

УДК 636.09:616.83:[616.9:579.62]

DOI: 10.31073/onehealthjournal2023-I-04

ЕПІЗООТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЗАХОДИ БОРотьБИ ЗІ СКРЕПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Корнієнко Л. Є.¹, Уховський В. В.¹, Чечет О. М.¹, Ложкіна О. В.¹, Карпуленко М. С.¹,
Мороз О. А.¹, Гайдей О. С.¹, Царенко Т. М.²

¹Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, вул. Донецька 30, Київ, 03151, Україна, e-mail: uhovskiy@ukr.net (leonid.kornienko.09@googlegmail.com; uhovskiy@ukr.net*; o.chechet@vet.gov.ua; pat.lab@i.ua; maximus_ka@ukr.net; moroz-vet@ukr.net; olga.gaidei@gmail.com)

²Білоцерківський національний аграрний університет, вул. Соборна 8/1, Біла Церква, 09117, Україна, e-mail: taras.m.tsarenko@gmail.com

Резюме. У статті наведено аналіз сучасної епізоотичної ситуації щодо небезпечного пріонного захворювання овець, кіз і муфлонів – скрепі. Проаналізовані ветеринарні аспекти охорони здоров'я з урахуванням зоонозного потенціалу цього збудника. Наведено характеристики збудника хвороби – інфекційного пріону (PrP^{Sc}), який є одним із етіологічних агентів групи трансмісивних губчастоподібних енцефалопатій, власне нейродегенеративних захворювань, спричинених пріонами, інфекційними білками, які реплікуються шляхом перетворення нормального клітинного білка в копії зміненого пріона. Наведені сучасні відомості про шляхи розповсюдження збудника та сприйнятливості до скрепі певних порід овець. Особливу увагу в статті присвячено діагностиці захворювання, а саме сучасним методам лабораторних досліджень. Детально описані клінічні ознаки і перебіг класичної та атипової форм скрепі, наведено порівняльну характеристику цих двох форм перебігу. Із урахуванням світового досвіду, висвітнені основні складові, на які потрібно звертати увагу ветеринарним працівникам під час організації заходів боротьби та профілактики цього захворювання. На основі аналітичного дослідження автори роблять висновок про те, що існує нагальна необхідність впровадження активної системи епідагляду серед овець і кіз з метою виявлення випадків хвороби, що у свою чергу матиме рішуче значення для попередження занесення і розповсюдження хвороби на території України та раннього виявлення спалахів хвороби.

Ключові слова: скрепі, зооноз, пріонне захворювання, епізоотична ситуація, фактори розповсюдження збудника, діагностика, оцінка ризику, заходи боротьби.

Скрепі (лат. – *Chesmus ovium*; англ. – *Scrapie*; син. “почесуха”, “вертячка”) – нейродегенеративне пріонне захворювання овець, кіз і муфлонів, яка характеризується тривалим (до 2–4 років) інкубаційним періодом, симптомами ураження центральної нервової системи, явищами атаксії, тремору, свербіжу і виснаженням. Хвороба завжди закінчується летально.

У овець скрепі – це смертельне неврологічне захворювання, яке спричинене неправильно згорнутим білком пріоном (PrP^{Sc}). Нормальний клітинний пріонний білок (PrP^C) кодується ендегенним геном *PRNP*, який присутній у високих концентраціях у ЦНС. Незважаючи на те, що для PrP^C було описано широкий спектр функцій, вони ще повністю не з'ясовані. Накопичення PrP^{Sc} призводить до нейродегенерації. Ген *PRNP* має декілька природних поліморфізмів, і існує сильна кореляція між сприйнятливостю до скрепі та генотипом цього гену.

Хвороба може передаватися між тваринами як безпосередньо, так і через навколишнє середовище, а інфіковані приміщення важко знезаразити. Наявність класичного скрепі в державі може призвести до торгових санкцій, і багато країн запроваджують програми контролю або знищення. Наріжним каменем програм з ліквідації скрепі є відбір стійких до скрепі генотипів овець для ліквідації класичного скрепі. Саме тому розведення тварин, спрямоване на генетичну стійкість, є важливим інструментом у багатьох із цих програм; що стосується кіз, то тут ще недостатньо знань стосовно їх генів стійкості до захворювання (Cassmann and Greenlee, 2020).

Як результат посиленого нагляду атипові (*Nor98*) пріони скрепі були виявлені як у овець, так і у кіз. Атиповий скрепі часто зустрічається у овець, які є генетично стійкими до класичного скрепі. Підтвердженням цієї тези є той факт, що повідомлення про цю форму захворювання реєструють у країнах, де не реєструють класичного скрепі. Нетипові *Nor98* пріони передаються між тваринами в

природі не легко, і нечасто виявляються більше ніж у однієї тварини в стаді. Цілком можливо, що вони виникають спонтанно у овець, подібно до деяких генетичних пріонних захворювань у людей (Benestad et al., 2008).

Мета роботи: Аналітичне дослідження сучасних наукових літературних джерел щодо скрепі та визначення шляхів найбільш ефективного контролю цього захворювання. Беручи до уваги актуальність та небезпечність скрепі – хвороби, яка завдає значних економічних збитків, необхідно на сучасному рівні дати характеристику етіології захворювання, визначити епізоотологічні особливості, клінічні ознаки і характер патолого-анатомічних змін, оглянути сучасні діагностичні методи та заходи боротьби та профілактики захворювання.

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проведене шляхом вивчення й аналізу вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, що присвячені скрепі. У роботі також використані епізоотологічні методи досліджень. Ідентифікацію небезпеки здійснювали пасивними моніторинговими дослідженнями. З метою аналізу розповсюдження захворювання використовувались статистичні дані МЕБ, *ProMED*, *OIE Publications*. У цьому разі для визначення ризику, прогнозу та ймовірності враховували: характеристику збудника; наявність сприйнятливих тварин (щільність, породні особливості); механізм передачі; економічні зв'язки; потенційних переносників; сезонність; демографічні фактори; культурні звичаї та традиції; географічні особливості; фактори довкілля; дієвість ветеринарної служби; програми нагляду й профілактики.

Результати досліджень. Відкриття пріонів тісно пов'язане з історією відкриття й становлення вчення про повільні інфекції, коли в 1954 р. ісландський вірусолог В. Sigurdsson виклав результати своїх багаторічних досліджень масового ураження смертельним захворюванням овець, завезених в 1933 р. із Німеччини на острів Ісландія для розвитку каракуліництва. Серед вивчених В. Sigurdsson захворювань овець була детально досліджена давно й добре відома в багатьох країнах хвороба, відома під назвою скрепі ("почесуха"), й остання повністю відповідала характеристикам повільних інфекцій.

Вважають, що скрепі вперше виникла десь в Європі наприкінці середньовіччя. Перші повідомлення про скрепі овець належать до 1732 р. (Велика Британія) і до 1759 р. (Німеччина). Цю хворобу реєстрували у вигляді спорадичних випадків у стадах овець в Англії, Ірландії і Шотландії. Поява цього захворювання в Англії, ймовірно, пов'язана зі ввезенням овець породи іспанський мерінос, які хоча й були доволі сприйнятливими до скрепі, але мали шерсть виключної якості. У Німеччині хворобу офіційно зареєстровано у 1827 р. Інфекційну етіологію скрепі було підтверджено експериментально в 1936 р. в овець, а у 1939 р. – у кіз. Згодом тварини-носії патогенного пріона (переважно вівці породи суфолк) були імпортовані до різних країн світу, де починаючи з 1946 р. стала реєструватись ця хвороба (Detwiler and Baylis, 2003; McCulloch et al., 2011). Через 2 століття після першого описання скрепі у овець почались наукові дослідження походження й передачі хвороби, результати яких були опубліковані у спеціальній літературі наприкінці XIX століття, коли С. Besnoit і С. Morel з колегами з клініки ветеринарної медицини в Тулузі (Франція) описали наявність губчастих змін у спинному мозку й прилеглих нервах тварин, які загинули від скрепі. Автори зробили висновок, що такі зміни були проявом токсичної периферійної нейропатії. С. Besnoit в 1899 р. також провів експерименти із передачі й зараження скрепі в овець, але його досліди не мали успіху із за короткого терміну спостереження за цими тваринами (9 місяців). Згодом Жан Гейл довів необхідність більш тривалого періоду спостереження за експериментально зараженими тваринами після інфікування. Його публікації результатів експериментів у співавторстві з Р. L. Chelle в 1936–1938 рр., продемонстрували, що скрепі є інфекційною хворобою. Інфекційність хвороби також було підтверджено W. Gordon в 1946 р. під час намагання вакцинувати овець екстрактами тканин головного мозку ягнят, які загинули від скрепі, що й стало причиною незначної епізоотії цієї хвороби в Шотландії. Активні дослідження цього захворювання також проводились у США, де перші випадки захворювання були зареєстровані в графстві Сафолк, куди вівці були завезені з Великобританії через Канаду в 1947 р. Згодом це захворювання було виявлено більш як у 1000 стад овець на території США (Smith and Bradley, 2003). Піонерська робота з експериментального вивчення скрепі була виконана D. Wilson в Единбурзі в 40-х роках XX століття, який вивчав фільтрацію патогена й показав його надзвичайну стійкість до дії різних фізичних і хімічних агентів, у тому числі до впливу тепла (100°C за 30 хв), фенолу, хлороформу, формальдегіду й ультрафіолетового опромінення. Він також документально підтвердив збереження інфекційності висушеної тканини головного мозку вівці загиблій від скрепі, після 2-річного періоду зберігання (Smith and Bradley, 2003). У середині XX століття в Англії W. Gordon задумав і вперше виконав велике дослідження щодо сприйнятливості до скрепі з використанням більш як 1000 голів овець (так званий "експеримент двадцяти чотирьох порід"). Дослідження дозволило в експериментальних умовах визначити породи які мали найбільшу сприйнятливості до захворювання, й навпаки – найменшу (Gordon, 1946). Він також зібрав доволі активні групи вчених (Houston et al., 2008), які в 1960–1980 рр. проводили експерименти з вивчення генетичної сприйнятливості до скрепі, патогенезу захворювання та досліджували характеристики збудника (Smith and Bradley, 2003). Р. Braun (2013) зазначав, що В. Sigurdsson зумів виявити серед

захворювань, які ним вивчалися певну подібність й підсумував їх в 4 провідних ознаках, які відрізняли повільні інфекції: – незвично тривалий (місяці й роки) інкубаційний період; – повільно прогресуючий характер перебігу; – незвичність ураження органів і тканин; – незворотність смертельних наслідків. В 1961 р. R. Chandler (1961) показав, що для вивчення скрепі з успіхом можна використовувати лабораторних мишей. Саме це відкрило нові можливості для експериментальних досліджень (адже тривала біопроба на вівцях не була дешевою, й обмежувалась лише цим видом тварин). Згодом на мишах почали проводити генно-інженерні дослідження з метою вивчення пріонних захворювань.

З 1920 по 1950 рр. захворювання овець і кіз на скрепі набуло значного поширення в Англії, що завдало значних збитків фермерським господарствам і державі. У цій країні скрепі було встановлено в різних регіонах та у багатьох порід. У 1972 р. захворювання було відтворено шляхом орального зараження овець плацентою хворих на скрепі тварин. З 1962 по 2000 рр. у Великобританії було близько 15% господарств, неблагополучних щодо скрепі, а захворюваність сягала 20–30%. Активна міжнародна торгівля Англії вівцями, зокрема породою суфолк, призвела до поширення скрепі в інших країнах світу. У США в 87% випадків хворіли вівці породи суфолк, яка є дуже чутливою до скрепі. Скрепі реєстрували також у Франції, Ірландії, Ісландії, Нідерландах, Північній Америці. В останні роки хвороба діагностувалася у Німеччині, Норвегії, Чехії, Швейцарії. Загалом, після імпорту овець із неблагополучних країн скрепі спостерігалася майже на всіх континентах. Наприкінці XX ст. 6% господарств Нідерландів були неблагополучними щодо скрепі. В одному з господарств в Ісландії середньорічна смертність від скрепі сягала 50%. На початку XXI ст. у країнах ЄС захворюваність на скрепі складала 0,1–1,4% (Greenwood, 2002; Fediaevsky et al., 2010; Rubenstein et al., 2011). Наприкінці 90-х років минулого століття в Норвегії було виявлено декілька підозрілих випадків скрепі з незвичайними клінічними ознаками й патолого-анатомічними змінами (згодом такі атипіві пріони збудника отримали назву *Nor98*) (Benestad et al., 2003). Перший випадок такого захворювання було виявлено в Східній Норвегії, яка до того часу вважалася регіоном, вільним від скрепі. В ураженої атипівім збудником скрепі вівці був генотип *PrP*, за якого вівці є доволі резистентними до класичного скрепі (Tranulis et al., 1999). Переважаючим клінічним симптомом була прогресуюча атаксія. Крім того, за класичного скрепі переважають патологічні зміни у стовбурі мозку, а під час незвичайних випадків *Nor98* патологічні зміни й значне накопичення *PrP^{Sc}* було виявлене в корі головного мозку і мозочка. Глікопрофіль протеїнази *PrP^{Sc}* в усіх атипівіх випадках також відрізнявся від класичного скрепі. Згодом з'ясувалось, що такий профіль є притаманним атипівіму *Nor98* скрепі (Onnash et al., 2004; Orge et al., 2010). Нині атипіві випадки скрепі виявлені на Фолклендських островах (Epstein, Pointing and Halfacre, 2005), США (Loiacono et al., 2009), Новій Зеландії, Австралії, Канаді (Mitchell et al., 2010) й більш ніж у 20 європейських країнах (Fediaevsky et al., 2008). Дослідження фіксованих формаліном архівних матеріалів мозку на атипіву *Nor98* скрепі в Великобританії (принаймні до 1987 р.) продемонструвало, що ця форма захворювання існувала у популяції дрібних жуйних протягом багатьох років й просто не була виявлена (Webb et al., 2009).

Збудник хвороби – це інфекційний пріон (*PrP^{Sc}*). Скрепі входить до групи трансмісивних губчастоподібних енцефалопатій (*TCE*), власне групи нейродегенеративних захворювань, спричинених пріонами, інфекційними білками, які, реплікуються шляхом перетворення нормального клітинного білка в копії зміненого пріона. Клітинний білок, який називають *PrP^C*, знаходиться на поверхні нейронів. Патогенні ізоформи *PrP^{Sc}*, виявлені у тварин зі скрепі, їх також позначають *PrP^{res}* (“res” означає стійкість пріонів до протеїнази *K* порівняно з нормальним *PrP^C*). Інші назви, що використовуються для цього білку, зазначена – *PrP^{Sc}* (“Sc” для скрепі), *PrP^{TSE}* або *PrP^d* (“d” для асоційованого з хворобою) (Dassanayake et al., 2011; Rubenstein et al., 2012; Sis? et al., 2010).

Класична форма скрепі – це інфекційне захворювання, яке може бути спричинене кількома штамми пріону класичного скрепі. Атипіві (або *Nor98*) пріони скрепі були вперше виявлені в Норвегії у 1998 р., хоча згодом вони також були виявлені в старіших архівних зразках з інших країн Європи. Спорадичний характер атипівіх *Nor98* випадків та їх відносно однорідний розподіл серед популяцій дрібних жуйних тварин, призвели до припущення, що ці пріони можуть виникати спонтанно, подібно до деяких захворювань у інших видів (наприклад, спонтанної хвороби Крейтцфельда-Якоба у людей). Однак цей агент може бути важко виявити, і деякі дослідники вважають, що необхідні додаткові дослідження, перш ніж ця гіпотеза буде прийнята. Раніше вважали, що атипівій скрепі спричинений не одним агентом, а відмінними пріонами у різних тварин. Останні експерименти вказують, що більшість цих інфекцій спричинені одним і тим же пріоном. У спеціальній літературі є повідомлення, що в однієї експериментально інфікованої тварини атипівій *Nor98* змінився на фенотип, який не можна диференціювати від *CH1641*, незвичайного класичного штамму скрепі, який має певну схожість із штамми губчастоподібної енцефалопатії великої рогатої худоби (*BSE*) в імуноблотингу, тоді як у інших тварин розвинувся атипівій *Nor98 scrapie* (Schmerr et al., 1999; Buschmann et al., 2004; Fediaevsky et al., 2010).

Класична форма скрепі уражає домашніх овець і кіз, муфлонів (*Ovis musimon*) і, можливо, інших тварин, генетично близьких до овець і кіз. Тест на конверсію пріонів *in vitro* показав, що великорогі вівці (*Ovis canadensis*) можуть бути сприйнятливі, однак, це все ще має бути підтверджено прямими

доказами інфекції у цих тварин. Велика рогата худоба і свині не заражаються перорально, хоча велика рогата худоба була заражена внутрішньомозковим методом, який дозволяє пріонам обходити звичайні видові бар'єри.

Білячі мавпи або саймірі (*Saimiri sciureus*) були заражені аліментарно шляхом згодовування їм тканин, які містили пріони скрепі, адаптовані до організму хом'яків; однак шимпанзе (*Pan troglodytes*), мавпи-капуцини (підродина *Cebinae*), макаки *synomolgus* (*Macaca fascicularis*) та шерстисті мавпи (*Lagothrix* sp.) виявились не сприйнятливими до перорального зараження. Експериментально шляхом внутрішньомозкового зараження було інфіковано норок (*Mustela vison*), щурів, мишей, хом'яків, кролів, різні види полівок, а також кілька видів приматів – шимпанзе, капучинів, шерстистих мавп та мармозеток (*Callithrix jacchus*). У деяких із цих досліджень (наприклад, у дослідженнях на кролях) використовувалися пріони скрепі, адаптовані до гризунів, а не пріони від овець чи кіз. У тхорів не проявлялися клінічні ознаки після зараження, а кішки виявились стійкими до внутрішньомозкової інокуляції (Gonzalez et al., 2002; Rubenstein et al., 2012; Halliez et al., 2014; Comoy et al., 2015). В одному з досліджень повідомлялося, що риба золотистий спар (*Sparus aurata*) виявилася сприйнятною до перорального зараження (Salta et al., 2009).

Спроби інфікувати лабораторних мишей (нетрансгенних) та рудих полівок шляхом внутрішньомозкового зараження їх атипovими пріонами *Nor98* скрепі овець і кіз не були успішними (Schmerr et al., 1999).

Повне знезараження контамінованих пріонами тканин, поверхонь і середовища є складною задачею. Збудник дуже стійкий до більшості дезінфікуючих засобів, включаючи формалін і спирт. Пріони також стійкі до дії тепла, ультрафіолетового випромінювання, мікрохвильового та іонізуючого випромінювання, особливо якщо вони захищені органічними матеріалами або консервовані альдегідовміщуючими фіксаторами, або коли титр пріонів високий. Пріони можуть міцно зв'язуватися з деякими поверхнями, включаючи нержавіючу сталь і пластик, без втрати інфекційності. Пріони, зв'язані з металом, виявляються дуже стійкими до дезактивації (Georgsson et al., 2008).

Різні штами збудника скрепі відрізняються інкубаційним періодом у тварин, клінічними ознаками, ступенем вакуолізації мозку, молекулярним профілем за вестерн-блотингом, неоднорідною чутливістю у різних генотипів та відмінностями під час імуногістохімічного дослідження (Jacobs et al., 2011; Moore et al., 2016).

Відносно небагато методів дезактивації пріонів продемонстрували свою ефективність для рутинного використання. Деякі лабораторії попередньо обробляють тканини мурашиною кислотою, щоб зменшити інфекційність перед розрізанням тканинних блоків. Для обладнання та поверхонь традиційно рекомендують застосування розчину гідроксиду натрію або розчину гіпохлориту натрію. Експозиція для обробки обладнання більше 1 години за 20°C протягом ночі забезпечує дезінфекцію обладнання. Перед дезінфекцією проводять очищення з видаленням органічних матеріалів, які можуть захищати пріони. У спеціальній літературі описані новітні методи знезараження, які виявились ефективними проти інших пріонів. Вони включають застосування фенольного дезінфікуючого засобу, різні лужні та ферментативні мийні засоби (хоча ефективність конкретних засобів у цих класах різна), газова плазма перекису водню, радіочастотна газова плазма і додецилсульфат натрію з оцтовою кислотою. Ці агенти можуть бути корисними для предметів, які не витримують більш жорстких процедур дезактивації.

Фізичну інактивацію пріонів можна також здійснити шляхом автоклавування (за неповного завантаження автоклаву) за 134 °C упродовж 18 хв за тиску 30 фунтів/дм². Стійкість до нагрівання може відрізнятися залежно від конкретного пріону, ступеня контамінації та типу зразка. Тканинні плівки, що вміщують пріони, тяжче знезаражувати парою після їх висихання, і рекомендації щодо хірургічних інструментів вказують, щоб після використання вони залишалися вологими, доки не буде проведено знезараження. Засіб для очищення, який використовується перед автоклавуванням, також слід обирати обережно, оскільки певні засоби (наприклад, деякі ферменти) можуть підвищити стійкість пріонів до стерилізації парою. Сухе тепло менш ефективне, ніж вологе; деякі пріони можуть пережити сухий жар за температури до 360°C протягом години, а одна група дослідників навіть повідомила, що інфекційність пріонів збереглась після впливу 600°C. Комбінація хімічної та фізичної дезактивації може бути ефективнішою, ніж будь-яка процедура окремо, і в спеціальній літературі були опубліковані ефективні комбінації хімічних агентів (наприклад, NaOH) та автоклавування. Слід зазначити, що навіть найжорсткіша комбінація хімічної та фізичної дезінфекції не гарантує знищення всіх пріонів у різних типах зразків (Brown et al., 2001; Rutala and Weber, 2010).

Знезараження контамінованих об'єктів, особливо таких, як загоны для тварин, може бути дуже тяжкою. В одному дослідженні генетично сприйнятливі вівці заразились пріонами скрепі після того, як їх помістили до загонів, які були промиті під тиском і знезаражені високою концентрацією гіпохлориту натрію (розчин активного хлору 20 000 частин на мільйон) з експозицією 1 год., з подальшим фарбуванням і повною повторною гальванізацією або заміною металокопструкцій. Звіти з програми викорінення скрепі в Ісландії вказують на те, що на окремих фермах спалахи цього захворювання повторювалися, незважаючи на дезактивацію (500 часток активного хлору на мільйон), періодично

проводилась дезінфекція та протягом 2 років не завозились тварини. Доведено, що знезараження ґрунту, забрудненого пріонами, нині є недоцільним, хоча деякі дослідники описують доволі ефективну вологу ферментативну обробку на основі субтилізіну (ефективна за температури навколишнього середовища), що є перспективним для застосування в лабораторії (Alarcon et al., 2021).

Досліди показали, що компостування може зменшити або усунути пріони скрепі та інші пріони в тканинах трупів. Інші дослідники припустили, що мікроорганізми ґрунту можуть руйнувати пріони в захоронених тушах (Terry et al., 2011; Spiropoulos et al., 2014).

Епізоотологічні відомості. Повідомлялося, що класичний варіант скрепі реєструється на всіх основних континентах і на багатьох островах з розвиненим вівчарством. Останні дослідження показують, що в деяких країнах ця хвороба або відсутня, або присутня мінімально. Однак незначну кількість інфікованих тварин може бути важко виявити, і Всесвітня організація охорони здоров'я тварин (OIE) вимагає, аби країна проводила активний нагляд, з високою ймовірністю виявлення низьких рівнів скрепі, протягом принаймні 7 років, перш ніж вона зможе вважатися вільною від скрепі. Австралія та Нова Зеландія, де востаннє повідомлялося про скрепі у 1950-х роках, визнані як вільні від скрепі. У деяких країнах активний нагляд за скрепі практично не проводиться або взагалі не проводиться, і наявність чи відсутність цього захворювання є невизначеним.

Збудник уражає овець, кіз (для цих двох видів тварин можлива передача в обох напрямках) і муфлонів (Ryder et al., 2009; Maestrone et al., 2015).

Атиповий варіант *Nor98* скрепі був виявлений у більшості європейських країн, Північній Америці, Новій Зеландії, Австралії та деяких інших країнах. Деякі дослідники вважають, що якщо це спонтанне генетичне захворювання, то воно виникне в усіх районах, де зустрічаються дрібні жуйні тварини. Наявність атипового *Nor98* скрепі не впливає на статус країни під час міжнародної торгівлі (Husermann et al., 2010; Kittelberger et al., 2010).

Інфіковані тварини є носіями пріона скрепі пожиттєво і можуть передавати його, навіть якщо у них зовсім відсутні симптоми. Вважається, що інфекція виникає здебільшого під час заковтування збудника (аліментарний шлях). Овець вдається заразити експериментально через кон'юнктиву або слизову носової порожнини, а також парентеральним шляхом (ін'єкції в різні ділянки тіла). Вважають, що збудник може проникати в організм сприйнятливої тварини через ушкоджену шкіру. Також є міркування, що більшість овець заражаються від матері під час або незабаром після народження. Молодняк більш сприйнятливий до зараження, старі тварини можуть заразитися, але вони більш стійкі. У деяких овець плацента може містити високі рівні пріонів скрепі, а облизування або проковтування плодових оболонок і рідин вважається важливим шляхом зараження у цього виду. У кіз також пріони скрепі є в плаценті, хоча в значно меншій кількості. Відомо, що молоко овець і кіз містить збудника. Може відбуватись також пренатальна передача збудника (Gonzalez et al., 2010; Tabouret et al., 2010).

PrP^{Sc} за класичного скрепі у молодих овець передається переважно аліментарним шляхом, про що свідчить виявлення збудника в ягнят (Hadlow et al., 1982; Shmakov and Ghosh, 2001; Gough and Maddison, 2010). Вертикальна передача від вівці до ягняти відбувається внутрішньоутробно (Foster, Goldmann and Hunter, 2013; Spiropoulos et al., 2014) і в перинатальний період (Pattison et al., 1972; Tuo et al., 2001). Пероральна передача *PrP^{Sc}* в післяродовий період полегшується під час контакту ягнят з плацентою й виділеннями з піхви інфікованих овець або предметами оточуючого середовища, забрудненими *PrP^{Sc}*. Підсисні ягнята й козенята отримують *PrP^{Sc}* під час споживання молока й молозива (Konold et al., 2016). Горизонтальна передача збудника скрепі відбувається після потрапляння збудника в організм сприйнятливої тварини із навколишнього середовища (Konold et al., 2015). Інфіковані вівці виділяють *PrP^{Sc}* в оточуюче середовище через слину (Vascellari et al., 2007; Gough et al., 2012; Tamgüney et al., 2012), сечу (Andrievskaia et al., 2008; Rubenstein et al., 2011), фекалії (Terry et al., 2011), та сперму (Rubenstein et al., 2012). Виділення *PrP^{Sc}* інфікованими тваринами в субклінічну стадію захворювання є особливо небезпечним (Ersdal et al., 2003).

Також можлива ятрогенна передача. Періодично пріони виявляли в крові окремих тварин, за рік до появи клінічних ознак. Передача через кров стає більш ефективною з розвитком інфекційного процесу в організмі тварини й наближення до клінічної стадії. В клінічній стадії значні концентрації збудника виявляють в центральній нервовій і лімфатичній системах уражених овець (Foster et al., 2013; Georgsson et al., 2008).

Більшість досліджень показують, що ризик передачі збудника через сперму є незначним або взагалі відсутній, однак дослідження з лабораторним штамом пріона скрепі показало його наявність у спермі овець та наступну його інфекційність. Епізоотологічні дані свідчать про те, що вівці можуть заразитися у епізоотичних вогнищах де є хворі вівці, через різні фактори передачі, включно з пасовищами. В одному з досліджень було виділено пріони скрепі з різних складових навколишнього середовища, таких як кормові корита, напувалки й посуд для напування, навіть через 20 днів після видалення інфікованих овець. Пріони були виявлені як у приміщеннях, так і прифермських територіях, здебільшого їх виявляли на металевих предметах (наприклад, жолобах для води,

металевих воротах тощо) у приміщенні. В іншому дослідженні пріони скрепі були виявлені на різних поверхнях, у зразках пилу та на пасовищах на відстані до 30 м від приміщень де за рік до цього утримувались вівці. В Ісландії спалахи скрепі повторилися в деяких приміщеннях, які заповнювали тваринами через 2–3 роки після дезактивації, і, навіть, в одному з приміщень, де дрібних жуйних тварин не утримували 16 років (Gough et al., 2012).

Пріони можуть зв'язуватися з ґрунтом і зберігатися протягом різних періодів залежно від типу ґрунту (1,5–3 і більше років). Збудник зберігає інфекційність для тварин навіть у зв'язаному з часточками ґрунту стані. Повідомлялося, що періодичне зволоження та висихання зменшують, хоча й зовсім не усувають, інфекційність ґрунту. Пріони також можуть залишатися інфекційними після проходження через травний тракт падальщиків або хижаків, що було показано експериментально на койотах і воронах (VerCauteren et al., 2012).

Епізоотологічні відомості свідчать про те, що атипова скрепі або не є заразною хворобою, або передача збудника відбувається неефективно і з доволі низькою швидкістю. Кількість уражених тварин в стадах овець є незначною. Однак лабораторні експерименти показали, що атипові пріони скрепі можуть передаватися перорально новонародженим ягнятам. Високочутливі тести виявили наявність цих пріонів в тканинах ЦНС і клубової кишки у деяких із цих ягнят за 12 місяців до появи клінічних ознак, а в окремих тварин згодом розвинулись неврологічні симптоми. Загалом атипові пріони скрепі переважно виявляються в ЦНС. Високочутливі біоаналізи виявили наявність змінених пріонів в лімфоїдних тканинах, м'язах і периферійній нервовій системі експериментально інфікованих овець, хоча пріони не були виявлені в цих тканинах за допомогою стандартних методів, які використовуються для виявлення збудника скрепі (Onnasch et al., 2004; Orge et al., 2010; Mitchell et al., 2010).

Скрепі завжди закінчується летально після появи клінічних ознак. Класичний скрепі здебільшого реєструється у овець віком від 2 до 5 рр., а у тварин у віці до року ознаки хвороби виявляються нечасто. Відсоток тварин уражених скрепі в отарі чи стаді, варіює залежно від генотипу тварин, протиепізоотичних заходів та інших чинників. За відсутності заходів боротьби кількість інфікованих тварин з часом збільшується, а клінічні ознаки починають виявлятися у тварин більш молодшого віку. Щорічний рівень смертності може досягати 10–20 % у деяких сильно уражених отарах з високим відсотком генетично сприйнятливих овець, але часто він є нижчим. У деяких отарах чи стадах багато інфікованих тварин можуть бути забиті на м'ясо або вибракувані до появи клінічних ознак (Kittelberger et al., 2010).

Класичний скрепі є серйозною проблемою в деяких регіонах, у той час, як в інших регіонах відзначається незначна кількість випадків або їх відсутність. У США та ЄС запроваджені й реалізуються програми контролю/викорінення. У Європейському Союзі 17 країн повідомляли про розвиток класичного скрепі у овець у період з 2002 по 2012 рр., з середньою поширеністю – 0,087 %. За цей період поширеність хвороби знизилась у деяких країнах, але не зазнала значних змін в інших. У США поширеність скрепі знизилася з приблизно 0,5% у 2003 році до 0,015% станом на 2013 рік. У період роботи програми епіднагляду з 2002 по 2009 рік в ЄС було виявлено близько 3300 заражених скрепі кіз (порівняно з приблизно 15 000 голів заражених скрепі овець). Загальна поширеність інфекції склала 0,098% у восьми країнах ЄС, які повідомили про випадки козячого скрепі у 2002–2012 роках. Однак більшість цих випадків була зареєстрована в одній країні, а середня поширеність в решті семи країнах становила 0,02%. Спостереження за козами в США, спрямоване на певні популяції тварин, показало, що у 2007–2008 роках поширеність захворювання становила < 0,1 %. Скрепі у кіз зустрічається не так часто, як у овець; однак програми активного епізоотичного нагляду показали, що в деяких районах може бути значна кількість інфікованих кіз (Fragkiadaki et al., 2011; Acutis et al., 2012).

Вівці та кози з атиповим скрепі, як правило, старші за віком, ніж ці ж види тварин за класичного перебігу цього захворювання. Хоча повідомлялося про зараження тварин різного віку старших за 18 місяців (нижня вікова межа для тестування в ЄС), кілька досліджень показали, що більше половини всіх інфікованих тварин були старшими 5 років, а в одному з досліджень було показано, що поширеність захворювання збільшується з віком. Як правило, у кожному стаді або отарі інфікується тільки одна тварина, хоча іноді повідомляється про декілька випадків захворювання у великих групах тварин. Атиповий перебіг скрепі, ймовірно, переважно реєструється у овець частіше ніж у кіз. У 2009 р. в одному із оглядів повідомлялося, що в ЄС було виявлено 908 інфікованих овець та 33 інфікованих кози, уражених атиповою формою скрепі. Поширеність цього захворювання у різних країнах відносно однорідна, що відповідає збуднику, адже хвороба може виникати спонтанно. У ряді європейських країн поширеність атипового скрепі коливалася від < 0,1 % до 1,4 % серед здорових тварин, забитих на м'ясо, і від 0,1 % до 2,5 % серед загиблого поголів'я. Дослідження й спостереження при забої худоби в ЄС показали, що середня поширеність захворювання становить 0,06 %. Деякі експрес-тести, які використовуються під час нагляду за забоєм, не дозволяють легко виявити атиповий перебіг скрепі, тому в деяких країнах відсоток тварин уражених цим збудником є дещо більшим (Seuberlich et al., 2007; Konold et al., 2013).

У овець, генетично стійких до скрепі, після зараження може або не спостерігатися жодних клінічних ознак інфекції, або клінічні ознаки виявляються після більш тривалого інкубаційного періоду, значно тривалішого ніж у сприйнятливих тварин. Генотип також впливає на передачу інфекції. Генетично стійкий до хвороби плід пригнічує появу пріонів у плаценті інфікованої, сприйнятливої до скрепі матки (за винятком випадків, коли стійкий плід розвивається в тому ж розі матки, що й сприйнятливий плід). Розведення таких овець із використанням стійкого барана може зменшити кількість виділених у навколишнє середовище пріонів під час окоту. В плаценті овець із стійкими генотипами пріони не реплікуються незважаючи на генотип плоду (Schneider et al., 2015).

Поліморфізми у гені *PrP* в кодонах 136, 154 і 171 відіграють основну роль у стійкості до класичного скрепі, хоча інші кодони *PrP* та інші гени також мають певний вплив (для атипового скрепі овець характерні кодони 141, 154 і 171). У кодоні 136 аланін (A) пов'язаний зі стійкістю, а валін (V) – зі сприйнятливістю до деяких штамів скрепі. Вівці з гістидином (H) в кодоні 154 відносно стійкі до класичного скрепі, з більш тривалим життям після появи клінічних ознак і більш тривалим періодом інкубації, в той час як вівці з аргініном (R) більш сприйнятливі. Аргінін (R) у кодоні 171 пов'язаний зі стійкістю, у той час як глутамін (Q) та гістидин (H) були пов'язані зі сприйнятливістю. Вплив деяких незвичайних амінокислот у кодонах 136, 154 або 171 невідомий. Однак лізин (K) у кодоні 171, як виявилось, подовжує інкубаційний період у овець породи Барбадоська блекбелі. Відносна частота стійких генотипів може відрізнятися в різноманітних породах овець, і це, як вважають, дуже впливає на загальну сприйнятливість породи до класичного скрепі.

П'ять найбільш поширених алелів *PrP* у овець – A136R154R171 (скорочено ARR), ARQ, AHQ, ARH та VRQ. Вівці з генотипом ARR/ARR мають високу стійкість до класичного скрепі (випадки захворювання реєструють нечасто); гомозиготні або гетерозиготні AHQ і гетерозиготні тварини ARR зазвичай мають незначну сприйнятливість; а VRQ/VRQ, ARQ/VRQ та ARQ/ARQ вівці, як очікується, будуть найбільш сприйнятливими. Деякі країни використовують усі три кодони для класифікації овець як сприйнятливих чи стійких, а в програмах викорінення у США беруться до уваги кодони 136 і 171.

Стійкість до скрепі у кіз ще не до кінця вивчена, проте було виявлено низку поліморфізмів, які мають вплив на стійкість. Деякі алелі, очевидно пов'язані зі стійкістю, включають серин (S) або аспаргінову кислоту (D) замість аспарагіну (N) у кодоні 146; гістидин (H) замість аргініну (R) у кодоні 154; глутамін (Q), а не аргінін (R) у кодоні 211; та глутамін (Q) а не лізин (K) у кодоні 222. K222, який, ймовірно, забезпечує сильну (але не абсолютну) стійкість до класичного скрепі, а також пов'язаний зі стійкістю до BSE, був запропонований як можлива мішень для селекції в цьому напрямі серед кіз. Деякі дослідження також припускають, що поліморфізм в кодонах 127, 142, 143 і 145 можуть впливати на сприйнятливість, хоча інші дослідження виявили незначний ефект або відсутність останньої для деяких з цих кодонів. Вплив генотипу тварини може різнитися між популяціями кіз і штамми скрепі, а вплив комбінованих генотипів поки що не визначено (Sofianidis et al., 2008; Kanata et al., 2014; Greenlee, 2019).

Атиповий перебіг скрепі/Nor98 часто виникає у овець, генетично стійких до класичного скрепі. Генотипи, які часто зустрічаються у інфікованих овець, включають AHQ, ARR, ARH і ARQ. Тварини з генотипом VRQ, які дуже сприйнятливі до класичного скрепі, ймовірно відносно стійкі до атипового скрепі. Гістидин (H) у кодоні 154 гена *PrP* був пов'язаний з підвищеною сприйнятливістю до атипового скрепі як у овець, так і у кіз. Повідомляється, що вівці з генотипом ARQ, що мають залишок фенілаланіну (F) у кодоні 141 (AF141RQ), більш сприйнятливі до атипового скрепі, ніж вівці ARQ з лейцином (L) у цій позиції. Також повідомлялося, що атиповий скрепі здебільшого зустрічається у генотипів ARR і ARQ з лейцином у позиції 141 (AL141RQ) (G?tte et al., 2011; Hautaniemi et al., 2012).

Отже, за природних умов скрепі можуть уражатись вівці, кози та муфлони. За експериментального зараження чутливими є мавпи, котяті, норки, хом'яки, миші та щурі. До збудника скрепі сприйнятливі лабораторні тварини: хом'яки, миші та щури (Verbytskyi P.I., 2005; EFSA, 2005, 2014; Dassanayake R.P. et al., 2016). Джерелами збудника інфекції є хворі тварини, завезені із неблагополучних щодо скрепі стад овець і кіз. Пріон передається здоровим тваринам за сумісного утримання з хворими аліментарним шляхом, а також контактним шляхом через слизові оболонки. У більшості випадків інфікується молодняк під час пологів або відразу після них. Водночас інфекційний пріон потрапляє у навколишнє середовище, що може призвести до зараження інших ягнят і дорослих тварин. Збудник скрепі може передаватися горизонтальним шляхом від вівці до вівці. Ятрогенна передача є можливою у разі введення вакцин, для виготовлення яких використовували мозок хворих овець. Є повідомлення, що інфікування може відбуватися через кліщів, які паразитують на хворих тваринах. Вертикальний шлях передачі є основним у епізоотичному процесі за скрепі. У хворих вівцематок високий вміст пріонного білка встановлено у родових шляхах, амніотичній рідині, плаценті. Після пологів ягнята можуть інфікуватися від вівцематок через слизові оболонки. Збудник може передаватися через ушкоджену шкіру, на пасовищах та в умовах тваринницьких приміщень (Lacroux et al., 2008; Seuberlich et al., 2007; Konold et al., 2013).

Більшість досліджень на тваринних моделях та системах *in vitro* показують, що ризик для людей незначний або взагалі відсутній; однак кілька авторів висловлювали припущення про зоонозний

потенціал скрепі на основі демонстрації захворювання після внутрішньомозкової інюкуляції у деяких гуманізованих трансгенних мишей і нелюдиноподібних приматів. Одна група повідомила, що гуманізовані миші не були сприйнятливими до атипичних пріонів скрепі після внутрішньомозкового зараження (Bannach et al., 2012; Wadsworth et al., 2013; Cassard et al., 2014). Група дослідників працюючи з макаками *Cynomolgus* продемонстрували сприйнятливості до зараження з використанням природного ізоляту (Comou et al., 2015). Після цього дослідники заявили, що питання дійсно потребує додаткової оцінки ризиків (Requena et al., 2016).

Патогенез природної інфекції скрепі має 3 окремі фази: інвазія *GALT*, лімфатична інвазія, дисемінація й нейроінвазія. Після потрапляння в організм сприйнятливої тварини пероральним шляхом *PrP^{Sc}* долає кордон слизової оболонки мигдаликів, дистальну частину голодної кишки і клубову кишку. В тонкому кишечнику *PrP^{Sc}* накопичується в пейєрових бляшках (Andrzejewski et al., 2000), а *M*-клітини всередині пейєрових бляшок є важливими "воротами" для *PrP^{Sc}* (Donaldson et al., 2012). Переміщенню пріонів із *M*-клітин сприяють звичайні дендритні клітини, які експресують хемокиновий рецептор *CXCR5*. Присутність пріонів у пейєрових бляшках є необхідною умовою для розвитку захворювання (Prinz et al., 2003). Початкова реплікація *PrP^{Sc}* відбувається в *FDC* (*follicular dendritic cell*), які експресують *PrP^C*. Результати експериментальних досліджень показують, що сприйнятливості до скрепі помітно знижується у тварин з дефіцитом *FDC*, однак є незалежні від *FDC* шляхи нейроінвазії *PrP^{Sc}* (Mabbott and Bruce, 2002; Mohan et al., 2004).

Під час інкубаційного періоду скрепі *PrP^{Sc}* поширюється по всій лімфоїдній системі (Ryder et al., 2009; Cassard et al., 2014). Аферентний дренаж лімфи призводить до поширення *PrP^{Sc}* від піднебінних мигдаликів і пейєрових бляшок до медіальних заглиблених і мезентеріальних лімфатичних вузлів відповідно. Менш зрозуміло, як *PrP^{Sc}* накопичується в інших органах, таких як селезінка, які не отримують аферентного лімфатичного дренажу, але гематогенне поширення є ймовірним. Поширення *PrP^{Sc}* гематогенним шляхом підтверджується спостереженнями ранньої нейроінвазії в навколошлунчкові органи, які не мають гематоенцефалітного бар'єру (Sis? et al., 2009). Також *PrP^{Sc}* був виявлений у крові інфікованих овець (Bannach et al., 2012).

ENS (*enteric nervous system*) є початковим місцем нейроінвазії *PrP^{Sc}*. Нейрони в *ENS* можуть інфікуватися *PrP^{Sc}* за допомогою кількох механізмів. Одним з місць реплікації є підслизові тонкі нервові волокна які знаходяться в безпосередній близькості від епітелію слизової оболонки та молочних залоз (Jeffrey et al., 2006). Крім того, *PrP^{Sc}* може потрапляти в *ENS* шляхом активного транспортування клітин або дренажу з пейєрових бляшок. Цей механізм також підтверджується дослідженнями переважного накопичення *PrP^{Sc}* у *ENS*, які прилягають до пейєрових бляшок (Beekes and McBride, 2000). Після того, як *PrP^{Sc}* потрапляє в *ENS*, він рухається ретроградно вздовж еферентних аксонів парасимпатичних і симпатичних нейронів до довгастого мозку і грудного відділу спинного мозку, відповідно.

Встановлено, що у тварин, які заразились природним шляхом, *PrP^{Sc}* не стимулюється гуморальна імунна відповідь, оскільки амінокислотна послідовність пріонного білка є ідентичною до послідовності *PrP^C* (Gr?goire et al., 2005; Zabel and Avery, 2015). Оскільки *T*-клітини переробляють антиген як лінійні епітопи, вони не можуть розрізнити пептидні послідовності *PrP^{Sc}* та *PrP^C*; отже, антигенпрезентуючі клітини позбавлені необхідних *T*-клітинних стимулювальних сигналів, необхідних для отримання надійної гуморальної відповіді. Компоненти системи комплементу взаємодіють з *PrP^{Sc}*, а комплекси, що атакують мембрану, локалізуються в мозковій тканині та сприяють нейродегенерації у інфікованих скрепі тварин (Mabbott et al., 2001). Крім того, ендцитоз, зумовлений комплементом, може сприяти переміщенню *PrP^{Sc}* до лімфоїдних тканин через дендритні клітини, що експресують рецептор комплементу – *CD35* (Klein et al., 2001).

Важливо зазначити, що сучасне розуміння патогенезу класичного скрепі походить з експериментальних моделей, які передбачають використання овець, генетично сприйнятливих до цього захворювання. Експериментальні спостереження показують, що вівці з генотипами, які менш чутливі до скрепі, мають різну сприйнятливості до інвазії *PrP^{Sc}* до лімфатичної системи тварини (Ersdal et al., 2005; Greenlee et al., 2014), що також, ймовірно, впливає на патогенез захворювання.

Отже, пріони скрепі переважно локалізуються в ЦНС овець, але їх також виявляють у багатьох тканинах поза ЦНС, включаючи периферійну нервову систему, лімфоїдні тканини, тканини плаценти, слинні залози, наднирники та нирки; і нерви або сенсорні структури (м'язових волокнах) скелетних м'язів; нечасто щабника також знаходять у різних інших органах, тканинах та екскретах (кров, молоко, молозиво). Наявність пріонів поза ЦНС, може залежати від таких факторів, як стійкість тварини до скрепі (наприклад, її генотип), стадії захворювання та, можливо, доза пріонів. У деяких тварин накопичення пріонів за межами ЦНС може бути незначним або взагалі відсутнім.

Обмежена кількість досліджень на козах дозволила виявити пріон скрепі в ЦНС, сітківці ока, периферійній нервовій системі, наднирниках, слинних залозах, нирках, м'язах, підшлунковій залозі, печінці та різних лімфоїдних тканинах, включно з селезінкою, лімфатичними вузлами, асоційованими з кишечником лімфоїдних тканинах, мигдаликах та інших лімфоїдних тканинах. Пріони виявляють в лімфоїдних тканинах як у безсимптомно, так і клінічно хворих кіз. У слизовій оболонці носа

(переважно нервова тканина) також виявлено незначну кількість пріонів (Andr oletti et al., 2000; Garza et al., 2014).

Клінічні ознаки і перебіг. Інкубаційний період при класичному скрепі у переважної більшості тварин становить 2–7 років, а пік захворюваності припадає на 2–5-річний вік. У тварин віком до одного року скрепі з проявом клінічних ознак реєструють спорадично.

Інкубаційний період для атипового скрепі невизначений, але хвороба зазвичай спостерігається у більш старших тварин, ніж за класичного скрепі. Однак у лабораторних умовах після перорального експериментального зараження новонароджених ягнят, в деяких із них у віці до 2 років проявились неврологічні ознаки.

Перебіг класичного скрепі. Ознаки класичного скрепі можуть бути різноманітними у овець. На ці прояви можуть впливати такі фактори, як сприйнятливість тварин та штам пріону. Перші клінічні ознаки захворювання зазвичай поведінкові. Уражені вівці, як правило, стоять окремо від отари, часто ведуть за собою стадо, коли овець заганяють. Інші поширені ознаки включають підвищену чутливість до подразників, фіксований погляд, атаксію та/або високе підняття кінцівок під час ходи або незвичайну ходу стрибками. У тварин також може розвинутися тремтіння (особливо голови та шиї), хворі скреготять зубами, ходять з опущеною головою, горбатяться, приймають позу “спостерігача за зірками”, порушується реакція на загрозу. Деякі тварини можуть несподівано впасти, коли їх піддають будь-яким обробкам лікарі ветеринарної медицини. Зав’язування очей може спричинити порушення координації, втрату рівноваги або кружляння у тварини, однак такі тварини здатні компенсувати неврологічний дефіцит, коли вони бачать. Погіршення зору також можливе, хоча нечасто. У багатьох овець виникає сильний свербіж, вони можуть терти, шкребти або жувати ці ділянки. У тварин, що страждають на свербіж, розчісування спинки або тиск на основу хвоста може спричинити характерну реакцію погризання або ритмічні рухи голови та тіла (тест визначення рефлексорної реакції на подряпини). На ранніх стадіях зазвичай спостерігається пригнічення, а згодом може спостерігатися значна втрата маси тіла або схуднення. Шерсть стає сухою і ламкою. Споживання води та сечовипускання також можуть змінитися, деякі вівці часто п’ють незначну кількість води. Більшість тварин гине через декілька тижнів або місяців після появи клінічних ознак.

Окремі кози мають неврологічні та поведінкові ознаки, подібні до таких у овець. Однак свербіж, реєструється не так часто як в овець; якщо він виникає, то зазвичай менш інтенсивний і часто локалізується на хвості або холці. Кози, в яких проявляються ознаки свербіжу можуть кусати уражені ділянки тіла, але не труться об огорожі або інші предмети, і тест рефлексорної реакції на подряпини часто негативний. Повідомляється, про те що таких кіз часто тяжко доїти. Є також повідомлення про випадки, коли у тварин спостерігались лише неспецифічні ознаки (наприклад, млявість, втрата маси тіла та передчасне припинення лактації). Як і у овець, хвороба прогресує і є смертельною, а смерть зазвичай настає через декілька місяців (Corbi re et al., 2013; Curcio et al., 2016).

Перебіг атипового скрепі. Порушення координації та атаксія є найпомітнішими клінічними ознаками у овець з атиповою/Nor98 скрепі. Свербіж виявляється мінімальним або нечастим, хоча його спостерігали у деяких тварин. В окремих випадках повідомлялося про відсутність координації тіла у просторі, занепокоєння, тремтіння, аномальні реакції на загрозу або пригнічений психічний стан. В інших випадках про такі ознаки не повідомлялося. Деякі випадки атипової форми скрепі були виявлені під час рутинного спостереження у начебто здорових стад або стад під час забою (Acutis et al., 2012; Konold et al., 2016). Відмінності класичної й атипової форми скрепі наведені в таблиці 1.

За класичної або атипової форми скрепі відсутні характерні грубі ушкодження, хоча можуть реєструватись неспецифічні зміни, такі як виснаження, а також ураження шкіри або шерсті внаслідок свербіжу.

Гістопатологічні ураження за скрепі зазвичай (хоча і не завжди) двобічно-симетричні. Характерними ураженнями за класичного скрепі є незапальні губчасті зміни з вакуолізацією нейронів у ЦНС. Астроцитоз може спостерігатися більшою чи меншою мірою, а у деяких тварин можуть виникати амілоїдні бляшки. Ураження зазвичай присутні в стовбурі мозку тварин за класичної форми скрепі, хоча вони не обмежуються цією локалізацією. Навпаки, тварини за атипової/Nor98 форми скрепі, як правило, мають мінімальні або зовсім не губчасті ураження стовбура мозку, хоча деякі тварини можуть мати ураження більш ростральних відділів ЦНС, таких як кора мозочка, кора головного мозку та базальні ганглії (Le Dur et al., 2005; Benestad et al., 2008; Colussi et al., 2008).

Діагностика. Як класичну, так і атипову форму скрепі можна діагностувати після смерті шляхом виявлення пріонів у ЦНС. Пріони зазвичай можна знайти в стовбурі мозку тварин з класичною формою скрепі, і діагноз в цих тварин, як правило, підтверджується шляхом взяття проби довгастого мозку. Пріони нечасто накопичуються в цій ділянці у тварин з атиповою/Nor98 формою скрепі, або можуть бути взагалі відсутні. В окремих тварин за атипової/Nor98 форми скрепі мали місце значні відкладення пріонів у корі мозочка, корі головного мозку, чорній речовині, таламусі та/або базальних ядрах; однак специфічна картина забарвлення пріонів у різних тварин різна. Відбір проб як з мозочка, так і з довгастого мозку з більшою ймовірністю дозволяє виявляти як випадки класичної, так і атипової скрепі, ніж забір мозкової речовини з інших ділянок мозку (Requena et al., 2016).

Діагноз на класичну форму скрепі можна підтвердити у живих овець шляхом виявлення пріонів у біоптатах з ніктуючої мембрани (тест третьої повіки), мигдаликів піднебіння або лімфоїдної тканини, пов'язаної зі слизовою оболонкою прямої кишки. Іноді інфекційні пріони також виявляють у поверхневих лімфатичних вузлах. Біопсію третьої повіки та слизової оболонки прямої кишки можна проводити без седації, з використанням лише місцевої анестезії та фіксації. Біопсія мигдаликів піднебіння вимагає анестезії й менш практична в польових умовах. У овець і кіз за класичного скрепі пріони іноді можна виявити в периферійних лімфоїдних тканинах до того, як вони з'являться в мозку. В тварин з атиповою скрепі нині за допомогою звичайних діагностичних тестів не можна виявити пріони поза межами ЦНС (Shimada et al., 2005; Vascellari et al., 2007; Garza et al., 2014; Rubenstein et al., 2012).

Таблиця 1

Характеристики класичного й атипового скрепі (включно із хворобою, спричиненою збудником *Nor98*) (H?rnlmann et al., 2006; Ulvund et al., 2008; Benestad et al., 2008; Wemheuer et al., 2011; Adams, 2018).

Характеристика	Класична форма скрепі	Атипова форма скрепі (включно із збудником <i>Nor98</i>)
Уражаються генотипи овець*	Найбільш сприйнятливі гаплотипи VRQ і ARQ. ARR найбільш стійкий	Nor 98 може виникати в тварин із генотипом ARR. Висока інцидентність атипової форми скрепі реєструється в тварин з генотипом AHQ й низька інцидентність у тварин з генотипом ARQ
Вік початку природного захворювання	У овець від 2 до 5 років, середній вік – 3,5 роки	Середній вік – 6,5 років
Тривалість захворювання	Клінічний перебіг триває від 2 тижнів до 6 місяців (до загибелі), іноді довше	Клінічний перебіг триває від 6 тижнів до 8 місяців
Симптоматика	Зміна поведінки, тремор, свербіж і порушення роботи опорно-рухового апарату	Втрата маси тіла, зміна поведінки (нервовість, збудження), нечасте дрижання, свербіж не спостерігається, порушення роботи опорно-рухового апарату (атаксія, рухи по колу)
Розподіл PrP^{Sc} в тканинах за природної інфекції та інфекційності	Інфекційний PrP^{Sc} постійно присутній в периферійній лімфоїдній тканині	PrP^{Sc} не виявляється за межами центральної нервової системи або в периферійній лімфоїдній тканині. Інфекційність виявлена в лімфоїдній тканині, нервах і м'язах із застосуванням біопроби на трансгенних мишах.
Характер і розподіл уражень в центральній нервовій системі	Ураження в сірій речовині включають вакуолізацію, втрату нейронів й нечасто астроцитоз. Ураження переважають в стовбурі мозку й виявляються в довгастому мозку. Розподіл уражень в інших ділянках мозку варіює в широких межах.	Вакуолізація сірої речовини переважає в молекулярному шарі кори мозочку, а також зустрічається в нижчих базальних гангліях і корі головного мозку. Ураження стовбура мозку незначні, а уражень довгастого мозку не спостерігають.
Походження й розподіл PrP^{Sc} в центральній нервовій системі	PrP^{Sc} виявляють інтра- і перинейронально, й асоційовані з гліозом і в інших місцях. Відкладання PrP^{Sc} постійно присутні в хвостовій частині стовбура мозку, здебільшого в довгастому мозку і дорсальних моторних ядрах блукаючого нерва. Ступінь відкладання PrP^{Sc} залежить від прогресування захворювання і кінцево виявляється у всій ЦНС.	PrP^{Sc} відсутній в нейронах. PrP^{Sc} присутній здебільшого в корі мозочка (особливо в молекулярному шарі), корі головного мозку й базальних гангліях, в трійчастому нерві і в білій речовині всього мозку. Дорсальне рухове ядро блукаючого нерва не містить PrP^{Sc} .
Можливість зараження трансгенних мишей	Так	Так

* Належить до варіацій амінокислотних замін у кодонах 136, 154 і 171 гена *PRNP* овець і гаплотипів, які пов'язані з генетичною стійкістю до класичного скрепі.

Імуноблотинг (вестерн-блот) та імуногістохімія є найбільш специфічними методами для виявлення пріонів (Gonzalez et al., 2002). Імуноблотинг також дозволяє відрізнити пріони атипової/*Nor98* форми скрепі від класичної. У деяких країнах доступні різні швидкі тести для підтвердження класичної форми скрепі, які ґрунтуються на імуоферментному аналізі, автоматизованих імуоблотингах або інших методах. Швидкі тести дозволяють перевіряти значну

кількість зразків і часто використовуються під час нагляду та тестування тварин для забою. Деякі експрес-тести також можуть виявити атипovu форму скрепі; однак їх чутливість різна. В аутолізованому мозку скрепі іноді можна підтвердити шляхом електронної мікроскопії. У позитивних випадках виявляють характерні пріонні фібрили, які називаються фібрилами, що пов'язані зі скрепі; однак цей тест має низьку чутливість і більше не використовується. Гістологічне дослідження мозку може бути корисним у підтвердженні діагнозу (хоча воно, як правило, не використовується як єдиний підтверджувальний тест), але деякі тварини на ранніх стадіях інфекції мають незначні губчасті зміни або зовсім не мають останніх. Комбінація тестів може бути використана для сертифікації стад як негативних зі скрепі (Lezmi, Baron and Bencsik, 2010; Terry et al., 2009).

Високочутливі аналізи, включно із методом ампліфікації неправильно згорнутого білку – *PMCA* (*protein misfolding cyclic amplification*) та метод індукованої вібрацією конверсії (*real time quaking-induced conversion; RT-QuIC*) можуть виявити інфікованих тварин раніше, ніж імуноблотинг або імуногістохімія (Saborio et al., 2001; Taema et al., 2012; Thorne et al., 2012; Green and Zanusso, 2018).

Молекулярні методи виявляють мінімальні кількості пріонів за їх здатністю перетворювати *PrP^C* (звичайний клітинний білок) у інфекційний пріон *in vitro*. Нині вони переважно використовуються в наукових дослідженнях, але можуть застосовуватись для рутинної діагностики скрепі у овець і кіз (Espenes et al., 2006).

Скрепі також можна підтвердити шляхом зараження мишей (біологічна проба); однак інкубаційний період у декілька місяців робить цю методику непрактичною для рутинної діагностики.

Серологія не використовується, оскільки антитіла до пріонів в організмі тварин не виробляються.

Скрепі потрібно диференціювати від губчастоподібної енцефалопатії великої рогатої худоби, пріон якого може інфікувати овець в лабораторних умовах, його не часто виявляли у природно інфікованих кіз. За допомогою звичайних пріонних тестів це завдання виконати неможливо. Губчастоподібну енцефалопатію великої рогатої худоби тяжче диференціювати від деяких рідкісних класичних пріонів скрепі, таких як *CH1641*. Обмежена кількість аналізів, таких як *PMCA*, використання певних спеціальних типів імуноблотів, картування епітопів, можуть допомогти диференціювати ці два агенти.

Скрепі також необхідно диференціювати від вісни, лістеріозу (нервова форма), сказу, хвороби Ауескі, отруєнь фосфорорганічними речовинами, карбонатними, ртутьорганічними сполуками, фосфідом цинку, миш'яком, повареною сіллю, а за наявності симптомів свербежу – від трихофітії, стрептотрихозу, демадекозу, корости. Диференційна діагностика скрепі й вісни не становить труднощів. Незважаючи на наявність багатьох подібних для обох хвороб клініко-епізоотологічних даних, гістологічно в разі скрепі в головному мозку виявляють альтеративні зміни, в тому числі вакуолізацію нейронів, в той час як для вісни характерні запальні зміни, у вигляді негнійного демієлінізуючого менінгоенцефаліта. Для нервової форми лістеріозу характерні: короткий інкубаційний період, хворіють вівці всіх вікових груп, але ягнята в більш тяжкій формі, реєструють гострий перебіг, гарячку, швидке розповсюдження хвороби в господарстві, виділяють збудників захворювання – лістерій. Гістологічними дослідженнями (іноді навіть візуально) в головному мозку виявляють зміни, характерні для гнійного запалення. В разі сказу виявляють дисемінований негнійний енцефаломієліт, а також тільця Бабеша-Негрі в цитоплазмі нервових клітин. Гострий негнійний менінгоенцефаліт характерний для хвороби Ауескі. Ця хвороба має короткий інкубаційний період, гострий перебіг зі свербежем у місцях проникнення вірусу й швидку загибель. Хворіють тварини усіх вікових груп. Для отруєнь тварин вищезгаданими речовинами характерні симптоми ураження центральної нервової системи: збудження, яке змінюється пригніченням, клонічні й тонічні судоми, дрижання м'язів, ослаблення рефлексів, звукування або розширення зіниць, атаксія, парез і параліч кінцівок. В цьому разі здебільшого одночасно спостерігають симптоми ураження органів травлення (утруднене ковтання, діарея, нечасто запор і тимпанія), ослаблення серцевої діяльності; за деяких отруєнь – часте сечовиділення. Перебіг отруєнь гострий або підгострий, й вони супроводжуються ураженням центральної нервової системи, хворіють тварини усіх вікових груп, захворювання обмежене в часі, часто виявляють значну кількість тварин у короткий відрізок часу. Гістологічно в головному мозку (часто і в спинному) виявляють розлади гемодинаміки (підвищене кровонаповнення судин, серозно-фібринозний набряк їх стінок, периваскулярні набряки, набряк мозкової речовини), дистрофію нейронів (за деяких отруєнь їх вакуолізацію), загибель нервових клітин з їх розпадом і утворенням клітин-тіней, демієлінізацію мозкової речовини, вогнищеві некрози. В разі трихофітії, стрептотрихозу, демадекозу, корости зміни обмежуються ураженням шкіри, крім того, виділяють відповідних збудників (Rubenstein et al., 2012).

Профілактика і заходи боротьби. Збудник класичного скрепі здебільшого заноситься до благополучних господарств з тваринами-носіями, хоча є й інші шляхи, такі як контакт з зараженим кормом (наприклад, сіном). Ризик занесення скрепі можна знизити, якщо стадо не поповнювати

новими тваринами або мінімізувати закупки поголів'я іззовні. Якщо ж все-таки необхідно додати тварин для заміни, вони повинні бути зі стад, негативних за результатами тестування на це захворювання для уникнення будь-якої можливості зараження овець. Молоко та молозиво від потенційно інфікованих овець або кіз не згодують здоровим тваринам. Підбір генетично стійких овець з метою заміни маток і племінних баранів також може бути корисним для зниження ризику зараження отари. Програми сертифікації можуть допомогти виявити отари, абсолютно вільні від скрепі.

У стадах овець, де є заражені тварини, заходи контролю можуть включати видалення тварин з позитивним тестом на живих тваринах з груп підвищеного ризику зараження і/або генетичною сприйнятливостю до скрепі. Ягнята, заражаються переважно від своїх матерів, тому видалення потомства інфікованих овець допомагає в контролі цього захворювання. Крім того, в деяких країнах вибраковують членів інфікованих когорт тварин, які народились разом з ними протягом першого року життя.

Зниження впливу високих концентрацій пріонів (наприклад, через плаценту) може зменшити інтенсивність передачі збудника в стаді. Під час розведення овець обов'язково використовують баранів із генетичною стійкістю до цього захворювання. У стадах кіз, де генетична стійкість до скрепі вивчена не до кінця, боротися з хворобою складніше. На неблагополучних фермах, особливо в стадах кіз, іноді застосовується повна депопуляція з наступним очищенням і дезінфекцією; однак ліквідація захворювання є проблемною, адже можливі рецидиви хвороби.

Є дослідження, які показують, що можна сформувати стадо овець, вільне від скрепі, використовуючи тварин із інфікованого стада шляхом пересадки ембріонів.

Компоненти офіційних програм з контролю/викорінення скрепі часто включають нагляд (наприклад, під час забою, на фермах і в діагностичних зразках, відправлених до лабораторії), сертифікацію отар/стад, карантин або депопуляцію інфікованих стад, відслідковування інфікованих тварин і підвищення генетичної стійкості овець. Декілька країн досягли оздоровлення від класичного скрепі використовуючи жорсткий контроль імпорту, хоча популяції овець, які утримуються в цих країнах генетично сприйнятливі.

У США, наприклад, головні принципи програми з викорінення скрепі (*National Scrapie Eradication Program*) ґрунтуються на селективному розведенні овець зі стійкими до скрепі генотипами та нагляді. Як уже зазначалось, вівці з генотипом *ARR/ARR* вважаються відносно стійкими, а вівці з генотипом *VRQ/VRQ* дуже сприйнятливі до збудника класичного скрепі. Остаточна діагностика скрепі у живих тварин може бути складною, і негативні результати передсмертних діагностичних тестів слід інтерпретувати з обережністю та підтверджувати за допомогою серійних тестів. Програма з викорінення скрепі у США була успішною в зниженні поширеності скрепі у овець і кіз у Сполучених Штатах (Cassmann and Greenlee, 2020).

Не існує методів боротьби з атиповою формою скрепі, яка реєструється спорадично й на низькому рівні, і, ймовірно, не розповсюджується легко між тваринами в польових умовах (Greenlee, 2019).

Профілактика скрепі в першу чергу передбачає охорону господарств від занесення збудника, недопущення контакту тварин неблагополучних і благополучних стад, лабораторні дослідження головного мозку у разі забою овець. Найбільш ефективними заходами профілактики є повна заборона імпорту овець і кіз із регіонів та країн, де діагностується хвороба, у вільні від скрепі території. Карантинні заходи, наприклад, щодо заборони імпорту, які були запроваджені Австралією та Новою Зеландією, зумовили ліквідацію хвороби у цих країнах. Потенційно ризиконебезпечною є торгівля продуктами овець і кіз, які можуть бути інфікованими. Забороняють використання мозку у харчових продуктах.

Пасивний та активний нагляд є основою відслідковування скрепі овець і кіз. За пасивного нагляду власники тварин і лікарі ветеринарної медицини повідомляють про виникнення типових симптомів хвороби. Для підтвердження діагнозу проводять посмертні дослідження мозку підозрілих тварин за допомогою гістологічних та імуногістохімічних методів. Активний нагляд передбачає проведення пріон-тесту після забою овець і кіз. Це слід робити у разі забою як підозрілих, ризикованих, так і клінічно здорових овець і кіз незалежно від статусу (Ac?n et al., 2013; Ac?n and Pitarch, 2016).

МЕБ затвердило спеціальну програму з профілактики й боротьби зі скрепі овець і кіз. З 2002 р. у ряді країн Європи почала діяти нова програма заходів з боротьби зі скрепі. Вона передбачає дослідження різних груп тварин (труп, вимушено забиті, клінічно здорові).

У разі встановлення діагнозу на скрепі овець господарство оголошують неблагополучним і в ньому запроваджують карантинні обмеження.

Клінічно хворих на скрепі овець і кіз (з нервово-паралітичними симптомами) і всіх тварин ураженої лінії (батьків і потомство) незалежно від фізіологічного стану ізолюють і піддають забою в господарстві. Вимушено вбитих хворих, їх батьків і потомство, трупи загиблих від скрепі тварин, абортплоди і посліди спалюють. Тварин, що знаходилися в контакті з хворими, мітять і

спостерігають за ними протягом 24 міс. Вивезення таких тварин дозволяється лише на забій. В стадах (отарах), де реєструється висока захворюваність (20% і більше) і летальність від скрепі овець і кіз, а також у нових виявлених вогнищах, раніше благополучних із цього захворювання районах, якщо уражено багато ліній тварин приймається рішення про знищення тварин, що належать цим лініям. Здорових тварин без прояву клінічних ознак вбивають на санітарній бойні м'ясокомбінату.

Гній від хворих тварин спалюють або знезаражують витримуванням в буртах протягом 2 років, в цьому разі верхні шари штабеля (бурта) обробляють 5% розчином гіпохлориту кальцію, хлораміну та іншими хлоровмісними препаратами.

Обслуговуючий персонал і фахівці ветеринарної медицини в неблагополучному зі скрепі господарстві повинні дотримуватись правил безпеки. Догляд за хворими на скрепі тваринами, їх ветеринарні обробки, забій і розтин трупів, а також прибирання приміщень здійснюють в халаті, гумових чоботах, шапочці, фартуху і рукавичках. Після роботи чоботи, рукавички, фартухи та інші речі занурюють на 24 год в 5% розчин гіпохлориту кальцію або хлораміну. Поверхня робочого стола, де проводився розтин хворих тварин, дезінфікується 5% розчином гіпохлориту кальцію і хлораміну. У разі потрапляння інфікованого матеріалу на шкіру це місце обробляють протягом 3–5 хв 3% розчином перекису водню, після чого змивають струменем води з милом і обробляють спиртом.

Карантинні обмеження з неблагополучного зі скрепі овець і кіз господарства знімають через 2 роки після останнього випадку забою або загибелі хворих на скрепі тварин і проведення заключних заходів. Продаж або виведення овець і кіз в інші господарства для міжгосподарського обміну, племінних і виробничих цілей забороняється протягом 2 років після зняття карантинних обмежень.

Висновки. За результатами проведеного аналітичного дослідження сучасних наукових літературних джерел встановлено, що захворювання овець і кіз на скрепі є широко розповсюдженим в стадах овець і кіз в усьому світі (особливо в країнах Європи та Північної Америки – торговельних партнерів України). У зв'язку з цим існує нагальна необхідність проведення активної системи епідагляду серед овець і кіз з метою виявлення випадків хвороби, що у свою чергу матиме рішуче значення для попередження занесення і розповсюдження хвороби на території України та раннього виявлення джерел збудників цього захворювання.

REFERENCES

1. Ac?n, C. and Pitarch, J. L. (2016) 'Controlling scrapie and bovine spongiform encephalopathy in goats', *The Veterinary record*, 178(7), pp. 166–167. doi: 10.1136/vr.i702.
2. Ac?n, C., Mart?n-Burriel, I., Monle?n, E., Lyahyai, J., Pitarch, J. L., Serrano, C. and Badiola, J.J. (2013) 'Prion protein gene variability in Spanish goats. Inference through susceptibility to classical scrapie strains and pathogenic distribution of peripheral PrP(sc.).' *PloS one*, 8(4), pp. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0061118.
3. Acutis, P. L., Martucci, F., D'Angelo, A., Peletto, S., Colussi, S., Maurella, C. and Lombardi, G. (2012) 'Resistance to classical scrapie in experimentally challenged goats carrying mutation K222 of the prion protein gene', *Veterinary research*, 43(1), p. 8. doi: 10.1186/1297-9716-43-8.
4. Adams, D. B. (2018) 'Evolutionary biology and the risk of scrapie disease in sheep', *Open veterinary journal*, 8(3), pp. 282–294. doi: 10.4314/ovj.v8i3.7.
5. Alarcon, P., Marco-Jimenez, F., Horigan, V., Ortiz-Pelaez, A., Rajanayagam, B., Dryden, A. and Adkin, A. (2021) 'A review of cleaning and disinfection guidelines and recommendations following an outbreak of classical scrapie', *Preventive veterinary medicine*, 193, pp. 1–9. doi: 10.1016/j.prevetmed.2021.105388.
6. Andr?oletti, O., Berthon, P., Marc, D., Sarradin, P., Grosclaude, J., van Keulen, L. and Lantier, F. (2000) 'Early accumulation of PrP(Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie', *The Journal of general virology*, 81(12), pp. 3115–3126. doi: 10.1099/0022-1317-81-12-3115.
7. Andrievskaia, O., Algire, J., Balachandran, A. and Nielsen, K. (2008) 'Prion protein in sheep urine', *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, 20(2), pp. 141–146. doi: 10.1177/104063870802000201.
8. Bannach, O., Birkmann, E., Reinartz, E., Jaeger, K. E., Langeveld, J. P., Rohwer, R. G. and Riesner, D. (2012) 'Detection of prion protein particles in blood plasma of scrapie infected sheep', *PloS one*, 7(5), pp. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0036620.
9. Beekes, M. and McBride, P. A. (2000) 'Early accumulation of pathological PrP in the enteric nervous system and gut-associated lymphoid tissue of hamsters orally infected with scrapie', *Neuroscience letters*, 278(3), pp. 181–184. doi: 10.1016/s0304-3940(99)00934-9.
10. Benestad, S. L., Arsac, J. N., Goldmann, W. and N?remark, M. (2008) 'Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology', *Veterinary research*, 39(4), p. 19. doi: 10.1051/vetres:2007056.
11. Benestad, S. L., Sarradin, P., Thu, B., Sch?nheit, J., Tranulis, M. A. and Bratberg, B. (2003) 'Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98', *The Veterinary record*, 153(7), pp. 202–208. doi: 10.1136/vr.153.7.202.
12. Brown, P., Will, R. G., Bradley, R., Asher, D. M. and Detwiler, L. (2001) 'Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns', *Emerging Infectious Diseases*, 7(1), pp. 6–16. doi: 10.3201/eid0701.010102.

13. Buschmann, A., Biacabe, A. G., Ziegler, U., Bencsik, A., Madec, J. Y., Erhardt, G. and Groschup, M. H. (2004) 'Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests', *Journal of virological methods*, 117(1), pp. 27–36. doi: 10.1016/j.jviromet.2003.11.017.
14. Cassard, H., Torres, J. M., Lacroux, C., Douet, J. Y., Benestad, S. L., Lantier, F. and Androletti, O. (2014) 'Evidence for zoonotic potential of ovine scrapie prions', *Nature communications*, 5, pp. 1 – 9. doi: 10.1038/ncomms6821.
15. Cassmann, E. D. and Greenlee, J. J. (2020) 'Pathogenesis, detection, and control of scrapie in sheep', *American journal of veterinary research*, 81(7), pp. 600–614. doi: 10.2460/ajvr.81.7.600.
16. Colussi, S., Vaccari, G., Maurella, C., Bona, C., Lorenzetti, R., Troiano, P. and Acutis, P. L. (2008) 'Histidine at codon 154 of the prion protein gene is a risk factor for Nor98 scrapie in goats', *The Journal of general virology*, 89(12), pp. 3173–3176. doi: 10.1099/vir.0.2008/004150-0.
17. Comoy, E.E., Mikol, J., Luccantoni-Freire, S., Correia, E., Lescoutra-Etcheagaray, N., Durand, V. and Deslys, J.P. (2015) 'Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period', *Scientific reports*, 5, pp. 1–11. doi: 10.1038/srep11573.
18. Corbi?re, F., Perrin-Chauvineau, C., Lacroux, C., Costes, P., Thomas, M., Br?maud, I. and Androletti, O. (2013) 'PrP-associated resistance to scrapie in five highly infected goat herds', *The Journal of general virology*, 94(1), pp. 241–245. doi: 10.1099/vir.0.047225-0.
19. Curcio, L., Sebastiani, C., Di Lorenzo, P., Lasagna, E. and Biagetti, M. (2016) 'Review: A review on classical and atypical scrapie in caprine: Prion protein gene polymorphisms and their role in the disease', *Animal*, 10(10), pp. 1585–1593. doi: 10.1017/S1751731116000653.
20. Dassanayake, R. P., Schneider, D. A., Truscott, T. C., Young, A. J., Zhuang, D. and O'Rourke, K. I. (2011) 'Classical scrapie prions in ovine blood are associated with B lymphocytes and platelet-rich plasma', *BMC veterinary research*, 7, pp. 1–11. doi: 10.1186/1746-6148-7-75.
21. Detwiler, L. A. and Baylis, M. (2003) 'The epidemiology of scrapie', *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 22(1), pp. 121–143. doi: 10.20506/rst.22.1.1386.
22. Donaldson, D. S., Kobayashi, A., Ohno, H., Yagita, H., Williams, I. R. and Mabbott, N. A. (2012) 'M cell-depletion blocks oral prion disease pathogenesis', *Mucosal immunology*, 5(2), pp. 216–225. doi: 10.1038/mi.2011.68.
23. Epstein, V., Pointing S., and Halfacre, S. (2005) 'Atypical scrapie in the Falkland Islands', *The Veterinary record*, 157(21), pp. 667–668. doi: 10.1136/vr.157.21.667-c.
24. Ersdal, C., Ulvund, M. J., Benestad, S. L. and Tranulis, M. A. (2003) 'Accumulation of pathogenic prion protein (PrPSc) in nervous and lymphoid tissues of sheep with subclinical scrapie', *Veterinary pathology*, 40(2), pp. 164–174. doi: 10.1354/vp.40-2-164.
25. Ersdal, C., Ulvund, M. J., Espenes, A., Benestad, S. L., Sarradin, P. and Landsverk, T. (2005) 'Mapping PrPSc propagation in experimental and natural scrapie in sheep with different PrP genotypes', *Veterinary pathology*, 42(3), pp. 258–274. doi: 10.1354/vp.42-3-258.
26. Espenes, A., Press, C. M., Landsverk, T., Tranulis, M. A., Aleksandersen, M., Gunnes, G. and Ulvund, M. J. (2006) 'Detection of PrP(Sc) in rectal biopsy and necropsy samples from sheep with experimental scrapie', *Journal of comparative pathology*, 134(2–3), pp. 115–125. doi: 10.1016/j.jcpa.2005.08.001.
27. Fediaevsky, A., Calavas, D., Gasqui, P., Moazami-Goudarzi, K., Laurent, P., Arsac, J. N., Ducrot, C. and Moreno, C. (2010) 'Quantitative estimation of genetic risk for atypical scrapie in French sheep and potential consequences of the current breeding programme for resistance to scrapie on the risk of atypical scrapie', *Genetics, selection, evolution (GSE)*, 42(1), p. 1–7. doi: 10.1186/1297-9686-42-14.
28. Fediaevsky, A., Tongue, S. C., N?remark, M., Calavas, D., Ru, G. and Hopp, P. (2008) 'A descriptive study of the prevalence of atypical and classical scrapie in sheep in 20 European countries', *BMC veterinary research*, 4(19), pp. 1–24. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-4-19>.
29. Foster, J. D., Goldmann, W. and Hunter, N. (2013) 'Evidence in sheep for pre-natal transmission of scrapie to lambs from infected mothers', *PloS one*, 8(11), pp. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0079433.
30. Fragkiadaki, E. G., Vaccari, G., Ekateriniadou, L. V., Agrimi, U., Giadinis, N. D., Chiappini, B. and Nonno, R. (2011) 'PRNP genetic variability and molecular typing of natural goat scrapie isolates in a high number of infected flocks', *Veterinary research*, 42(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/1297-9716-42-104.
31. Garza, M. C., Monz?n, M., Mar?n, B., Badiola, J. J. and Monle?n, E. (2014) 'Distribution of peripheral PrP(Sc) in sheep with naturally acquired scrapie', *PloS one*, 9(5), pp. 1–5. doi: 10.1371/journal.pone.0097768.
32. Georgsson, G., Adolfsdottir, J. A., Palsdottir, A., Jorundsson, E., Sigurdarson, S. and Thorgerisdottir, S. (2008) 'High incidence of subclinical infection of lymphoid tissues in scrapie-affected sheep flocks', *Archives of virology*, 153(4), pp. 637–644. doi: 10.1007/s00705-008-0035-8.
33. Gonz?lez, L., Martin, S., Begara-McGorum, I., Hunter, N., Houston, F., Simmons, M. and Jeffrey, M. (2002) 'Effects of agent strain and host genotype on PrP accumulation in the brain of sheep naturally and experimentally affected with scrapie', *Journal of comparative pathology*, 126(1), pp. 17–29. doi: 10.1053/jcpa.2001.0516.
34. Gonz?lez, L., Sis?, S., Monle?n, E., Casalona, C., van Keulen, L. J., Balkema-Buschmann, A. and Ac?n, C. (2010) 'Variability in disease phenotypes within a single PRNP genotype suggests the existence of multiple natural sheep scrapie strains within Europe', *The Journal of general virology*, 91(10), pp. 2630–2641. doi: 10.1099/vir.0.022574-0.
35. Gordon, W. S. (1946) 'Advances in veterinary research', *Veterinary Record*, 1946; 58(47), pp. 516–520.
36. G?tte, D. R., Benestad, S. L., Laude, H., Zurbriggen, A., Oevermann, A. and Seuberlich, T. (2011) 'Atypical scrapie isolates involve a uniform prion species with a complex molecular signature', *PloS one*, 6(11), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0027510.
37. Gough, K. C. and Maddison, B. C. (2010) 'Prion transmission: prion excretion and occurrence in the environment', *Prion*, 4(4), pp. 275–282. doi: 10.4161/pri.4.4.13678.

38. Gough, K. C., Baker, C. A., Rees, H. C., Terry, L. A., Spiropoulos, J., Thorne, L. and Maddison, B. C. (2012) 'The oral secretion of infectious scrapie prions occurs in preclinical sheep with a range of PRNP genotypes', *Journal of virology*, 86(1), pp. 566–571. doi: 10.1128/JVI.05579-11.
39. Green, A. and Zanusso, G. (2018) 'Prion protein amplification techniques', *Handbook of clinical neurology*, 153, pp. 357–370. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00019-2.
40. Greenlee J. J. (2019) 'Review : Update on Classical and Atypical Scrapie in Sheep and Goats', *Veterinary pathology*, 56(1), pp. 6–16. doi: 10.1177/0300985818794247.
41. Greenlee, J. J., Kunkle, R. A., Richt, J. A., Nicholson, E. M. and Hamir, A. N. (2014) 'Lack of prion accumulation in lymphoid tissues of PRNP ARQ/ARR sheep intracranially inoculated with the agent of scrapie', *PloS one*, 9(9), pp. 1–6. doi: 10.1371/journal.pone.0108029.
42. Greenwood P. (2002). 'Federal disease control—scrapie', *The Canadian veterinary journal La revue veterinaire canadienne*, 43(8), pp. 625–629.
43. Gr?goire, S., Bergot, A. S., F?raudet, C., Carnaud, C., Aucouturier, P. and Rosset, M. B. (2005) 'The murine B cell repertoire is severely selected against endogenous cellular prion protein', *Journal of immunology (Baltimore, 1950)*, 175(10), pp. 6443–6449. doi: 10.4049/jimmunol.175.10.6443.
44. Hadlow, W. J., Kennedy, R. C. and Race, R. E. (1982) 'Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus', *The Journal of infectious diseases*, 146(5), pp. 657–664. doi: 10.1093/infdis/146.5.657.
45. Halliez, S., Jaumain, E., Huor, A., Douet, J. Y., Lugan, S., Cassard, H. and Vilette, D. (2014) 'White blood cell-based detection of asymptomatic scrapie infection by ex vivo assays', *PloS one*, 9(8), pp. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0104287.
46. H?usermann, C., Schwermer, H., Oevermann, A., Nentwig, A., Zurbriggen, A., Heim, D. and Seuberlich, T. (2010) 'Surveillance and simulation of bovine spongiform encephalopathy and scrapie in small ruminants in Switzerland', *BMC veterinary research*, 6, pp. 1–13. doi: 10.1186/1746-6148-6-20.
47. Hautaniemi, M., Tapiovaara, H., Korpenfelt, S.L. and Sihvonen, L. (2012) 'Genotyping and surveillance for scrapie in Finnish sheep', *BMC veterinary research*, 8, pp. 1–7. doi: 10.1186/1746-6148-8-122.
48. H?rnlmann, B., Riesner, D. and Kretschmar, H. (2006) 'Prions in Humans and Animals Berlin: De Gruyter. Hull, D.L. 1980. Individuality and selection', *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 11, pp. 311–332.
49. Houston, F., McCutcheon, S., Goldmann, W., Chong, A., Foster, J., Sis?, S. and Hunter, N. (2008) 'Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep', *Blood*, 112(12), pp. 4739–4745. doi: 10.1182/blood-2008-04-152520.
50. Jacobs, J. G., Sauer, M., van Keulen, L. J., Tang, Y., Bossers, A. and Langeveld, J. P. (2011) 'Differentiation of ruminant transmissible spongiform encephalopathy isolate types, including bovine spongiform encephalopathy and CH1641 scrapie', *The Journal of general virology*, 92(1), pp. 222–232. doi: 10.1099/vir.0.026153-0.
51. Jeffrey, M., Gonz?lez, L., Espenes, A., Press, C. M., Martin, S., Chaplin, M. and McGovern, G. (2006) 'Transportation of prion protein across the intestinal mucosa of scrapie-susceptible and scrapie-resistant sheep' *The Journal of pathology*, 209(1), pp. 4–14. doi: 10.1002/path.1962.
52. Kanata, E., Humphreys-Panagiotidis, C., Giadinis, N.D., Papaioannou, N., Arsenakis, M. and Sklaviadis, T. (2014) 'Perspectives of a scrapie resistance breeding scheme targeting Q211, S146 and K222 caprine PRNP alleles in Greek goats', *Veterinary research*, 45(1) p. 43. doi: 10.1186/1297-9716-45-43.
53. Kittelberger, R., Chaplin, M.J., Simmons, M. M., Ramirez-Villaescusa, A., McIntyre, L., MacDiarmid, S. C. and O'Keefe, J. S. (2010) 'Atypical scrapie/Nor98 in a sheep from New Zealand', *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.*, 22(6), pp. 863–875. doi: 10.1177/104063871002200604.
54. Klein, M. A., Kaeser, P. S., Schwarz, P., Weyd, H., Xenarios, I., Zinkernagel, R. M. and Aguzzi, A. (2001) 'Complement facilitates early prion pathogenesis', *Nature medicine*, 7(4), pp. 488–492. doi: 10.1038/86567.
55. Konold, T., Hawkins, S. A., Thurston, L. C., Maddison, B. C., Gough, K. C., Duarte, A. and Simmons, H. A. (2015) 'Objects in Contact with Classical Scrapie Sheep Act as a Reservoir for Scrapie Transmission', *Frontiers in veterinary science*, 2, p. 32. doi: 10.3389/fvets.2015.00032
56. Konold, T., Moore, S. J., Bellworthy, S. J., Terry, L. A., Thorne, L., Ramsay, A. and Simmons, H. A. (2013) 'Evidence of effective scrapie transmission via colostrum and milk in sheep', *BMC veterinary research*, 9, p. 99. doi: 10.1186/1746-6148-9-99.
57. Konold, T., Thorne, L., Simmons, H. A., Hawkins, S. A., Simmons, M. M. and Gonz?lez, L. (2016) 'Evidence of scrapie transmission to sheep via goat milk', *BMC veterinary research*, 12, p. 208. doi:10.1186/s12917-016-0807-4.
58. Lacroux, C., Simon, S., Benestad, S. L., Maillet, S., Mathey, J., Lugan, S. and Andr?oletti, O. (2008) 'Prions in milk from ewes incubating natural scrapie', *PLoS pathogens*, 4(12), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.ppat.1000238.
59. Le Dur, A., B?ringue, V., Andr?oletti, O., Reine, F., La?, T. L., Baron, T. and Laude, H. (2005) 'A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(44), pp. 16031–16036. doi: 10.1073/pnas.0502296102.
60. Lezmi, S., Baron, T. G. and Bencsik, A. A. (2010) 'Is the presence of abnormal prion protein in the renal glomeruli of feline species presenting with FSE authentic', *BMC veterinary research*, 6, p. 41. doi: 10.1186/1746-6148-6-41.
61. Loiacono, C.M., Thomsen, B.V., Hall, S.M., Kiupel, M., Sutton, D., O'Rourke, K. and Keane, D. (2009). 'Nor98 scrapie identified in the United States', *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, 21(4), pp. 454–463. doi: 10.1177/104063870902100406.
62. Mabbott, N. A. and Bruce, M. E. (2002) 'Follicular dendritic cells as targets for intervention in transmissible spongiform encephalopathies', *Seminars in immunology*, 14(4), pp. 285–293. doi: 10.1016/s1044-5323(02)00061-1.

63. Mabbott, N. A., Bruce, M. E., Botto, M., Walport, M. J. and Pepys, M. B. (2001) 'Temporary depletion of complement component C3 or genetic deficiency of C1q significantly delays onset of scrapie', *Nature medicine*, 7(4), pp. 485–487. doi: [10.1038/86562](https://doi.org/10.1038/86562).
64. Maestrale, C., Cancedda, M. G., Pintus, D., Masia, M., Nonno, R., Ru, G. and Ligios, C. (2015) 'Genetic and Pathological Follow-Up Study of Goats Experimentally and Naturally Exposed to a Sheep Scrapie Isolate', *Journal of virology*, 89(19), pp. 10044–10052. doi: [10.1128/JVI.01262-15](https://doi.org/10.1128/JVI.01262-15).
65. McCulloch, L., Brown, K. L., Bradford, B. M., Hopkins, J., Bailey, M., Rajewsky, K., Manson, J. C. and Mabbott, N. A. (2011) 'Follicular dendritic cell-specific prion protein (PrP) expression alone is sufficient to sustain prion infection in the spleen', *PLoS pathogens*, 7(12), pp. 1–20. doi: [10.1371/journal.ppat.1002402](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002402).
66. Mitchell, G. B., O'Rourke, K. I., Harrington, N. P., Soutyrine, A., Simmons, M. M., Dudas, S. and Balachandran, A. (2010) 'Identification of atypical scrapie in Canadian sheep', *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, 22(3), pp. 408–411. doi: [10.1177/104063871002200310](https://doi.org/10.1177/104063871002200310).
67. Mohan, J., Brown, K. L., Farquhar, C. F., Bruce, M. E. and Mabbott, N. A. (2004) 'Scrapie transmission following exposure through the skin is dependent on follicular dendritic cells in lymphoid tissues', *Journal of dermatological science*, 35(2), pp. 101–111. doi: [10.1016/j.jdermsci.2004.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2004.05.005).
68. Moore, S. J., Smith, J. D., Greenlee, M. H., Nicholson, E. M., Richt, J. A. and Greenlee, J. J. (2016) 'Comparison of Two US Sheep Scrapie Isolates Supports Identification as Separate Strains', *Veterinary pathology*, 53(6), pp. 1187–1196. doi: [10.1177/0300985816629712](https://doi.org/10.1177/0300985816629712).
69. Onnasch, H., Gunn, H. M., Bradshaw, B. J., Benestad, S. L. and Bassett, H. F. (2004) 'Two Irish cases of scrapie resembling Nor98', *The Veterinary record*, 155(20), pp. 636–637. doi: [10.1136/vr.155.20.636](https://doi.org/10.1136/vr.155.20.636).
70. Orge, L., Oliveira, A., Machado, C., Lima, C., Ochoa, C., Silva, J. and Simas, J. P. (2010) 'Putative emergence of classical scrapie in a background of enzootic atypical scrapie', *The Journal of general virology*, 91(6), pp. 1646–1650. doi: [10.1099/vir.0.018879-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.018879-0).
71. Pattison, I. H., Hoare, M. N., Jebbett, J. N. and Watson, W. A. (1972) 'Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep', *The Veterinary record*, 90(17), pp. 465–468. doi: [10.1136/vr.90.17.465](https://doi.org/10.1136/vr.90.17.465).
72. Prinz, M., Huber, G., Macpherson, A. J., Heppner, F. L., Glatzel, M., Eugster, H. P., Wagner, N. and Aguzzi, A. (2003) 'Oral prion infection requires normal numbers of Peyer's patches but not of enteric lymphocytes', *The American journal of pathology*, 162(4), pp. 1103–1111. doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)63907-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63907-7).
73. Requena, J. R., Kristensson, K., Korth, C., Zurzolo, C., Simmons, M., Aguilar-Calvo, P. and Zerr, I. (2016) 'The Priority position paper: Protecting Europe's food chain from prions', *Prion*, 10(3), pp. 165–181. doi: [10.1080/19336896.2016.1175801](https://doi.org/10.1080/19336896.2016.1175801).
74. Rubenstein, R., Bulgin, M. S., Chang, B., Sorensen-Melson, S., Petersen, R. B. and LaFauci, G. (2012) 'PrP(Sc) detection and infectivity in semen from scrapie-infected sheep', *The Journal of general virology*, 93(6), pp. 1375–1383. doi: [10.1099/vir.0.038802-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.038802-0).
75. Rubenstein, R., Chang, B., Gray, P., Pillich, M., Bulgin, M. S., Sorensen-Melson, S. and Miller, M. W. (2011) 'Prion disease detection, PMCA kinetics, and IgG in urine from sheep naturally/experimentally infected with scrapie and deer with preclinical/clinical chronic wasting disease', *Journal of virology*, 85(17), pp. 9031–9038. doi: [10.1128/JVI.05111-11](https://doi.org/10.1128/JVI.05111-11).
76. Rutala, W. A. and Weber, D. J. (2010) 'Society for Healthcare Epidemiology of America. Guideline for disinfection and sterilization of prion-contaminated medical instruments' *Infection control and hospital epidemiology*, 31(2), pp. 107–117. doi: [10.1086/650197](https://doi.org/10.1086/650197).
77. Ryder, S. J., Dexter, G. E., Heasman, L., Warner, R. and Moore, S. J. (2009) 'Accumulation and dissemination of prion protein in experimental sheep scrapie in the natural host', *BMC veterinary research*, 5, p. 9. doi: [10.1186/1746-6148-5-9](https://doi.org/10.1186/1746-6148-5-9).
78. Saborio, G. P., Permanne, B. and Soto, C. (2001) 'Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding', *Nature*, 411(6839), pp. 810–813. doi: [10.1038/35081095](https://doi.org/10.1038/35081095).
79. Salta, E., Panagiotidis, C., Teliousis, K., Petrakis, S., Eleftheriadis, E., Arapoglou, F. and Sklaviadis, T. (2009) 'Evaluation of the possible transmission of BSE and scrapie to gilthead sea bream (*Sparus aurata*)', *PLoS one*, 4(7), pp. 1–13. doi: [10.1371/journal.pone.0006175](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006175).
80. Schmerr, M. J., Jenny, A. L., Bulgin, M. S., Miller, J. M., Hamir, A. N., Cutlip, R. C. and Goodwin, K. R. (1999) 'Use of capillary electrophoresis and fluorescently labeled peptides to detect the abnormal prion protein in the blood of animals that are infected with a transmissible spongiform encephalopathy', *Journal of chromatography. A*, 853(1–2), pp. 207–214. doi: [10.1016/S0021-9673\(99\)00514-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(99)00514-2).
81. Schneider, D. A., Madsen-Bouterse, S. A., Zhuang, D., Truscott, T. C., Dassanayake, R. P. and O'Rourke, K. I. (2015) 'The placenta shed from goats with classical scrapie is infectious to goat kids and lambs', *The Journal of general virology*, 96(8), pp. 2464–2469. doi: [10.1099/vir.0.000151](https://doi.org/10.1099/vir.0.000151).
82. Seuberlich, T., Botteron, C., Benestad, S. L., Br?nsholz, H., Wyss, R., Kihm, U. and Zurbriggen, A. (2007) 'Atypical scrapie in a Swiss goat and implications for transmissible spongiform encephalopathy surveillance', *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 19(1), pp. 1–8. doi: [10.1177/104063870701900102](https://doi.org/10.1177/104063870701900102).
83. Shimada, K., Hayashi, H. K., Ookubo, Y., Iwamaru, Y., Imamura, M., Takata, M. and Yokoyama, T. (2005) 'Rapid PrP(Sc) detection in lymphoid tissue and application to scrapie surveillance of fallen stock in Japan: variable PrP(Sc) accumulation in palatal tonsil in natural scrapie', *Microbiology and immunology*, 49(8), pp. 801–804. doi: [10.1111/j.1348-0421.2005.tb03660.x](https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2005.tb03660.x).
84. Shmakov, A. N. and Ghosh, S. (2001) 'Prion proteins and the gut: une liaison dangereuse?' *Gut*, 48(4), pp. 443–447. doi: [10.1136/gut.48.4.443](https://doi.org/10.1136/gut.48.4.443).

85. Sis?, S., Jeffrey, M. and Gonz?lez, L. (2009) 'Neuroinvasion in sheep transmissible spongiform encephalopathies: the role of the haematogenous route', *Neuropathology and applied neurobiology*, 35(3), pp. 232–246. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00978.x.
86. Sis?, S., Jeffrey, M., Martin, S., Chianini, F., Dagleish, M. P. and Gonz?lez, L. (2010) 'Characterization of strains of ovine transmissible spongiform encephalopathy with a short PrPd profiling method', *Journal of comparative pathology*, 142(4), pp. 300–310. doi: 10.1016/j.jcpa.2009.12.003.
87. Smith, P. G. and Bradley, R. (2003) 'Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and its epidemiology', *British medical bulletin*, 66, pp. 185–198. doi: 10.1093/bmb/66.1.185.
88. Sofianidis, G., Psychas, V., Billinis, C., Spyrou, V., Argyroudis, S. and Vlemmas, I. (2008) 'Atypical PrPsc distribution in goats naturally affected with scrapie', *Journal of comparative pathology*, 138(2–3), pp. 90–101. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.11.006.
89. Spiropoulos, J., Hawkins, S.A., Simmons, M. M. and Bellworthy, S. J. (2014) 'Evidence of in utero transmission of classical scrapie in sheep', *Journal of virology*, 88(8), pp. 4591–4594. doi: 10.1128/JVI.03264-13.
90. Tabouret, G., Lacroux, C., Lugan, S., Costes, P., Corbi?re, F., Weisbecker, J. L., Schelcher, F. and Andr?oletti, O. (2010) 'Relevance of oral experimental challenge with classical scrapie in sheep', *The Journal of general virology*, 91(8), pp. 2139–2144. doi: 10.1099/vir.0.021311-0.
91. Taema, M. M., Maddison, B.C., Thorne, L., Bishop, K., Owen, J., Hunter, N. and Gough, K. C. (2012) 'Differentiating ovine BSE from CH1641 scrapie by serial protein misfolding cyclic amplification', *Molecular biotechnology*, 51(3), pp. 233–239. doi: 10.1007/s12033-011-9460-0.
92. Tamg?ney, G., Richt, J. A., Hamir, A. N., Greenlee, J. J., Miller, M. W., Wolfe, L. L. and Prusiner, S. B. (2012) 'Salivary prions in sheep and deer', *Prion*, 6(1), pp. 52–61. doi: 10.4161/pri.6.1.16984.
93. Terry, L. A., Howells, L., Bishop, K., Baker, C. A., Everest, S., Thorne, L., Maddison, B. C. and Gough, K. C. (2011) 'Detection of prions in the faeces of sheep naturally infected with classical scrapie', *Veterinary research*, 42(1), p. 65. doi: 10.1186/1297-9716-42-65
94. Terry, L. A., Howells, L., Hawthorn, J., Edwards, J. C., Moore, S. J., Bellworthy, S. J. and Everest, S. J. (2009) 'Detection of PrPsc in blood from sheep infected with the scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents', *Journal of virology*, 83(23), pp. 12552–12558. doi: 10.1128/JVI.00311-09.
95. Thorne, L., Holder, T., Ramsay, A., Edwards, J., Taema, M. M., Windl, O. and Terry, L. A. (2012) 'In vitro amplification of ovine prions from scrapie-infected sheep from Great Britain reveals distinct patterns of propagation', *BMC veterinary research*, 8, pp. 1–10. doi: 10.1186/1746-6148-8-223.
96. Tranulis, M. A., Osland, A., Bratberg B. and Ulvund, M. J. (1999) 'Prion protein gene polymorphisms in sheep with natural scrapie and healthy controls in Norway', *The Journal of general virology*, 80 (4), pp. 1073–1077. doi: 10.1099/0022-1317-80-4-1073.
97. Tuo, W., Zhuang, D., Knowles, D. P., Cheevers, W. P., Sy, M. S. and O'Rourke, K. I. (2001) 'Prp-c and Prp-Sc at the fetal-maternal interface', *The Journal of biological chemistry*, 276(21), pp. 18229–18234. doi: 10.1074/jbc.M008887200.
98. Ulvund, M. J. 2008 'Ovine scrapie disease: do we have to live with it?', *Small Rumin. Res*, 76, pp. 131–140.
99. Vascellari, M., Nonno, R., Mutinelli, F., Bigolaro, M., Di Bari, M.A., Melchioti, E. and Agrimi, U. (2007) 'PrPSc in salivary glands of scrapie-affected sheep', *Journal of virology*, 81(9), pp. 4872–4876. doi: 10.1128/JVI.02148-06.
100. VerCauteren, K. C., Pilon, J. L., Nash, P. B., Phillips, G. E. and Fischer, J. W. (2012) 'Prion remains infectious after passage through digestive system of American crows (*Corvus brachyrhynchos*)', *PloS one*, 7(10), pp. 1–4. doi: 10.1371/journal.pone.0045774.
101. Wadsworth, J. D., Joiner, S., Linehan, J. M., Balkema-Buschmann, A., Spiropoulos, J., Simmons, M. M. and Collinge, J. (2013) 'Atypical scrapie prions from sheep and lack of disease in transgenic mice overexpressing human prion protein', *Emerging infectious diseases*, 19(11), pp. 1731–1739. doi: 10.3201/eid1911.121341.
102. Webb, P. R., Powell, L., Denyer, M., Marsh, S., Weaver, C., Simmons, M. M. and Spencer, Y. I. (2009) 'A retrospective immunohistochemical study reveals atypical scrapie has existed in the United Kingdom since at least 1987', *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, 21(6), pp. 826–829. doi: 10.1177/104063870902100609.
103. Wemheuer, W. M., Benestad, S. L., Wrede, A., Wemheuer, W. E., Brenig, B., Bratberg, B. and Schulz-Schaeffer, W. J. (2011) 'PrPSc spreading patterns in the brain of sheep linked to different prion types', *Veterinary research*, 42(1), pp. 1–14. doi: 10.1186/1297-9716-42-32.
104. Zabel, M. D. and Avery, A. C. (2015) 'Prions--not your immunologist's pathogen', *PLoS pathogens*, 11(2), pp. e1004624. doi: 10.1371/journal.ppat.1004624.

EPIZOOTOLOGICAL FEATURES, CLINICAL SIGNS, DIAGNOSTICS AND MEASURES IN THE FIGHT AGAINST SCRAPI (the review)

L. Y. Korniienko¹, V. V. Ukhovskiy¹, O. M. Chechet¹, O. V. Lozhkina¹, M. S. Karpulenko¹, O. A. Moroz¹, O. S. Haidei¹, T. M. Tsarenko²,

1 – State Scientific and Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary Expertise, Donetska st., 30, Kyiv, 03151, Ukraine, e-mail: uhovskiy@ukr.net, **2** – Bila Tserkva National Agrarian University, Soborna st., 8/1, Bila Tserkva, 09117, Ukraine

Abstract. The paper provides an analysis of the current epizootic situation regarding the dangerous prion disease of sheep, goats and mouflons - scrapie. The veterinary aspects of health care are analyzed taking into account the zoonotic potential of this pathogen. The causative agent of the disease – the infectious prion (PrPsc), which is a member of the group of transmissible spongiform encephalopathies,

actually a group of neurodegenerative diseases caused by prions, infectious proteins that replicate by transforming a normal cellular protein into a copy of a modified prion - has been highlighted and characterized. Current information on the ways of spreading the pathogen and susceptibility to scrapie of certain breeds of sheep is presented. Particular attention in the article is devoted to the diagnosis of the disease, namely the methods of laboratory research. The clinical signs and course of classical and atypical scrapie are described in detail, and the comparative characteristics of these two forms of the course are given. The following are the main components that veterinary workers should pay attention to when taking measures to combat and prevent this disease, taking into account world experience. Based on the analytical study, the authors conclude that there is an urgent need to conduct an active surveillance system among sheep and goats in order to detect cases of the disease, which in turn will be of decisive importance for preventing the introduction and spread of the disease on the territory of Ukraine and early detection of disease outbreaks.

Keywords: scrapie, zoonosis, prion disease, epizootic situation, prionic spread factors, diagnostics, risk assessment, control measures.

DOI: 10.31073/onehealthjournal2023-I-04