет сходство с рибонуклеазами T2 растений и грибов (75). T2-РНКазы в основном представляют собой мономерные гликозилированные белки (20-40 кДа) без строгой субстратной специфичности, максимально активные в кислой среде (pH 3,5-6,5). Определены несколько биологических функций T2-РНКаз (как зависящих, так и не зависящих от каталитической активности), включая расщепление собственной РНК и модуляцию иммунной системы хозяина (75). В активном домене находятся аминокислотные остатки His321, His364, Glu365, Lys368 и His369 (71). В эктодомене имеется 9 консервативных остатков цистеина, образующих четыре консервативных внутрицепочечных дисульфидных мостика. На примере штамма NADL вируса ВД, лишённого Cys171, показано, что межцепочечный дисульфидный мостик несуществен для жизнеспособности вируса. В геноме АПС домен T2-РНКазы идентифицирован в области Erns с 319-го по 373-й а.о., сходство с

белками Erns других пестивирусов составляло 32,9-39,0 % (23).

E1 — структурный протеин, самостоятельная функция которого неизвестна (26, 69). Чаще всего свойства E1 анализировали при его взаимодействии с двумя другими оболочечными протеинами — E2 и Erns. E1 представляет собой белок массой 25-33 кДа (в зависимости от вида пестивируса) с трансмембранным якорем (26). Вместе с протеином E2 он образует гетеродимеры с дисульфидной связью, которые играют важную роль в проникновении пестивируса в клетку. Предполагается, что образование гетеродимера происходит посредством взаимодействия между С-концевыми трансмембранными доменами протеинов E1 и E2 (26, 69, 71).

Структурный гликопротеин E2 представляет собой иммунодоминантный белок пестивирусов и важен для формирования протективного иммунитета (26, 71, 78). Гликопротеин E2 АПС играет в этом главную роль, поскольку вызывает образование наибольшего количества вируснейтрализующих антител при естественном заражении свиней и, возможно, при вакцинации (71, 78, 79). При разработке субъединичной вакцины на основе белка E2 АПС и ее испытании на лабораторных мышах Н. Zhang и соавт. (79) показали, что у иммунизированных мышей формируется клеточный (Th2-доминантный) и гуморальный иммунные ответы на АПС, однако необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности этой вакцины для защиты свиней от инфекции. По данным В.М. Hause и соавт. (23), E2 АПС на 54 % идентичен E2 пестивируса *RaPV*. Размер E2 АПС составляет 241 и 244 а.о., что меньше, чем у других пестивирусов (373-378 а.о.). Делеция в районе, кодирующем N-конец E2 АПС и пестивируса *RaPV*, приводит к потере иммуноглобулиновых доменов, ранее описанных у ВВД (80, 81). Проникновение пестивирусов в клетки происходит при рецептор-опосредованном эндоцитозе. Известно, что вирус ВД прикрепляется к клеткам за счет взаимодействия гликопротеина E2 с мембранным белком CD46, действующим как рецептор АПС (82). Ранее С. Drager с соавт. (83) предположили, что проникновение вируса КЧС в клетки также происходит с участием клеточного рецептора CD46 и гликозаминогликана гепарансульфата, который действует как дополнительный рецептор. Однако G.N. Sagatay с соавт. (84) опровергли это предположение. По их мнению, вирусы КЧС и Бангованна используют иной способ проникновения в клетку, а CD46 не выполняет функцию клеточного рецептора, общего для пестивирусов свиней (84), и служит основным клеточным рецептором только для АПС.

Белок p7 представляет собой небольшой гидрофобный пептид длиной 61-62 а.о., который работает как виropорин, необходимый для репликации АПС *in vitro* и вирулентности *in vivo*. Аминокислотное сходство протеина p7 у АПС и пестивируса *RaPV* составляет 67 % (23).

NS2 — цистеиновая аутопротеаза, отвечающая за протеолиз на границе белков NS2 и NS3. NS2 АПС имеет значительное аминокислотное сходство (60 %) только с NS2 *RaPV*, для других пестивирусов всего эта величина составляет 10-15 % (23, 71). У вируса ВД протеазная активность NS2 обусловлена наличием каталитической триады His1447, Glu1462 и Cys1512 (26). Два члена этой триады — His1447 и Glu1462 могут быть идентифицированы в NS2 АПС (His1237 и Glu1253) (71). В NS2 АПС остаток цистеина отсутствует, но может быть компенсирован остатком цистеина в позиции 1280, что укорачивает аминокислотный отрезок между остатками Glu и Cys 23 (23, 71). Аутопротеазная функция NS2 зависит от клеточного кофактора Jiv который необходим для репликации нецитопатогенных пестивирусов (26, 69, 71). Однако это функция для NS2 АПС еще не изучена.

NS3 представляет собой химотрипсиноподобную сериновую протеазу, катализирующую расщепление как в цис-, так и в транс-положении. Белок NS3 у АПС и *RaPV* идентичен (74 %). Сходство NS4a у АПС и *RaPV* составляет 61 %, у АПС и других пестивирусов — 29-33 %. Аминокислотная идентичность NS4b и NS5b АПС и других пестивирусов составляет 36-45 %, тогда как NS5a менее консервативен (сходство с другими пестивирусами составляет 12-17 %) (23).

В эпидемиологических исследованиях и при разработке средств профилактики и борьбы с патологией, вызванной атипичным пестивирусом свиней, важно классифицировать антигенные и генетические группы изолятов из различных географических зон. Филогенетический анализ частичных и полных геномных последовательностей дает более подробную информацию об изолятах, чем серологические методы, и позволяет детально различать генотипы и субгенотипы вирусов. На сегодняшний день на основании анализа 76 полных геномов и 16 частичных участков генома изолятов АПС, обнаруженных с 2015 по 2021 годы, идентифицированы три главные генетические группы (genotype 1-3) и 7 субгенотипов внутри генотипа 1 (subgenotype 1.1-1.7.) (67). Проведенный F. Yuan и L. Wang (67) филогенетический анализ показывает, что в одной и той же стране циркулируют разные генотипы и субгенотипы АПС. Первая генетическая группа включает все изоляты, обнаруженные в США, Европе и несколько изолятов из Китая. Вторая и третья генетические группы представлены только изолятами из Китая (67).

Клинические признаки и пути передачи атипичного пестивируса свиней. Описаны горизонтальный и вертикальный пути передачи АПС (22, 24, 60, 84). Исследования В.Л. Arruda с соавт. (24) и А. de Groof с соавт. (31) показали, что вертикальный путь отвечает за возникновение конгенитального тремора у новорожденных поросят. У некоторых поросят, рожденных с тремором, симптомы исчезают к 3-14-й нед, однако, как уже отмечалось, такие особи распространяют вирус через фекалии и слюну (24, 31, 35, 60). При содержании больных поросят со здоровыми происходит заражение последних. Предполагается, что вирус может передаваться и с предметами ухода, однако этот вопрос недостаточно изучен (24, 35, 56) и необходимы дальнейшие исследования путей передачи возбудителя инфекции.

Основным клиническим признаком естественно зараженных поросят служит конгенитальный тремор. У взрослых свиней инфекция, как правило, протекает субклинически (23, 24, 56). Данных о постнатальной и трансплацентарной инфекции недостаточно. Экспериментальное заражение супоросных свиноматок проводили на 32-е, 45-е и 62-е сут супоросности (24, 31). У свиноматок инфекция протекала без проявления клинических признаков, но обнаруживалась вiremия (24, 31, 56), поросята рождались с конгенитальным тремором (22, 24, 31, 56), в некоторых случаях наблюдались аборт и мертворождения (22, 31).

У новорожденных поросят клинические признаки проявляются по-разному. Могут рождаться как внешне здоровые, так и тяжелобольные поросята, погибающие в первые дни жизни. Тремор может варьироваться от легких потряхивающих движений головы и конечностей до сильной дрожи по всему телу (22, 24). Больные животные не в состоянии передвигаться самостоятельно и сосать молозиво, несмотря на сильное проявление сосательного рефлекса, поэтому большинство погибает от голода (56). В некоторых случаях рождается молодняк с анатомическими нарушениями конечностей. Также может наблюдаться временная дисфункция задних конечно-

стей, возникающая вскоре после рождения и приводящая к затруднениям при ходьбе. Выживаемость поросят, рожденных с КТ, значительно снижена, но все же зависит от условий содержания и ухода. Со временем признаки КТ исчезают совсем (24, 52, 56). А. Postel с соавт. (56) сообщают, что, в отличие от других пестивирусов, АПС чаще всего накапливается во внутреннем слое зернистых клеток мозжечка зараженных животных. Этим объясняется исчезновение симптома КТ со временем, поскольку потеря внутренних зернистых клеток может быть компенсирована за счет миграции клеток из внешнего зернистого клеточного слоя в течение первых недель после рождения (56).

У поросят с КТ вирус можно обнаружить во всех органах, фекалиях, слюне, сыворотке крови (24, 31, 32, 35, 36), а также в центральной нервной системе (мозжечок) и лимфоидной ткани (паховые, подчелюстные лимфатические узлы) (24, 36, 56). Предполагается, что использование инфицированной спермы при искусственном осеменении приводит к рождению инфицированного потомства, так как уже в возрасте 6 мес хряки распространяют вирус через семенную жидкость (24, 31, 33). Внутритрубно зараженные поросята могут стать персистентно инфицированными и распространять вирус на протяжении всей жизни (31, 35). Однако эти механизмы недостаточно изучены.

При патологоанатомическом исследовании естественно инфицированных поросят с КТ типа А-II выявлена различная степень гипомиелинизации головного мозга, а в спинном мозге наблюдалось умеренное снижение количества миелина (56).

Диагностика и профилактика. *Методы.* Диагностика инфекции, вызванной АПС, предусматривает использование комплекса методов. Первичный диагноз ставят при проявлении симптомов конгенитального тремора у поросят любого возраста. Отсутствие явных клинических признаков не служит основанием для установления отрицательного статуса хозяйства по этой инфекции. Для диагностики используют молекулярно-генетические, вирусологические и серологические методы исследования.

Применение метагеномного секвенирования в ветеринарной практике позволило идентифицировать АПС в ряде стран (23, 31, 32). На основании изучения различных участков генома вируса были разработаны несколько систем для ПЦР анализа (количественная ПЦР в режиме реального времени, мультиплексная ПЦР тест-система, полуколичественный дуплексный анализ ОТ-ПЦР и др.) (34, 35, 39, 41).

АПС выделяли в клеточных культурах различного видового происхождения (23, 60, 62), в качестве источника вируса использовали клинический и патологический материал от инфицированных, подозреваемых в инфицировании и вынужденно убитых животных. Впервые М. Veer с соавт. (58) удалось изолировать нецитопатогенный вирус в культуре клеток эмбриональной почки свиньи (SPEV, swine embryo kidney). Репликацию вируса в культуре клеток подтвердили с помощью RT-PCR и высокопроизводительного секвенирования (58). Исследования L. Schwarz с соавт. (35) показали, что АПС также размножается (хотя и в низких титрах) в перевиваемых культурах клеток почки свиньи PK-15 (porcine kidney) и SK-6 (swine kidney). Наличие нецитопатогенного вируса определяли методами иммунофлуоресценции и ПЦР (35).

Иммуноферментный анализ позволяет надежно и с высокй чувствительностью диагностировать инфекцию АПС. На основе белков NS3, E2 и Erns разработаны различные ИФА тест-системы (35, 47, 57, 62), с помощью которых можно проводить регулярный серологический мониторинг

в разных возрастных группах свиней. Также для диагностики инфекции широко используют иммуногистохимический метод, гибридизацию *in situ* (36, 56), реакцию нейтрализации и иммунофлуоресценцию (57, 85, 86).

Дифференциальная диагностика. Основываясь на данных анамнеза, клинической картине и наблюдаемых патологических изменениях, необходимо в первую очередь исключить классическую чуму свиней, так как инфицирование супоросных свиноматок низковирулентным штаммом вируса КЧС приводит к рождению поросят с конгенитальным тремором (87). АПС необходимо дифференцировать от *Linda virus*, *Pestivirus F*, *Porcine teschovirus (PTV)*, *Porcine astrovirus (PAstV)* и цирковирусов свиней, которые также способны вызвать неврологическое расстройство у свиней. О лечении животных, инфицированных АПС, не сообщалось.

Профилактика и контроль. В настоящее время вакцины для профилактики инфекции, вызванной АПС у свиней, не разработаны. Сообщается о создании двух вакцин и их эффективности для предотвращения инфекции у мышей линии BALB/c (77, 79). Как и при других вирусных инфекциях, важно не допустить заноса возбудителя в стадо. Поступившие в стадо животные должны находиться на карантине, и их необходимо исследовать на наличие пестивирусов. Также на наличие АПС необходимо исследовать сперму хряков, применяемую для искусственного осеменения, так как она может служить источником заражения свиноматок.

Итак, на сегодняшний день атипичный пестivirus свиней (АПС) широко распространен в странах Европы и Азии. Инфекция АПС у свиней в основном ассоциируется с симптомами конгенитального тремора (КТ). Принимая во внимание тот факт, что симптомы КТ у свиней описаны задолго до идентификации АПС, можно предположить, что вирус в стадах свиней циркулировал на протяжении нескольких десятилетий. Использование в ветеринарной практике секвенирования нового поколения позволило идентифицировать не только АПС, но и совершенно новые пестивирусы как у свиней, так и у других видов животных. Циркуляция новых пестивирусов в популяциях домашних и диких свиней может повлиять на эффективность противоэпизоотических мероприятий в отношении известных пестивирусов, таких как вирусы классической чумы свиней и вирусной диареи крупного рогатого скота. Необходим постоянный мониторинг эпизоотической ситуации и усовершенствование тест-систем, позволяющих выявлять этих возбудителей и проводить дифференциальную диагностику. К настоящему времени уже накоплены сведения о генетическом разнообразии АПС, но антигенная структура некоторых белков этого вируса недостаточно изучена. Анализ данных литературы показал, что в организме свиней, инфицированных атипичным пестivirusом, обнаруживают антитела к белкам E2, Eгns и NS3. В ответ на E2 и Eгns образуется наибольшее количество вируснейтрализующих антител как у естественно инфицированных свиней, так и у экспериментально вакцинированных лабораторных животных. Гликопротеин E2 АПС считается иммунодоминантным, так как имеет антигенные детерминанты (эпитопы), распознаваемые при клеточном и гуморальном иммунном ответе на вирус. Следовательно, нужно изучить антигенную структуру E2 у АПС, так как именно этот белок может быть использован в качестве антигенного маркера при создании субъединичной вакцины против АПС для свиней. Кроме того, для понимания особенностей взаимодействия АПС с иммунной системой свиньи необходим анализ эпитопов белка E2. Имеющихся данных о перекрестной защите между АПС и другими пестивирусами также пока недостаточно. Широкое распространение АПС в разных странах требует изучения экологии, патогенеза, путей передачи, persistence-

ции вируса в организме хозяина. Недостаточно сведений о роли диких свиней в распространении АПС. Кроме того, важно оценить влияние этого вируса на продуктивность свиней.

ФГБНУ ФНЦ Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко РАН, 109428 Россия, г. Москва, Рязанский просп., 24, к. 1, e-mail: aafshona@mail.ru ✉, anton_oskol@mail.ru, anoyatbekov@list.ru, aliper@narvac.com, admin@viev.ru

Поступила в редакцию 22 августа 2022 года

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2023, V. 58, № 2, pp. 260–273

ATYPICAL PORCINE PESTIVIRUS (*Pestivirus K*) — A NEW CHALLENGE FOR PIG FARMING (review)

A.M. Anoyatbekova ✉, A.G. Yuzhakov, M. Anoyatbekov, T.I. Aliper, A.M. Gulyukin

Federal Scientific Centre Skryabin and Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary RAS, 24/1, Ryzanskii Prosp., Moscow, 109428 Russia, e-mail aafshona@mail.ru (✉ corresponding author), anton_oskol@mail.ru, anoyatbekov@list.ru, aliper@narvac.com, admin@viev.ru

ORCID:

Anoyatbekova A.M. orcid.org/0000-0002-6579-779X

Aliper T.I. orcid.org/0000-0003-2696-1363

Yuzhakov A.G. orcid.org/0000-0002-9354-6824

Gulyukin A.M. orcid.org/0000-0003-2160-4770

Anoyatbekov M. orcid.org/0000-0002-0180-0574

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgements:

Carried out according to the State assignment No. FGUG-2022-0009

Final revision received August 22, 2022

doi: 10.15389/agrobiology.2023.2.260eng

Accepted September 7, 2022

Abstract

Pestiviruses are highly variable RNA viruses of the genus *Pestivirus*, family *Flaviviridae*. The genus *Pestivirus* includes 11 species, from *Pestivirus A* to *Pestivirus K* (B.G. Orlyankin et al., 2020; D.B. Smith et al., 2017; A.M.Q. King et al., 2018). In the infectious pathologies of pigs, pestiviruses are highly important due to significant economic losses. Over the past two decades, many previously undescribed pestiviruses have been found in domestic pigs and wild boars. Due to the tendency to rapid spread, they can cause a serious threat to pig production. In 2015, in the framework of the Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus genetic diversity project in the US, an atypical porcine pestivirus (*Pestivirus K*) was first identified in blood serum by metagenomic sequencing. Initially, it was assumed that pigs infected with atypical pestivirus did not show clinical signs of the disease. However, the experiments on the study of atypical pestivirus infectious properties showed that the pestivirus causes congenital tremor (CT) type A-II in piglets (B.L. Arruda et al., 2016; A. de Groof et al., 2016; A. Postel et al., 2017). Adult domestic pigs and wild boars are also susceptible to the virus. Atypical porcine pestivirus is transmitted vertically and horizontally and is widespread in many countries of Europe, America and Asia. In Russia, atypical porcine pestivirus has not been diagnosed in pigs. The phylogenetic analysis of the genome of all known isolates revealed 3 genetic groups (1st-3^d) and seven subgenotypes within the 1st genetic group (1.1-1.7) of the virus (F. Yuan et al., 2021). The first genetic group includes all isolates identified in the USA, Europe and several isolates from China. The second and third genetic groups are isolates from China only. The circulation of atypical porcine pestivirus in herds can complicate the differential diagnosis of classical swine fever, due to some similarity of symptoms, the congenital tremor particularly. Consequently, the knowledge of the epidemiology of the atypical porcine pestivirus in different geographic regions will help optimization of its control and prevention of spreading. The review covers current data of the etiology, distribution, clinical manifestations, diagnosis and prevention of the atypical porcine pestivirus infection.

Keywords: atypical porcine pestivirus, identification, differential diagnosis, congenital tremor, pigs, classical swine fever, diseases prevention.

REFERENCES

1. Glotov A.G., Glotova T.I. Atypical bovine pestiviruses (review). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya* [Agricultural Biology], 2015, 50(4): 399-408 (doi: 10.15389/agrobiology.2015.4.399eng).
2. Blome S., Staubach C., Henke J., Carlson J., Beer M. Classical swine fever — an updated review. *Viruses*, 2017, 9(4): 86 (doi: 10.3390/v9040086).
3. Sergeev V.A., Orlyankin B.G., Alekseev K.P. Zaberezhnyy A.D., Aliper T.I., Nepoklonov E.A.

Veterinariya, 2018, 4: 3-11 (in Russ.).

4. Orlyankin B.G., Sergeev V.A., Aliper T.I., Nepoklonov E.A. *Veterinariya*, 2020, 6: 3-9 (doi: 10.30896/0042-4846.2020.23.6.03-09) (in Russ.).
5. Kirkland P.D., Le Potier M.F., Finlaison D. Pestiviruses. In: *Diseases of swine*. J.J. Zimmerman, L.A. Karriker, A. Ramirez, K.J. Schwartz, G.W. Stevenson, J. Zhang (eds.). John Wiley & Sons, Inc., 2019: 622-640 (doi: 10.1002/9781119350927.ch39).
6. Fernelius A.L., Amtower W.C., Lambert G., McClurkin A.W., Matthews P.J. Bovine viral diarrhoea virus in swine: characteristics of virus recovered from naturally and experimentally infected swine. *Can. J. Comp. Med.*, 1973, 37(1): 13-20.
7. Terpstra C., Wenswoort G. Natural infections of pigs with bovine viral diarrhoea virus associated with signs resembling swine fever. *Res. Vet. Sci.*, 1988, 45: 137-142.
8. Deng Y., Sun C.Q., Cao S.J., Lin T., Yuan S.S., Zhang H.B., Zhai S.L., Huang L., Shan T.L., Zheng H., Wen X.T., Tong G.Z. High prevalence of bovine viral diarrhoea virus 1 in Chinese swine herds. *Veterinary Microbiology*, 2012, 159(3-4): 490-493 (doi: 10.1016/j.vetmic.2012.04.023).
9. Almeida H.M.S., Gatto I.R.H., Santos A.C.R., Pereira D.A., Nascimento K.A., Baraldi T.G., Mechler M.L., de Oliveira L.G. Bovine viral diarrhoea virus infections in pigs: why is this situation important for Brazilian herds? *Arquivos do Instituto Biológico*, 2018, 84: e0322016 (doi: 10.1590/1808-1657000322016).
10. Rosell R., Cabezyn O., Pujols J., Domingo M., Mucoz I., Núñez J.L., Ganges L. Identification of a porcine pestivirus as a border disease virus from naturally infected pigs in Spain. *Veterinary Record*, 2014, 174(1): 18 (doi: 10.1136/vr.101920).
11. Kawanishi N., Tsuduku S., Shimizu H., Ohtani Y., Kameyama K., Yamakawa M., Tsutsui T., Matsuura K., Ohashi S., Isobe T., Yamada S. First isolation of border disease virus in Japan is from a pig farm with no ruminants. *Veterinary Microbiology*, 2014, 171(1-2): 210-214 (doi: 10.1016/j.vetmic.2014.03.032).
12. Decaro N., Mari V., Lucente M.S., Sciarretta R., Moreno A., Armenise C., Losurdo M., Camero M., Lorusso E., Cordioli P., Buonavoglia C. Experimental infection of cattle, sheep and pigs with Hobi-like pestivirus. *Veterinary Microbiology*, 2012, 155(2-4): 165-171 (doi: 10.1016/j.vetmic.2011.08.030).
13. Bauermann F.V., Falkenberg S.M., Decaro N., Flores E.F., Ridpath J.F. Experimental infection of calves, sheep, goats and pigs with HoBi-like viruses by direct inoculation or exposure to persistently infected calves. *Veterinary Microbiology*, 2015, 181(3-4): 289-293 (doi: 10.1016/j.vetmic.2015.10.011).
14. Kirkland P.D., Frost M.J., Finlaison D.S., King K.R., Ridpath J.F., Gu X. Identification of a novel virus in pigs — Bungowannah virus: a possible new species of pestivirus. *Virus Res.*, 2007, 129(1): 26-34 (doi: 10.1016/j.virusres.2007.05.002).
15. Kirkland P.D., Read A.J., Frost M.J., Finlaison D.S. Bungowannah virus — a probable new species of pestivirus — what have we found in the last 10 years? *Animal Health Research Review*, 2015, 16(1): 60-63 (doi: 10.1017/S1466252315000031).
16. Lamp B., Schwarz L., Hugler S., Riedel C., Sinn L., Rebel-Bauder B., Weissenböck H., Ladinigg A., Rümenerpf T. Novel *Pestivirus* species in pigs, Austria. *Emerging Infectious Disease*, 2017, 23(7): 1176-1179 (doi: 10.3201/eid2307.170163).
17. Kiesler A., Seitz K., Schwarz L., Buczolic K., Petznek H., Sassu E., Lamp, B. Clinical and Serological Evaluation of LINDA Virus Infections in Post-Weaning Piglets. *Viruses*, 2019, 11(975): 975 (doi: 10.3390/v11110975).
18. Stenberg H., Jacobson M., Malmberg M. A review of congenital tremor type A-II in piglets. *Animal Health Research Review*, 2020, 21(1): 84-88 (doi: 10.1017/S146625232000002X).
19. Done J.T. Congenital nervous diseases of pigs: a review. *Laboratory Animals*, 1968, 2(2): 207-218 (doi: 10.1258/002367768781082861).
20. Done J.T., Woolley J., Upcott D.H., Hebert C.N. Porcine congenital tremor type AII: spinal cord morphometry. *British Veterinary Journal*, 1986, 142(2): 145-150 (doi: 10.1016/0007-1935(86)90090-4).
21. Gatto I.R.H., Sonálio K., de Oliveira L.G. Atypical Porcine Pestivirus (APPV) as a new species of Pestivirus in pig production. *Frontiers in Veterinary Science*, 2019, 6: 35 (doi: 10.3389/fvets.2019.00035).
22. Dall Agnol A.M., Alfieri A.F., Alfieri A.A. Pestivirus K (Atypical Porcine Pestivirus): update on the virus, viral infection, and the association with congenital tremor in newborn piglets. *Viruses*, 2020, 12: 903 (doi: 10.3390/v12080903).
23. Hause B.M., Collin E.A., Peddireddi L., Yuan F., Chen Z., Hesse R.A., Gauger P.C., Clement T., Fang Y., Anderson G. Discovery of a novel putative atypical porcine pestivirus in pigs in the USA. *Journal of General Virology*, 2015, 96(10): 2994-2998 (doi: 10.1099/jgv.0.000251).
24. Arruda B.L., Arruda P.H., Magstadt D.R., Schwartz K.J., Dohlman T., Schleining J.A., Patterson A.R., Visek C.A., Victoria J.G. Identification of a divergent lineage porcine pestivirus in nursing piglets with congenital tremors and reproduction of disease following experimental inoculation. *PLoS ONE*, 2016, 11(2): e0150104 (doi: 10.1371/journal.pone.0150104).
25. Wu Z., Ren X., Yang L., Hu Y., Yang J., He G., Zhang J., Dong J., Sun L., Du J., Liu L., Xue Y., Wang J., Yang S., Zhang S., Jina Q. Virome analysis for identification of novel mammalian viruses in bat species from Chinese provinces. *Journal of Virology*, 2012, 86(20): 10999-

- 1012 (doi: 10.1128/jvi.01394-12).
26. Tautz N., Tews B.A., Meyers G. The molecular biology of Pestiviruses. *Advances in Virus Research*, 2015, 93: 47-160 (doi: 10.1016/bs.aivir.2015.03.002).
 27. Smith D.B., Meyers G., Bukh J., Gould E.A., Monath T., Scott Muerhoff A., Pletnev A., Rico-Hesse R., Stapleton J.T., Simmonds P., Becher P. Proposed revision to the taxonomy of the genus *Pestivirus*, family *Flaviviridae*. *Journal of General Virology*, 2017, 98(8): 2106-2112 (doi: 10.1099/jgv.0.000873).
 28. King A.M.Q., Lefkowitz E.J., Mushegian A.R., Adams M.J., Dutilh B.E., Gorbalenya A.E., Harrach B., Harrison R.L., Junglen S., Knowles N.J., Kropinski A.M., Krupovic M., Kuhn J.H., Nibert M.L., Rubino L., Sabanadzovic S., Sanfazon H., Siddell S.G., Simmonds P., Varsani A., Zerbini F.M., Davison A.J. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Archives of Virology*, 2018, 163(9): 2601-2631 (doi: 10.1007/s00705-018-3847-1).
 29. Anoyatbekova A.M., Alexeenkova S.V., Yurov K.P. Identification of the emergent pestivirus infections of small ruminants in Tajikistan. *IOP Conf. Series. Erath and Environmental Science*, 2020, 548(2): e022066 (doi: 10.1088/1755-1315/548/2/022066).
 30. Postel A., Smith D.B., Becher P. Proposed update to the taxonomy of *Pestiviruses*: eight additional species within the genus *Pestivirus*, family *Flaviviridae*. *Viruses*, 2021, 13(8): 1542 (doi: 10.3390/v13081542).
 31. de Groof A., Deijs M., Guelen L., van Grinsven L., van Os-Galdos L., Vogels W., Derks C., Crujisen T., Geurts V., Vrijenhoek M., Suijskens J., van Doorn P., van Leengoed L., Schrier C., van der Hoek L. Atypical porcine pestivirus: a possible cause of congenital tremor type A-II in newborn piglets. *Viruses*, 2016, 8(10): 271 (doi: 10.3390/v8100271).
 32. Sutton K.M., Lahmers K.K., Harris S.P., Wijesena H.R., Mote B.E., Kachman S.D., Borza T., Ciobanu D.C. Detection of atypical porcine pestivirus genome in newborn piglets affected by congenital tremor and high preweaning mortality. *Journal of Animal Science*, 2019, 97(10): 4093-4100 (doi: 10.1093/jas/skz267).
 33. Gatto I.R.H., Arruda P.H., Visek C.A., Victoria J.G., Patterson A.R., Krull A.C., Schwartz K.J., de Oliveira L.G., Arruda B.L. Detection of atypical porcine pestivirus in semen from commercial boar studs in the United States. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65(2): e339-e343 (doi: 10.1111/tbed.12759).
 34. Chen F., Knutson T.P., Braun E., Jiang Y., Rossow S., Marthaler D.G. Semi-quantitative duplex RT-PCR reveals the low occurrence of porcine Pegivirus and atypical porcine Pestivirus in diagnostic samples from the United States. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2019, 66(3): 1420-1425 (doi: 10.1111/tbed.13154).
 35. Schwarz L., Riedel C., Hogler S., Sinn L.J., Voglmayr T., Wochtl B., Dinhopf N., Rebel-Bauder B., Weissenböck H., Ladinig A., Rumenapf T., Lamp B. Congenital infection with atypical porcine pestivirus (APPV) is associated with disease and viral persistence. *Veterinary Research*, 2017, 48(1): 1 (doi: 10.1186/s13567-016-0406-1).
 36. Yuan J., Han Z., Li J., Huang Y., Yang J., Ding H., Zhang J., Zhu M., Zhang Y., Liao J., Zhao M., Chen J. Atypical porcine pestivirus as a novel type of pestivirus in pigs in China. *Front. Microbiol.*, 2017, 8: 862 (doi: 10.3389/fmicb.2017.00862).
 37. Yan X.L., Li Y.Y., He L.L., Wu J.L., Tang X.Y., Chen G.H., Mai K.J., Wu R.T., Li Q.N., Chen Y.H., Sun Y., Ma J.Y. 12 novel atypical porcine pestivirus genomes from neonatal piglets with congenital tremors: A newly emerging branch and high prevalence in China. *Virology*, 2019, 533: 50-58 (doi: 10.1016/j.virol.2019.04.010).
 38. Xie Y., Wang X., Su D., Feng J., Wei L., Cai W., Li J., Lin S., Yan H., He D. Detection and genetic characterization of Atypical Porcine *Pestivirus* in piglets with congenital tremors in Southern China. *Front. Microbiol.*, 2019, 10: 1406 (doi: 10.3389/fmicb.2019).
 39. Zhang K., Wu K., Liu J., Ge S., Xiao Y., Shang Y., Ning Z. Identification of atypical porcine pestivirus infection in swine herds in China. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017, 64(4): 1020-1023 (doi: 10.1111/tbed.12659).
 40. Zhou K., Yue H., Tang C., Ruan W., Zhou Q., Zhang B. Prevalence and genome characteristics of atypical porcine pestivirus in southwest China. *Journal of General Virology*, 19, 100(1): 84-88 (doi: 10.1099/jgv.0.001188).
 41. Mucoz-González S., Canturri A., Pérez-Simy M., Bohyrquez J.A., Rosell R., Cabezyn O., Segalés J., Domingo M., Ganges L. First report of the novel atypical porcine pestivirus in Spain and a retrospective study. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017, 64(6): 1645-1649 (doi: 10.1111/tbed.12699).
 42. Kim S., Jeong C., Yoon S. Lee K., Yang M., Kim B., Lee S., Kang S., Kim W. Detection of atypical porcine pestivirus (APPV) from a case of congenital tremor in Korea. *Korean J. Vet. Sci.*, 2017, 40: 209-213 (doi: 10.7853/kjvs.2017.40.3.209).
 43. Mósena A.C.S., Weber M.N., da Cruz R.A.S., Cibulski S.P., da Silva M.S., Puhl D.E., Hamerschmitt M.E., Takeuti K.L., Driemeier D, de Barcellos D.E.S.N., Canal C.W. Presence of atypical porcine pestivirus (APPV) in Brazilian pigs. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65(1): 22-26 (doi: 10.1111/tbed.12753).

44. Mósena A.C.S., Weber M.N., Cibulski S.P., Silva M.S., Paim W.P., Silva G.S., Medeiros A.A., Viana N.A., Baumbach L.F., Puhl D.E., Silveira S., Corbellini L.G., Canal C.W. Survey for pestiviruses in backyard pigs in southern Brazil. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2020, 32(1): 136-141 (doi: 10.1177/1040638719896303).
45. Possatti F., Headley S.A., Leme R.A., Dall Agnol A.M., Zotti E., de Oliveira T.E.S., Alfieri A.F., Alfieri A.A. Viruses associated with congenital tremor and high lethality in piglets. *Transboundary Emerging Diseases*, 2018, 65(2): 331-337 (doi: 10.1111/tbed.12807).
46. Williamson S. Congenital tremor associated with atypical porcine pestivirus. *Veterinary Record*, 2017, 180(2): 42-43 (doi: 10.1136/vr.j121).
47. Postel A., Meyer D., Cagatay G.N., Feliziani F., De Mia G.M., Fischer N., Grundhoff A., Milićević V., Deng M.C., Chang C.Y., Qiu H.J., Sun Y., Wendt M., Becher P. High abundance and genetic variability of atypical porcine pestivirus in pigs from Europe and Asia. *Emerging Infectious Diseases*, 2017, 23(12): 2104-2107 (doi: 10.3201/eid2312.170951).
48. Dessureault F.G., Choinière M., Provost C., Gagnon C.A. First report of atypical porcine pestivirus in piglets with congenital tremor in Canada. *Can. Vet. J.*, 2018, 59(4): 429-432.
49. Yuan F., Feng Y., Bai J., Liu X., Arruda B., Anbalagan S., Peddireddi L. Genetic diversity and prevalence of Atypical Porcine Pestivirus in the Midwest of US swine herds during 2016-2018. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2022, 69(2): 753-763 (doi: 10.1111/tbed.14046).
50. Dénes L., Biksi I., Albert M., Szeredi L., Knapp D.G., Szilasi A., Bálint B., Balka G. Detection and phylogenetic characterization of atypical porcine pestivirus strains in Hungary. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65(6): 2039-2042 (doi: 10.1111/tbed.12981).
51. Kasahara-Kamiie M., Kagawa M., Shiokawa M., Sunaga F., Fukase Y., Aihara N., Shiga T., Kamiie J., Aoki H., Nagai M. Detection and genetic analysis of a novel atypical porcine pestivirus from piglets with congenital tremor in Japan. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021, 69(4): 1761-1769 (doi: 10.1111/tbed.14149).
52. Sozzi E., Salogni C., Lelli D., Barbieri I., Moreno A., Alborali G.L., Lavazza A. Molecular survey and phylogenetic analysis of atypical porcine pestivirus (APPV) identified in swine and wild boar from Northern Italy. *Viruses*, 2019, 11(12): 1142 (doi: 10.3390/v11121142).
53. Stenberg H., Leveringhaus E., Malmsten A., Dalin A.M., Postel A., Malmberg M. Atypical porcine pestivirus — a widespread virus in the Swedish wild boar population. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021, 69(4): 2349-2360 (doi: 10.1111/tbed.14251).
54. Kaufmann C., Stalder H., Sidler X., Renzullo S., Gurtner C., Grahofer A., Schweizer M. Long-term circulation of atypical porcine pestivirus (APPV) within Switzerland. *Viruses*, 2019, 11(7): 653 (doi: 10.3390/v11070653).
55. Pedersen K., Kristensen C.S., Strandbygaard B., Botner A., Rasmussen T.B. Detection of atypical porcine pestivirus in piglets from Danish sow herds. *Viruses*, 2021, 13(5): 717 (doi: 10.3390/v13050717).
56. Postel A., Hansmann F., Baechlein C., Fischer N., Alawi M., Grundhoff A., Derking S., Tenhülfeld J., Pfankuche V.M., Herder V., Baumgärtner W., Wendt M., Becher P. Presence of atypical porcine pestivirus (APPV) genomes in newborn piglets correlates with congenital tremor. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 27735 (doi: 10.1038/srep27735).
57. Michelitsch A., Dalmann A., Wernike K., Reimann I., Beer M. Seroprevalences of newly discovered porcine pestiviruses in German pig farms. *Vet. Sci.*, 2019, 6(4): 86 (doi: 10.3390/vetsci6040086).
58. Beer M., Wernike K., Dräger C., Höper D., Pohlmann A., Bergermann C., Schröder C., Klinkhammer S., Blome S., Hoffmann B. High prevalence of highly variable atypical porcine pestiviruses found in Germany. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017, 64(5): 22-26 (doi: 10.1111/tbed.12532).
59. Stenberg H., Jacobson M., Malmberg M. Detection of atypical porcine pestivirus in Swedish piglets with congenital tremor type A-II. *BMC Vet. Res.*, 2020, 16(1): 260 (doi: 10.1186/s12917-020-02445-w).
60. Choe S., Park G.N., Cha R.M., Hyun B.H., Park B.K., An D.J. Prevalence and genetic diversity of atypical porcine pestivirus (APPV) detected in South Korean wild boars. *Viruses*, 2020, 12(6): 680 (doi: 10.3390/v12060680).
61. Colom-Cadena A., Ganges L., Mucoz-González S., Castillo-Contreras R., Bohyrquez J.A., Rosell R., Segalés J., Marco I., Cabezon O. Atypical porcine pestivirus in wild boar (*Sus scrofa*), Spain. *Veterinary Record*, 2018, 183(18): 569 (doi: 10.1136/vr.104824).
62. Cagatay G.N., Antos A., Meyer D., Maistrelli C., Keuling O., Becher P., Postel A. Frequent infection of wild boar with atypical porcine pestivirus (APPV). *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65(4): 1087-1093 (doi: 10.1111/tbed.12854).
63. Pan S., Yan Y., Shi K., Wang M., Mou C., Chen Z. Molecular characterization of two novel atypical porcine pestivirus (APPV) strains from piglets with congenital tremor in China. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2019, 66(1): 35-42 (doi: 10.1111/tbed.13029).
64. Liu J., Li Z., Ren X., Li H., Lu R., Zhang Y., Ning Z. Viral load and histological distribution of atypical porcine pestivirus in different tissues of naturally infected piglets. *Archives of Virology*, 2019, 164(10): 2519-2523 (doi: 10.1007/s00705-019-04345-3).
65. Shi K., Xie S., Sun W., Liu H., Zhao J., Yin Y., Si H., Qu S., Lu W. Evolution and genetic

- diversity of atypical porcine pestivirus (APPV) from piglets with congenital tremor in Guangxi Province, Southern China. *Vet. Med. Sci.*, 2021, 7(3): 714-723 (doi: 10.1002/vms3.407).
66. Yin Y., Shi K., Sun W., Mo S. Complete genome sequence of an atypical porcine pestivirus strain, GX01-2018, from Guangxi Province, China. *Microbiology Resource Announcements*, 2019, 8(6): e01440-18 (doi: 10.1128/MRA.01440-18).
 67. Yuan F., Wang L. Genotyping atypical porcine pestivirus using NS5a. *Infection, Genetics and Evolution*, 2021, 92: 104866 (doi: 10.1016/j.meegid.2021.104866).
 68. Jo W.K., van Elk C., van de Bildt M., van Run P., Petry M., Jesse S.T., Jung K., Ludlow M., Kuiken T., Osterhaus A. An evolutionary divergent pestivirus lacking the *Npro* gene systemically infects a whale species. *Emerging Microbes and Infection*, 2019, 8(1): 1383-1392 (doi: 10.1080/22221751.2019.1664940).
 69. Blome S., Beer M., Wernike K. New leaves in the growing tree of Pestiviruses. *Advances in Virus Research*, 2017, 99: 139-160 (doi: 10.1016/bs.aivir.2017.07.003).
 70. Chen Z., Rijnbrand R., Jangra R.K., Devaraj S.G., Qu L., Ma Y., Lemon S.M., Li K. Ubiquitination and proteasomal degradation of interferon regulatory factor-3 induced by Npro from a cytopathic bovine viral diarrhea virus. *Virology*, 2007, 366: 277-292 (doi: 10.1016/j.virol.2007.04.023).
 71. Riedel C., Aitkenhead H., El Omari K., Rüménapf T. Atypical porcine pestiviruses: relationships and conserved structural features. *Viruses*, 2021, 13(5): 760 (doi: 10.3390/v13050760).
 72. Bauhofer O., Summerfield A., Sakoda Y., Tratschin J.D., Hofmann M.A., Ruggli N. Classical swine fever virus Npro interacts with interferon regulatory factor 3 and induces its proteasomal degradation. *Journal of Virology*, 2007, 81(7): 3087-3096 (doi: 10.1128/JVI.02032-06).
 73. Mou C., Pan S., Wu H., Chen Z. Disruption of interferon- β production by the Npro of atypical porcine pestivirus. *Virulence*, 2021, 12(1): 654-665 (doi: 10.1080/21505594.2021.1880773).
 74. Liu J., Li Z., Ren X., Li H., Lu R., Zhang Y., Ning Z. Viral load and histological distribution of atypical porcine pestivirus in different tissues of naturally infected piglets. *Archives of Virology*, 2019, 164(10): 2519-2523 (doi: 10.1007/s00705-019-04345-3).
 75. Krey T., Bontems F., Vornrhein C., Vaney M.C., Bricogne G., Rüménapf T., Rey F.A. Crystal structure of the pestivirus envelope glycoprotein E(rns) and mechanistic analysis of its ribonuclease activity. *Structure*, 2012, 20(5): 862-873 (doi: 10.1016/j.str.2012.03.018).
 76. Cagatay G.N., Meyer D., Wendt M., Becher P., Postel A. Characterization of the humoral immune response induced after infection with atypical porcine pestivirus (APPV). *Viruses*, 2019, 11(10): 880 (doi: 10.3390/v11100880).
 77. Liu J., Zhang P., Chen Y., Zhong W., Li B., Pi M., Ning Z. Vaccination with virus-like particles of atypical porcine pestivirus inhibits virus replication in tissues of BALB/c mice. *Archives of Virology*, 2021, 6(10): 2733-2741 (doi: 10.1007/s00705-021-05185-w).
 78. Alekseev K.P., Raev S.A., Yuzhakov A.G., Shemel'kov E.V., Latyshev O.E., Eliseeva O.V., Kostina L.V., Tsibezov V.V., Stafford V.V., Kunakov K.Yu., Verkhovskiy O.A., Zaberezhnyy A.D., Aliper T.I. Experimental subunit vaccine against classical swine fever development and trial. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology]*, 2019, 54(6): 1236-1246 (doi: 10.15389/agrobiol.2019.6.1236eng).
 79. Zhang H., Wen W., Hao G., Chen H., Qian P., Li X. A subunit vaccine based on E2 protein of atypical porcine pestivirus induces Th2-type immune response in mice. *Viruses*, 2018, 10(12): 673 (doi: 10.3390/v10120673).
 80. Li Y., Wang J., Kanai R., Modis Y. Crystal structure of glycoprotein E2 from bovine viral diarrhea virus. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(17): 6805-6810 (doi: 10.1073/pnas.1300524110).
 81. El Omari K., Iourin O., Harlos K., Grimes J.M., Stuart D.I. Structure of a pestivirus envelope glycoprotein E2 clarifies its role in cell entry. *Cell Reports*, 2013, 3(1): 30-35 (doi: 10.1016/j.celrep.2012.12.001).
 82. Krey T., Himmelreich A., Heimann M., Menge C., Thiel H.J., Maurer K., Rüménapf T. Function of bovine CD46 as a cellular receptor for bovine viral diarrhea virus is determined by complement control protein. *Journal of Virology*, 2006, 80(8): 3912-3922 (doi: 10.1128/JVI.80.8.3912-3922.2006).
 83. Drager C., Beer M., Blome S. Porcine complement regulatory protein CD46 and heparan sulfates are the major factors for classical swine fever virus attachment in vitro. *Archives of Virology*, 2015, 160(3): 739-746 (doi: 10.1007/s00705-014-2313-y).
 84. Cagatay G.N., Antos A., Suckstorff O., Isken O., Tautz N., Becher P., Postel A. Porcine complement regulatory protein CD46 is a major receptor for atypical porcine pestivirus but not for classical swine fever virus. *Journal of Virology*, 2021, 95: e02186-20 (doi: 10.1128/JVI.02186-20).
 85. Pan S., Mou C., Chen Z. An emerging novel virus: Atypical porcine pestivirus (APPV). *Rev. Med. Virol.*, 2019, 29(1): e2018 (doi: 10.1002/rmv.2018).
 86. Pfankuche V., Hahn K., Bodewes R., Hansmann F., Habierski A., Haverkamp A.-K., Pfander S., Walter S., Baechlein C., Postel A., Steinmann E., Becher P., Osterhaus A., Baumgärtner W., Puff C. Comparison of different in situ hybridization techniques for the detection of various RNA and DNA. *Viruses*, 2018, 10(7): 384 (doi: 10.3390/v10070384).
 87. Postel A., Meyer D., Petrov A., Becher P. Recent emergence of a novel porcine pestivirus: interference with classical swine fever diagnosis? *Emerging Microbes and Infection*, 2017, 6(4): e19 (doi: 10.1038/emi.2017.5).