

NEW KNOWLEDGE ABOUT THE ECOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF MURINE HERPESVIRUS ISOLATED IN SLOVAKIA

MISTRIKOVA J, KOZUCH O, KLEMPA B, KONTSEKOVA E, LABUDA M, MRMUSOVA M

NOVÉ POZNATKY O EKOLÓGII A EPIDEMIOLOGII MYŠIEHO HERPETICKÉHO VÍRUSU IZOLOVANÉHO NA SLOVENSKU

Abstract

Mistriková J, Kozuch O, Klempa B, Kontseková E, Labuda M, Mrmusová M:
New knowledges about ecology and epidemiology of murine Herpesvirus isolated in Slovakia
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (3):157–162

Rodents are important reservoir animals of many human microbial pathogens. Of small rodents, trapped on Slovakia territory, were several strains of murine herpes virus (MHV) isolated. Our purpose was to complete the existing knowledge about circulation of MHV in rodents and to find out, whether also other animal species including man are MHV sensitive or not.

The presence of antibodies against MHV in serum of the tested animals and men was followed by virus neutralization test (VNT) and ELISA. Pathological changes in differential white blood cell count of the trapped rodents, were also observed because it is known, that MHV induces them in laboratory mice. A total of 627 small terrestrial mammals of nine species were collected in four localities of western and eastern Slovakia during 1984–1988. Neutralizing antibodies to MHV were detected in five species of rodents in 130 cases (20.7 %). Antibodies were most frequently detected in *Apodemus flavicollis* (34.9 %). Pathological changes in differential white blood cell count of trapped rodents were detected in 37 % (34/92). Neutralizing antibodies were found also in serum of fallow deers (*Dama dama*), wild boars (*Sus scrofa*), deers (*Cervus elaphus*) and sheep but not in serum of pheasants (*Phasianus colchicus*) and mufions (*Ovis musimon*). ELISA and VNT tests were used to investigate 20 serums of employees of the Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences and Faculty of Natural Sciences of Comenius University. There were eight samples positive (40 %). The titers of antibodies were 4–32 in VNT and 1000 in ELISA.

Abstrakt

Mistiková J., Kozuch O., Klempa B., Kontseková E., Labuda M., Mrmusová M.:
Nové poznatky o ekológii a epidemiológii myšacieho herpetického vírusu izolovaného na Slovensku
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 3, s. 157–162

Hlodavce sú významnými rezervoárovými zvieratami celého radu pre človeka patogénnych mikroorganizmov. Z drobných hlodavcov odchytených na území Slovenska sa izolovalo aj niekoľko kmeňov myšieho herpetického vírusu (MHV). Naším cieľom bolo doplniť existujúce poznatky o cirkulácii MHV v hlodavcoch a zistiť, či sú na MHV vnímavé aj ďalšie živočíšne druhy vrátane človeka.

Sledovali sme výskyt protilátok voči MHV v sérach vyšetovaných zvierat a ľudí pomocou vírus-neutralizačného testu (VNT) a ELISA. Okrem toho sme sledovali patologické zmeny v krvnom obraze odchytených hlodavcov, keďže je známe, že ich MHV spôsobuje u laboratórnych myší. V práci sa vyšetrilo 627 sér hlodavcov a hmyzožravcov 9 druhov odchytených v priebehu rokov 1994–1998 na 4 lokalitách západného a východného Slovenska. Neutralizačné protilátky proti MHV sme zistili u 5 druhov hlodavcov v 130 prípadoch (20,7 %). Najčastejšie sme protilátky dokazovali pri druhu *Apodemus flavicollis* (34,9 %). Patologické zmeny v krvnom obraze odchytených hlodavcov sme zistili v 37 % (34/92) prípadov. Neutralizačné protilátky sme našli aj v sérach danielov, diviakov, jeleňov a oviec a nezistili v sérach bažantov a muflónov. Pomocou ELISA a VNT sme vyšetrili 20 sér pracovníkov Virologického ústavu SAV a Katedry mikrobiológie a virológie PríFUK. Zistili sme 8 pozitívnych prípadov (40 %), pričom titre protilátok dosahovali hodnoty 4–32 vo VNT a 1000 v ELISA.

Dôkaz protilátok aj u ľudí, ktorí nepracujú s MHV v laboratórnych podmienkach, naznačuje, že ku kontaktu človeka s víru-

Department of Microbiology and Virology, Faculty of Nature Science, Comenius University, Bratislava. bl@fmed.uniba.sk

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, and Institute of Zoology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava

Address for correspondence: J. Mistriková, RND, PhD, Dpt of Microbiology and Virology PríFUK, Dubravská cesta 9, SK-842 46 Bratislava 4, Slovakia.

Phone: +421.7.547 73 172, Fax: +421.7.547 742 84

Katedra mikrobiológie a virológie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Virologický ústav Slovenskej akadémie vied v Bratislave a Ústav zoológie Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Adresa: Doc. RNDr. J. Mistriková, CSc., Katedra mikrobiológie a virológie PríFUK, Dúbravská cesta 9, 842 46 Bratislava 4.

Evidence of antibodies against MHV in people, who do not work with MHV in laboratory conditions, indicates also other than laboratory way of human contact with virus. This finding could be epidemiologically and medically important, especially regarding the knowledge, that MHV infects human cell lines and *in vitro* transforms human B lymphocytes. (Tab. 4, Fig. 1, Ref. 22.)

Key words: murine herpes virus (MHV), small rodents, ecology, epidemiology, neutralizing antibodies, differential white blood cell count.

Pôvodcov zoonóz (chorôb šíriacich sa zo zvierat na človeka) nachádzame medzi vírusmi, baktériami aj patogénnymi *Protozoa*. Hostiteľmi a rezervoárovými zvieratami množstva z nich sú hlodavce. V našich podmienkach najvýznamnejšími zoonózami, ktorých pôvodcovia prežívajú v drobných hlodavcoch, sú lymská borelióza a tularémia bakteriálneho pôvodu a kliešťová encefalitída a hemoragická horúčka s renálnym syndrómom vírusového pôvodu. Je však pravdepodobné, že ďalšie patogény, cirkulujúce v hlodavcoch ešte nepoznáme.

Pred 20 rokmi sa z hlodavcov *A. flavicollis* (ryšavka žltohrdlá) a *Clethrionomys glareolus* (hrdziak hôrny) odchytených v okolí Bratislavy izolovalo 5 kmeňov nového herpetického vírusu (Blaškovič a spol., 1980). Vyšetrovaním sér hlodavcov odchytených na území bývalého Česko-Slovenska sa zistila prítomnosť protilátok v asi 10 % sér (Mistriková a Blaškovič, 1985). Ďalšie, podrobnejšie séroštúdie tieto nálezy potvrdili (Blaškovič a spol., 1987). Na základe analýzy genómovej štruktúry bol myši herpetický vírus zaradený do podčelade *Gammaherpesvirinae*, kam patrí aj pôvodca niektorých lymfoproliferatívnych ochorení človeka, vírus Epstein a Barrovej (EBV) (Efsthathiou a spol., 1990). Štúdium patogenetických vlastností MHV ukázalo, že po intranazálnej infekcii laboratórných myší dochádza k produktívnej infekcii pľúcnych alveolárnych, epitelových a mononukleárných buniek (Nash a spol., 1994; Mistriková a spol., 1994). Po akútnej infekcii vírus zostáva po celý život v B-lymfocytoch (Sunil-Chandra a spol., 1992b). Vírus sa môže reaktivovať v dôsledku imunopresie (Mistriková a spol., 1996 a) a ako následok reaktívácie dochádza u myší k tvorbe lymfómov (Mistriková a spol., 1996 b). Vírusová infekcia MHV je sprevádzaná zmenami v diferenciálnom krvnom obraze (DKO) v akútnej fáze infekcie (analógia s EBV), ako aj počas chronickej fázy infekcie. Reaktíváciu vírusu sprevádzajú leukocytózy s vysokým percentuálnym zastúpením blastických foriem leukocytov (Mistriková a Mrmusová, 1998).

Keďže MHV *in vitro* infikuje bunkové línie rôznych živočíšnych druhov (Svobodová a spol., 1982), zaujímala nás možnosť prenesenia vírusu z rezervoárových zvierat na iné živočíšne druhy žijúce v spoločnom biotope. Do okruhu buniek vnímavých na infekciu MHV patria aj niektoré bunkové línie ľudského pôvodu, preto sme sérologicky vyšetrovali aj ľudí, ktorí pracovali s MHV v laboratórných podmienkach, alebo prichádzali dlhodobo do kontaktu s divožijúcimi hlodavcami.

Z epidemiologického hľadiska je dôležité poznať všetky články cirkulácie vírusov, najmä pokiaľ ide o novoizolované vírusové kmene, lebo len ich poznanie umožňuje úspešne zasiahnuť v prospech opatrení na ochranu obyvateľstva (Grešíková a spol., 1988).

som môže dochádzať aj mimo laboratórných podmienok. Toto zistenie by mohlo byť epidemiologicky a medicínsky významné, najmä vzhľadom k poznatku, že MHV produktívne infikuje ľudské bunkové línie a *in vitro* transformuje ľudské B-lymfocyty. (Tab. 4, obr. 1, lit. 21.)

Kľúčové slová: myši herpetický vírus (MHV), drobné hlodavce, ekológia, epidemiológia, neutralizačné protilátky, diferenciálny krvný obraz.

Materiál a metódy

Drobné hlodavce sme odchyťovali do kovových švédskych mostíkových pascí v priebehu rokov 1994—1998 na 3 lokalitách západného Slovenska (Záhorská Ves, Šaštín-Stráže, Kráľová pri Senci) a 1 lokalite na východnom Slovensku (Zborov). Krv na sérovyšetrenie a prípravu krvných náterov sme odoberali zo *sinus orbitalis*.

V práci sme použili séra bažantov (chovná stanica Rozhanovce), danielov, muflónov (lesná obora Rozhanovce), diviakov, jeleňov (oblasť Vývrat v Malých Karpatoch) a oviec (RD Jaklovce v okrese Gelnica), ktoré Oddelenie ekológie vírusov dostávalo na vyšetrenie protilátok voči vírusu kliešťovej encefalitídy.

Séra sa dlhodobo uchovávali pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pred pokusom sa inaktivovali pri teplote $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 30 minút.

Vo VNT aj ako antigén v ELISA sme používali MHV 4556, kmeň izolovaný z mozgu *A. flavicollis* (Kožuch a spol., 1993).

Protilátky sme zisťovali pomocou VNT na PS bunkách (pig kidney epithelial cells) podľa Kožucha a Mayera (1975). Ľudské séra sme okrem VNT vyšetrovali metódou ELISA (Kontsek a spol., 1992).

Krvné nátery na vyšetrenie DKO sme pripravovali a vyhodnocovali metódou používanou pri vyšetrovaní DKO laboratórných myší po experimentálnej infekcii vírusom MHV (Mistriková a Mrmusová, 1998).

Pre štatistické spracovanie výsledkov sme použili test nezávislosti s testovacím kritériom chí-kvadrát pri hladine významnosti 0,05.

Výsledky

Vyšetrili sme 627 sér hlodavcov a hmyzožravcov 9 druhov odchytených počas rokov 1994—1998 v oblasti Záhorskej nížiny (Záhorská Ves, Šaštín-Stráže), juhozápadného Slovenska (Kráľová pri Senci) a východného Slovenska (Zborov). Najčastejšie odchyťovanými druhmi boli *A. flavicollis* (44,8 %) a *C. glareolus* (42,1 %) (tab. 1).

Neutralizačné protilátky sme zistili v sérach druhov *A. flavicollis*, *A. agrarius*, *A. sylvaticus*, *C. glareolus* a *M. arvalis* v 130 prípadoch (20,7 %). Rozdiely v pozitívite jednotlivých druhov sú štatisticky preukazné. Najvyššie percento pozitívy sme zaznamenali pri druhu *A. flavicollis*, 34,9 % (98/281) (tab. 2). Na jednotlivých lokalitách varírovalo percento pozitívy v rozmedzí 18,9—27,7 %. Najvyššie bolo v oblasti juhozápadného Slovenska (Kráľová pri Senci), čo zrejme súvisí s až 91,5 % zastúpením druhu *A. flavicollis*, ktorý sa ukazuje najvýznamnejším hosťiteľom MHV v prírode (tab. 3).

Okrem protilátok sme sledovali DKO odchytených hlodavcov. Atypické alebo blastické formy leukocytov (obr. 1) sme zaznamenali v 37 % (34/92) vzoriek. Tomu zodpovedajúci pozitívny vý-

Tab. 1. The spectrum of small rodents species trapped in particular localities of Záhorská lowland, southwestern and eastern Slovakia during 1994—1998.**Tab. 1. Druhové zloženie hlodavcov odchytených na jednotlivých lokalitách Záhorskej nížiny, juhozápadného a východného Slovenska v rokoch 1994—1998.**

Species Druh	Záhorská lowland Záhorská nížina (Záhorská Ves, Šaštín-Stráže)		Southwestern Slovakia Juhozápadné Slovensko (Kráľová pri Senci)		Eastern Slovakia Východné Slovensko (Zborov)		Total Spolu
	Number Počet	%	Number Počet	%	Number Počet	%	Number Počet
Clg	257	54,4	4	4,3	3	4,9	264
Apf	160	33,9	86	91,5	35	57,4	281
Apa	0	0	0	0	23	38	23
Aps	16	3,4	2	2,1	0	0	18
Ma	32	6,8	1	1,1	0	0	33
Mum	0	0	1	1,1	0	0	1
Sa	1	0,2	0	0	0	0	1
CrI	5	1,1	0	0	0	0	5
Crs	1	0,2	0	0	0	0	1
Total Spolu	472		94		61		627

Apf – *Apodemus flavicollis*Apa – *A. agrarius*Aps – *A. sylvaticus*Clg – *Clethrionomys glareolus*CrI – *Crocidura leucodon*Crs – *Cr. suaveolens*Ma – *Microtus arvalis*Mum – *Mus musculus*Sa – *Sorex araneus*

sledkov vo VNT sme však zistili len v 6 prípadoch. Zmeny v DKO hlodavcov zrejme v prírode spôsobuje viacero faktorov, takže medzi sérologickou MHV pozitivitou a pozitívnym nálezom v DKO neexistuje korelácia, ktorá by umožňovala využitie vyšetrení DKO pri skríningu MHV infekcie.

Ďalej sme sledovali protilátky voči MHV v sérach ďalších druhov živočíchov, ktoré žijú s drobnými hlodavcami v spoločnom biotope. Neutralizačné protilátky sme našli v sérach danielov a jeleňov z oblasti Rozhanoviec na východnom Slovensku a v sérach diviakov a jeleňov z oblasti Vývratu v Malých Karpatoch. Napriek tomu, že MHV sa dokázal v oblasti Rozhanoviec u danielov, nezistili sme protilátky voči MHV v sérach bažantov a muflónov z tejto oblasti. Protilátky sme zistili aj v sérach oviec z RD Jaklovce v okrese Gelnica (tab. 4).

Najvýznamnejšie výsledky sme získali vyšetrením ľudských sér. 20 sér pracovníkov VÚ SAV a Katedry mikrobiológie a virológie PríFUK v Bratislave sme rozdelili do 2 skupín po 10, pričom prvú skupinu tvorili séra ľudí pracujúcich dlhodobo priamo s MHV alebo s hlodavcami odchytenými z prírody a druhá skupina bola kontrolná. Séra sme vyšetrovali nepriamou ELISA a VNT. Na základe výsledkov ELISA testu sme ako pozitívne označili 7 sér. Najnižší titer protilátok, ktorý sme považovali za pozitívny, bol 1000. Vo VNT reagovalo pozitívne 8 sér. Najnižšie riedenie, ktoré sme považovali za pozitívne, bolo 1:4, titre protilátok dosahovali hodnoty 4—32 (tab. 5).

Diskusia

Predpokladá sa, že každý živočíšny druh má svoje „vlastné“ herpetické vírusy, ktoré mu zvyčajne neškodí a buď nie sú pre-

Tab. 2. The total of neutralizing antibodies to MHV in serum of rodents trapped in Záhorská lowland, southwestern and eastern Slovakia during 1994—1998. The lowest titer considered as positive was 4. Tab. 2. Celkový nález neutralizačných protilátok voči MHV v sérach hlodavcov odchytených v oblastiach Záhorskej nížiny, juhozápadného a východného Slovenska v rokoch 1994—1998. Najnižší titer považovaný za pozitívny bol 4.

Species Druh	Positive/tested Pozitívne/vyšetrované	% positivity % pozitivita
Clg	17/264	6,4
Apf	98/281	34,9
Apa	5/23	21,7
Aps	5/18	27,8
Ma	5/33	15,2
Mum	0/1	0
Sa	0/1	0
CrI	0/5	0
Crs	0/1	0
Sex m	65/288	22,6
Pohlavie f	50/278	18,0
Total Spolu	130/627	20,7

Apf – *Apodemus flavicollis*Apa – *A. agrarius*Aps – *A. sylvaticus*Clg – *Clethrionomys glareolus*CrI – *Crocidura leucodon*Crs – *Cr. suaveolens*Ma – *Microtus arvalis*Mum – *Mus musculus*Sa – *Sorex araneus*

m – samec (male)

f – samica (female)

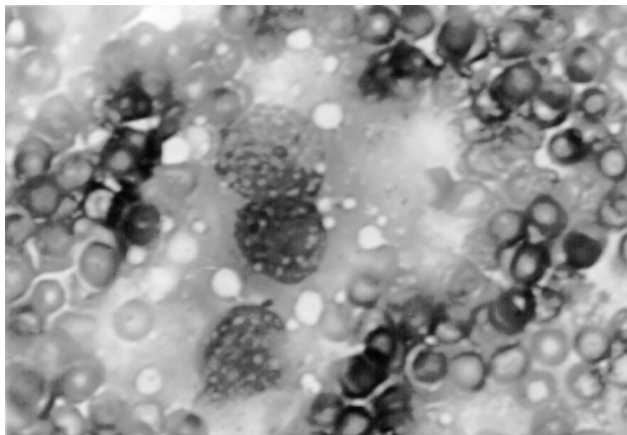


Fig. 1. Blastic forms of leukocytes observed in differential white blood cell count of wild-living small rodents.
Obr. 1. Blastické formy leukocytov pozorované v DKO divožijúcich drobných hlodavcov (zväčš. 1000-krát).

nosné na iný živočíšny druh vôbec, alebo ak sú, tento prenos môže mať smrteľné dôsledky (napr. infekcia človeka herpetickým B-vírusom opíc, alebo infekcia ošipáných vírusom Aujeszkeho choroby). Napriek tomu, že skupina herpetických vírusov patrí medzi najlepšie preštudované, mnohé zákonitosti kolovania týchto vírusov v prírode a ich potenciálny epidemiologický význam pre človeka nie je známy. Tým sa to najmä izolácie nových, donedávna nepoznaných herpetických vírusov.

Bratislavské lekárske listy publikovali v minulosti správu o izolácii nového myšieho herpetického vírusu (Svobodová a spol., 1983), ako aj upozornenie na to, že v prírode možno rátať s výskytom ďalších nepoznaných vírusových agensov, ktoré môžu predstavovať ohrozenie zdravia ľudí a zvierat (Svobodová a spol., 1987).

Naša štúdia potvrdila značnú distribúciu a perzistenciu MHV v prírode. Neutralizačné protilátky voči MHV sme našli v sérach 20,7 % hlodavcov. Percento pozitivity je v jednotlivých lokalitách v rozpätí 14,7–27,7 %. Podobné výsledky sa objavili aj v iných prácach. Mistríková a Blaškovič (1985) zistili komplementové fixačné protilátky u 1,8–12,5 % hlodavcov zo 7 lokalít Slovenska. Blaškovič a spol. vyšetrili roku 1987 935 vzoriek sér od 9 druhov odchytených v 19 lokalitách Česko-Slovenska. S tromi antigénmi MHV jednotlivo alebo spoločne reagovalo v jarnom odchyte 1,1–40 %, v jesennom odchyte 4–30 %. V práci je naznačených viacero zákonitostí, ktoré sa nám podarilo jednoznačne dokázať. Okrem kolísania hodnôt pozitivity na jednotlivých lokalitách sme zistili aj závislosť MHV pozitivity od druhu hlodavca. Rozdiely v pozitívite sér zvierat rozdelených podľa pohlavia sa z hľadiska epizootologickej významnosti nedali interpretovať.

Doteraz boli všetky kmene MHV izolované len z dvoch druhov hlodavcov, *A. flavicollis* a *C. glareolus*. Preto možno predpokladať, že práve tieto dva druhy sú hlavnými hosťiteľmi MHV v prírode (Kožuch a spol., 1993). Predpoklad sa nám potvrdil v zmysle, že tieto druhy sa skutočne najvýraznejšie zúčastňujú na celkovej počte séropozitívnych jedincov. Percentuálne hodnoty pozitivity sú však výrazne vyššie u zástupcov rodu *Apodemus*. Preto možno predpokladať, že na udržiavaní a cirkulácii vírusu

v prírode sa najvýznamnejšie podieľa rod *Apodemus* zastúpený predovšetkým druhom *A. flavicollis*.

MHV je schopný infikovať uvedené rozličné druhy drobných hlodavcov, aj fylogeneticky relatívne vzdialené. Prikladom sú druhy *C. glareolus* a *A. flavicollis* patriace do podčeladi *Microtinae* a *Murinae*. Vnímavosť zvierat na MHV v prírode teda prekračuje rámec druhovej špecifickej (Blaškovič a spol., 1987). Zaujímalo nás, či sú na MHV citlivé aj ďalšie druhy živočíchov, nielen medzi hlodavcov. Preto sme pomocou VNT vyšetrili séra ďalších druhov živočíchov, u ktorých možno predpokladať prirodzený kontakt s drobnými hlodavcami a ktorých séra sa nám podarilo získať. Uvedené výsledky naznačujú, že okruh živočíšnych druhov vnímavých na MHV je pomerne široký, aj keď zrejme neprekračuje rámec cicavcov. Nepredpokladáme však, že by sa lovná zver a pasúce sa hospodárske zvieratá, u ktorých sme našli protilátky voči MHV, výraznejšie zúčastňovali na cirkulácii vírusu v prírode. Možno ich, podobne ako v ekológii vírusu kliešťovej ence-

Tab. 3. Neutralizing antibodies to MHV in serum of rodents trapped in Slovakia during 1994–1998, by location. The lowest titer considered as positive was 4.

Tab. 3. Nález neutralizačných protilátok voči MHV v sérach hlodavcov odchytených na Slovensku v rokoch 1994–1998, podľa jednotlivých lokalít. Najnižší titer považovaný za pozitívny bol 4.

		Positive/tested Pozitívne/vyšetrené	% positivity % pozitivity	
Záhorská nížina	Clg	17/257	6,6	
Záhorská lowland	Apf	62/160	38,8	
(Záhorská Ves,	species	Aps	5/16	31,3
Šaštín-Stráže)	druh	Ma	5/32	15,6
		CrI	0/5	0
		Crs	0/1	0
		Sa	0/1	0
	Total	89/472	18,9	
	Spolu			
Southwestern Slovakia	Clg	0/4	0	
Juhozápadné Slovensko	Apf	26/86	30,2	
(Kráľová pri Senci)	species	Aps	0/2	0
	druh	Ma	0/1	0
		Mum	0/1	0
	Total	26/94	27,7	
	Spolu			
Eastern Slovakia	Clg	0/3	0	
Východné Slovensko	species	Apf	10/35	28,6
(Zborov)	druh	Apa	5/23	21,7
	Total	15/61	24,6	
	Spolu			

Apf – *Apodemus flavicollis*

Apa – *A. agrarius*

Aps – *A. sylvaticus*

Clg – *Clethrionomys glareolus*

CrI – *Crocidura leucodon*

Crs – *Cr. suaveolens*

Ma – *Microtus arvalis*

Mum – *Mus musculus*

Sa – *Sorex araneus*

Tab. 4. Neutralizing antibodies to MHV in serum of different animal species. The lowest titer considered as positive was 4.
Tab. 4. Nález neutralizačných protilátok voči MHV v sérach rôznych druhov živočíchov. Najnižší titer považovaný za pozitívny bol 4.

Animal species	Positive/tested	% positivity
Živočíšny druh	Pozitívne/vyšetrené	% pozitívnosti
pheasants* bažanty	0/18	0
fallow deers* daniele	4/22	18,2
wild boars* diviaky	7/25	28
deers* jelene	2/4	50
muflons* muflóny	0/20	0
sheep# ovce	6/40	15

* – Rozhanovce (eastern Slovakia, východné Slovensko))

+ – Vývrat v Malých Karpatoch (southwestern Slovakia, juhozápadné Slovensko)

– RD Kaceroco v okrese Gelnica (Eastern Slovakia, Východné Slovensko)

falitídy (KE), považovať len za indikátory prítomnosti vírusu v danej oblasti.

Drobné hlodavce na študovaných lokalitách sú hosťiteľmi viacerých vírusov. Na lokalite Záhorská Ves sa neutralizačné protilátky voči vírusu KE našli u 16,9 % z 884 odchytených hlodavcov (Kožuch a spol., 1995). Aj keď v percente premorenosti medzi KEV a MHV existuje podobnosť, rozdiel je v spôsobe prenosu vírusov. Prenos vírusu KE sa uskutočňuje infikovanými kliešťami.

Väčšiu podobnosť v spôsobe prenosu v porovnaní MHV nachádzame s hantavírusmi a vírusom lymfocytárnej choriomenigitídy (LCM).

Hosťiteľmi hantavírusov sú drobné hlodavce, u ktorých infekcia prebieha asymptomaticky. Dokázalo sa, že hantavírusy sa vylučujú slinami, trusom a močom (Lee a spol., 1981). Najčastejší prenos z hosťiteľa na hosťiteľa je prenos vzdušnou cestou, priamym kontaktom, alebo kontaminovanými faktormi abiotického prostredia, zrejme podobne ako MHV. Na rozdiel od MHV je však každý hantavírus primárne spojený iba s jedným hosťiteľským druhom. Protilátky voči vírusom Hantaan a Puumala sa zistili v sérach *A. flavicollis*, resp. *C. glareolus* na študovanej lokalite Záhorská Ves (Kožuch a spol., 1995). U MHV podobne ako u hantavírusov sa zistila dlhodobá perzistencia vírusu v niektorých tkanivách, najmä v pľúcach (Svobodová a spol., 1987).

Vírus LCM podobne ako MHV má veľmi podobný spôsob prenosu medzi hosťiteľmi. Do prostredia sa dostáva močom, sekretnými a trusom. Hlavným hosťiteľom vírusu je *Mus musculus*. Na Slovensku sa protilátky u odchytených drobných hlodavcov zistili v rozpätí 4–20 %. Stupeň premorenosti drobných hlodavcov s MHV a vírusom (LCM) je približne v rovnakých medziach, i keď v druhovom zložení pozitívnych jedincov sú výraznejšie rozdiely (Líbková a spol., 1980).

Rozšírenie spektra druhov, u ktorých sa zistili protilátky proti MHV u skupiny vyšších cicavcov (jelene, daniele, diviaky, ovce)

Tab. 5. Antibodies to MHV in serums of employees of the Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences and Department of Microbiology and Virology, Faculty of Natural Sciences of Comenius University. The lowest titers considered as positive were 1000 in ELISA and 4 in VNT.

Tab. 5. Nález protilátok voči MHV v sérach laboratórnych pracovníkov Virologického ústavu Slovenskej akadémie vied a Katedry mikrobiológie a virológie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. Za pozitívne sme považovali séra s titrom protilátok minimálne 1000 v ELISA a 4 vo VNT.

Method	Positive/tested	% positive
Metóda	Pozitívne/vyšetrené	% pozitívnosti
ELISA	7/20	35
VNT	8/20	40

spolu s poznatkami, že MHV *in vitro* je schopný infikovať ľudské bunkové línie (Svobodová a spol., 1982), nás priviedlo k otázke, či MHV nie je schopný infikovať aj človeka. Preto sme VNT aj ELISA-testom proti antigénu MHV vyšetrili aj 20 ľudských sér. Výsledky oboch metód jednoznačne dokázali, že MHV je schopný navodiť u ľudí tvorbu špecifických protilátok. Niektoré z osôb, ktoré sme označili ako séropozitívne, nikdy nepracovali s MHV v laboratórnych podmienkach, no pravidelne sa dostávajú do kontaktu s divožijúcimi hlodavcami odchytenými z prírody. Možno predpokladať, že k takejto forme kontaktu človeka s MHV môže dochádzať aj v prirodzených podmienkach, najmä na vidieku. Tieto zistenia môžu byť významné najmä z epidemiologického hľadiska, aj keď infekcia človeka vírusom MHV zatiaľ opísaná nebola. Z experimentálnych prác na laboratórnych zvieratách vieme, že vírus zostáva po produktívnej infekcii v pľúcnych alveolárnych, epitelových a mononukleárných bunkách, po celý život latentný v B-lymfocytoch s možnosťou jeho reaktívácie (Rajčáni a spol., 1985; Sunil-Chandra a spol., 1992a; Mistríková a spol., 1994). Túto reaktíváciu vírusu ako reprezentanta lymfotropných gamaherpesvírusov sprevádza lymfoproliferatívny proces, ktorý môže nastať v dôsledku imunosupresie. Medzi lymfoproliferácie, ktoré sa pozorovali, patrí tvorba lymfómov a leukémií. Infekciu MHV sprevádzajú výrazné zmeny počtu leukocytov a kvality DKO v korelácii s trvaním infekcie (Mistríková a spol., 1996 b; Mistríková a Mrmusová, 1998).

Dôkaz protilátok u ľudí by mohol byť významný najmä v súvislosti s poznatkami, že MHV *in vitro* produktívne infikuje ľudské bunkové línie a immortalizuje ľudské B-lymfocyty. Navyše je tu predpoklad, že ku kontaktu človeka s MHV môže dochádzať aj mimo laboratórnych podmienok.

Literatúra

Blaškovič D., Sékeyová Z., Kožuch O., Labuda M., Cupalová A., Mazák V., Vlček M., Chmela J., Hubálek Z., Jirková Z., Janáková K.: Sérologický dôkaz distribúcie myších herpetických vírusov na území Československa. 2. Laboratórna štúdia. *Biológia*, 42, 1987, s. 1073–1082.

Blaškovič D., Stančeková M., Svobodová J., Mistríková J.: Isolation of five strains of herpesviruses from two species of free living small rodents. *Acta virol.*, 24, 1980, s. 468.

Efstathiou S., Ho J.M., Styles C.J., Scott S.D., Gompels U.A.: Murine herpesvirus 68 is genetically related to the gammaherpesviruses Epstein-

- Barr virus and herpesvirus saimiri. *J. Gen. Virol.*, 71, 1990, s. 1365–1372.
- Grešíková M., Bilčíková M., Bilčík P. a spol.:** Hemoragická horúčka s renálnym syndrómom. Bratislava, Veda 1988, 126 s.
- Kontsek P., Borecký Z., Kontseková E., Kolcunová A., Novák M., Zavyalov V.P., Maiorov V.A.:** Immunodominant structures in the aminoterminal portion of human interferon 1. *Acta Virol.*, 29, 1992, s. 863–870.
- Kožuch O., Mayer V.:** Pig kidney epithelial (PS) cells: A perfect tool for study of flaviviruses and some other arboviruses. *Acta Virol.*, 19, 1975, s. 498.
- Kožuch O., Guryčová D., Lysý J., Labuda M.:** Mixed natural focus of tick-borne encephalitis, tularemia and haemorrhagic fever with renal syndrome in West Slovakia. *Acta Virol.*, 39, 1995, s. 95–98.
- Kožuch O., Labuda M., Lysý J., Weismann P., Krippel E.:** Longitudinal study of natural foci of Central European encephalitis virus in West Slovakia. *Acta Virol.*, 34, 1990, s. 537–544.
- Kožuch O., Reichel M., Leško J., Remeňová Labuda M., Lysý J., Mistríková J.:** Further isolation of murine herpesvirus from small mammals in southwestern Slovakia. *Acta Virol.*, 37, 1993, s. 101–105.
- Lee P.W., Amyx H.L., Gibbs C.J., Gajdusek D.C., Lee H.W.:** Propagation of Korean hemorrhagic fever virus in laboratory rats. *Infection Imunity*, 31, 1981, s. 334–338.
- Líbková H., Nguyen Hong Diet, Nosek J., Kožuch O., Lysý J.:** Possible interaction between tick-borne encephalitis and lymphocytic choriomeningitis viruses in natural foci of infections. S. 451–455. In: Labuda M., Calisher C.H. (Eds.): Proceedings international symposium new aspects in ecology of arboviruses. Bratislava, Institute of virology, Slovak Academy of Sciences 1980.
- Mistríková J., Blaškovič D.:** Ecology of the murine alphaherpesvirus and its isolation from the lung of rodents in cell culture. *Acta Virol.*, 38, 1985, s. 312–317.
- Mistríková J., Remeňová A., Leško J., Stančeková M.:** Replication and persistence of murine herpesvirus 72 in lymphatic system and peripheral blood mononuclear cells of BALB/c mice. *Acta Virol.*, 38, 1994, s. 151–156.
- Mistríková J., Furdíková D., Oravcová I., Rajčáni J.:** Effect of immunosuppression on BALB/c mice infected with murine herpesvirus. *Acta Virol.*, 40, 1996 a, s. 41–44.
- Mistríková J., Rajčáni J., Mrmusová M., Oravcová I.:** Chronic infection of BALB/c mice infected with murine gammaherpesvirus strain 72 is associated with neoplasm development. *Acta Virol.*, 40, 1996 b, s. 41–44.
- Mistríková J., Mrmusová M.:** Detection of abnormal lymphocytes in the blood of BALB/c mice infected with murine gammaherpesvirus strain: the analogy with Epstein_Barr virus infection. *Acta Virol.*, 42, 1998, s. 79–82.
- Nash A.A., Sunil-Chandra N.P.:** Interactions of the murine gammaherpesvirus with the immune system. *Curr. Opin. Immunol.*, 6, 1994, s. 560–563.
- Rajčáni J., Blaškovič D., Svobodová J., Čiampor F., Hučková D., Staneková D.:** Pathogenesis of acute and persistent murine herpesvirus infection in mice. *Acta Virol.*, 1985, s. 51–60.
- Sunil-Chandra N.P., Efstathiou S., Arno J., Nash A.A.:** Virological and pathological features of mice infected with gammaherpesvirus 68. *J. Gen. Virol.*, 73, 1992 a, s. 2347–2356.
- Sunil-Chandra N.P., Efstathiou S., Nash A.A.:** Murine gammaherpesvirus 68 establishes a latent infection in mouse B lymphocytes *in vivo*. *J. Gen. Virol.*, 73, 1992 b, s. 3275–3279.
- Svobodová J., Blaškovič D., Mistríková J.:** Growth characteristics of herpesviruses isolated from free living small rodents. *Acta Virol.*, 26, 1982, s. 256–263.
- Svobodová J., Stančeková M., Leško J., Mistríková J.:** Klasifikácia herpetických vírusov izolovaných z divožijúcich hlodavcov. *Bratisl. lek. Listy*, 80, 1983, s. 45–52.
- Svobodová J., Blaškovič D., Rajčáni J., Leško J.:** Myšacie herpetické vírusy, ich experimentálna patogenéza a ekologický význam. *Bratisl. lek. Listy*, 87, 1987, s. 649–658.

Received September 30, 1999.

Accepted January 11, 2000.