

Wirus Nipah – zagrożenie dla hodowli, zoonoza, broń biologiczna

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Wiek XXI charakteryzuje się pojawianiem się nowych, groźnych chorób zakaźnych zwierząt i zoonoz. Wśród nich Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2018 r. za jedną z priorytetowych uznała chorobę Nipah (1). Może ona spowodować ogromne straty w hodowli świń i jest często określana jako „świński zabójca”. Jest przyczyną: zapalenia mózgu (Nipah virus encephalitis), zespołu zapalenia układu oddechowego i mózgu u świń (porcine respiratory and encephalitis syndrome), zespołu oddechowego i neurologicznego świń (porcine respiratory and neurologic syndrome). Powoduje też straty w hodowli koni, owiec, kóz i bydła i jest przy tym niebezpieczną zoonozą cechującą się postępującym zapaleniem mózgu i układu oddechowego oraz wysoką śmiertelnością wahającą się od 40 do 70%. Ze względu na zagrożenie, jakie stanowi dla hodowli świń, bydła, koni, kóz, owiec a także dla człowieka, choroba Nipah znajduje się w wykazie chorób notyfikowanych do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE; 2).

Epidemiologia

Pierwsze przypadki zakażenia wirusem Nipah (NiV) wystąpiły u ludzi z ostrym zapaleniem układu oddechowego lub zapaleniem mózgu o ciężkim, zazwyczaj śmiertelnym przebiegu, na Malajach i w Singapurze od września 1998 r. do maja 1999 r. (3). Chorował głównie personel chlewni, w której znajdowały się chore świnię i konsumenci wieprzowiny (4). W 1999 r. wirus Nipah był przyczyną masowych zachorowań u koni, kóz, owiec, psów i kotów. W 2001 r. chorobę zdiagnozowano w Bangladeszu, następnie we wschodnich Indiach (5). Od stycznia 2016 r. zagrożenie zakażeniem występuje w Kambodży, Ghanie, Madagaskarze, Filipinach i Tajlandii w związku z występowaniem w tych krajach naturalnego rezerwuaru wirusa Nipah, jakimi są zakażone subklinicznie duże owocożerne nietoperze, głównie z rodzaju *Pteropus* (6, 7). Na Malajach przeciwiała neutralizujące wirus stwierdzono w koloniach 9–17% nietoperzy *Pteropus vampyrus* i 21–27% *P. hypomelanus* (8). *Pteropus hypomelanus* jest ponadto wektorem wirusa na Malajach, *P. giganteus* w Bangladeszu i Indiach, a *P. lylei* w Tajlandii i Kambodży. Doświadczalnie zakażono wirusem Nipah nietoperze *P. poliocephalus* (9).

Etiologia

Wirus Nipah (*Paramyxoviridae*, rodzaj *Henipavirus*) wziął nazwę od wioski Sungai Nipah w Malezji, gdzie wyizolowano go po raz pierwszy od chorego pacjenta (3). Chorobę świń wywołują 2 szczepy wirusa, różniące się od izolowanych w Indiach i Bangladeszu szczepów patogennych dla ludzi (10).

Nipah virus – threat to animal breeding, zoonosis, biological weapon

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Science in Lublin

This article aims at presenting Nipah virus (NiV), which is becoming a serious threat for animal breeding, as a zoonotic agent and as a potential biological weapon. Nipah virus is a paramyxovirus, genus Henipavirus, whose reservoir host are fruit bats of the genus *Pteropus*. The virus can cause severe respiratory disease in resulting in significant economic losses, and also in other animals: horses, cattle, and in cats and dogs. Clinical signs in pigs vary, depending on the age and the individual response to the virus. In general, mortality is low, except in piglets. However, morbidity is high in all age groups. If an outbreak is suspected, the animal premises should be quarantined immediately. Culling of animals with respiratory signs and the close supervision of burial or incineration of carcasses may be necessary to reduce the risk of NiV transmission to people. Restricting or banning the movement of animals from infected farms to other areas can reduce the spread of the disease. The Nipah virus can be transmitted to humans from bats or pigs or from contaminated foods. It can also be transmitted directly between humans. Resulting severe illness is characterized by encephalitis and/or respiratory disease and fatality rate is estimated at 40% to 75%. There is one vaccine available for both people and animals. The NiV to be considered as potential agent of bioterrorism.

Keywords: Nipah virus, humans, pigs, zoonosis, biological weapon.

Wirus Nipah o kształcie nitkowatym, o długości 150–200 nm i jednopasmowym RNA (około 18,2 kb) o ujemnej polaryzacji posiada nukleoproteinową otoczkę z wypustkami, koduje 6 białek strukturalnych: nukleoproteinę (N), fosfoproteinę (P), białko matrix (M), białko fuzyjne (F), glikoproteinę wiążącą (G), polimerazę RNA (L). Dodatkowo geny P kodują 3 białka niestrukturalne (V, W, C; 11). Polimeraza L uczestniczy w transkrypcji i replikacji wirusa (12), a fosfoproteina P bierze udział w strategii replikacji genomów i antygenomów wirusowych, i odpowiada za immunosupresję, blokując szlak sygnałowy produkcji interferonu STAT-1 (13). Wirus izoluje się w hodowli komórkowej Vero, RK-13, BHK i hodowli komórek śledziony prosięcia oraz na zarodkach jaja kurzego. Wirus Nipah jest wrażliwy na działanie rozpuszczalników tłuszczowych i pH 3,0, 2% ług sodowy, 3,5% chloraminy i 2,0% formaliny. Ginie w 100°C po około 15 min., a w 50°C po 30 min. Okres biologicznego półtrwania wirusa w moczu nietoperzy wynosi 18 godzin.

Gatunki zwierząt wrażliwe na zakażenie

Oprócz owocożernych nietoperzy z rodziny rudawkowatych (*Pteropodidae*), które są naturalnym gospodarzem wirusa (14), chorują ludzie (1), świnię (15), konie,

bydło, owce i kozy (16). Psy i koty chorowały i padały po spożyciu mięsa chorych koni (17). Wrażliwe na zakażenie są też fretki, świnki morskie i chomiki syryjskie, a na eksperymentalne zakażenie donosowe wrażliwe są myszy (18).

Transmisja wirusa

Wirus Nipah może szerzyć się zarówno w obrębie określonego gatunku, a także pomiędzy różnymi gatunkami. Zwierzęta zakażają się przez kontakty bezpośrednie z osobnikami chorymi, drogą pokarmową i przez układ oddechowy. Chore zwierzęta wydalają ogromne ilości wirusa z moczem i kałem, który zanieczyszcza pokarm, środowisko i środki transportu. Najważniejsze są zakażenia kontaktowe, ponieważ tą drogą zakażenie szerzy się najszybciej (19). Wraz z wysztusina z dróg oddechowych oraz uszkodzonym i złuszczone nabłonkiem dróg oddechowych wirus jest rozsiwany w otoczeniu chorego człowieka i zwierzęcia, przyczyniając się do szerzenia zakażenia drogą aerozolową i kropelkową (20). Wirus jest wysoce zakaźny dla świń, w których replikuje się i jest wydalany ze śliną, kałem i moczem. Siewstwo zaczyna się po dwóch dniach po zakażeniu i utrzymuje przez około trzy tygodnie. U prosiąt w wieku 5–6 tyg. zakażonych donosowo-doustnie NiV-B już dziewiątego dnia wirus był obecny w wypłuczynie jamy nosowej i ślinie (21). Brak jednoznacznych danych o możliwości szerzenia się zakażenia u świń z nasieniem oraz podczas krwawych zabiegów (22). Koty zakażone eksperymentalnie donosowo lub doustnie sieją wirus z moczem i wydzieliną układu oddechowego (23). Na Filipinach zarówno koty, jak i psy zakażały się, konsumując mięso chorych koni oraz podczas kontaktu z końmi chorymi lub ubijanymi w rzeźni. U kotek ciężarnych ma miejsce pionowa transmisja wirusa, który znajduje się w łożysku i wodach płodowych.

W populacji ludzi wirus Nipah szerzy się drogą kontaktów bezpośrednich: człowiek → człowiek, zwierzęta → człowiek, zwierzęta → człowiek → człowiek, pokarm zanieczyszczony wirusem → człowiek (24). Wirus jest obecny w dużych ilościach w ślinie, wydzielinie układu oddechowego i moczu chorych ludzi (25). Człowiek zakaża się przez kontakty bezpośrednie, głównie z chorymi świnią i skażoną przez wirus wieprzowiną oraz owocami i sokiem owoców zanieczyszczonych moczem i śliną żerujących zakażonych owocożernych nietoperzy (26). Istnieją przypuszczenia, że wrotami zakażenia mogą być otarcia skóry i rany. Wirus często szerzy się z żywnością pochodzącą od zakażonego bydła i kóz. Jednak w Bangladeszu około 50% zakażeń jest efektem szerzenia się choroby pomiędzy ludźmi. W 2001 r. dominowała transmisja zakażenia od krów (27).

Patogeneza choroby Nipah

Patogenezę choroby Nipah dobrze poznano u człowieka, zaś w przypadku zwierząt zgromadzono niewiele danych. Można jednak domniemywać, że strategie działania wirusa oraz reakcje obronne na zakażenie w organizmie człowieka i zwierząt przebiegają

podobnie, jeśli nie identycznie (28). Najważniejszymi wrotami zakażenia jest układ oddechowy, a w końcowym etapie choroby najważniejszym celem ataku wirusa są komórki śródłbionka naczyń krwionośnych. We wczesnej fazie choroby wirus Nipah zakaża pęcherzyki płucne i komórki nabłonka oskrzelików i jest obecny głównie w wydzielinie nosa i gardła tchawicy (25). Efektem jest martwicze zapalenie pęcherzyków płucnych z wybroczynowością, obrzęk i aspiracyjne zapalenie płuc (29). Czasem przegrody międzypęcherzykowe w sąsiedztwie ognisk martwicy są nacieczone przez wielojądrzaste komórki olbrzymie. Zakażenie komórek nabłonka układu oddechowego indukuje pojawienie się cytokin prozapalnych IL-6, IL-8 IL-1 α , MPC-1 (mitochondrialny nośnik pirogronianu), G-CSF (czynnik wzrostu kolonii granulocytów), GM-CSF (czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów-makrofagów), CXCL-10 (chemokina), aktywację komórek układu immunologicznego i rozwój zespołu przypominającego ostrą niewydolność oddechową (ARDS-like disease; 30). Po zajęciu śródłbionka drobnych naczyń krwionośnych płuc rozwija się wiremia i wirus zakaża mózg, nerki i śledzionę. U świń wirus Nipah zakaża limfocyty T CD6+CD8+ T oraz komórki NK (31). Wirus osiąga mózg za pośrednictwem nerwu węchowego lub drogą hematogenną za pośrednictwem splotu naczyniowego i naczyń krwionośnych mózgu, wywołuje zapalenie naczyń krwionośnych, zakrzepy i martwicę ogniskową istoty szarej i białej mózgu, obrzęk i naciek zapalny złożony z neutrofilów, makrofagów i limfocytów wokół ognisk martwicy. W oparciu o badania przeprowadzone na chomikach, fretkach, zielonych małpach afrykańskich przeważa pogląd o transmisji wirusa do mózgu drogą nerwów oraz udziale TNF- α i IL-1 β w wywołaniu zmian w mózgu (32).

Choroba Nipah u świń

Okres inkubacji choroby wynosi od 7 do 14 dni, ale może ulegać skróceniu do 4 dni. W tym okresie zwierzęta są zakaźne (2). Przy zachorowalności dochodzącej niekiedy do 70–100% śmiertelność warchlaków wynosi 1–5%, u prosiąt jest znacznie wyższa i osiąga 40% (33). Choroba ma postać jawną, ale u części świń przebiega bez objawów. W jawnej postaci choroby wyróżnia się formy płucną i nerwową, przy czym forma płucna dominuje u prosiąt odsadzonych i warchlaków. Na czoło objawów formy płucnej wysuwa się kaszel o nasileniu od łagodnego do ostrego. Śmiertelność wzrasta w pierwszych 7–10 dniach trwania choroby. U macior w formie płucnej występuje gorączka (39,9°C), narasta duszność, pojawiają się objawy grypopodobne, ataki ostrego kaszlu, drżenie mięśni, trzęsienie głowy, gryzienie, skurcze tężcowe i wzdęcia. Wyciek z nosa początkowo śluzowy i pienisty zmienia się w ciągły, barwy od żółtozielonej do czarnej i zawiera domieszkę krwi. Po 2–3-dniowym okresie spadku łaknienia ustaje pobieranie karmy. W chorobie o przebiegu ciężkim zwierzęta padają w ciągu 2–3 dni. Maciory ronią w pierwszym trymestrze ciąży. Maciory mogą padać w ciągu 24 godz., przy słabo zaznaczonych objawach chorobowych. U knurów

choroba może mieć ostry przebieg i zwierzęta padają w ciągu kilku godzin.

Forma nerwowa związana z zapaleniem mózgu lub opon i mózgu występująca u prosiąt, prośnych loszek i u macior cechuje się drgawkami, skurczami i osłabieniem mięśni kończyn tylnych, kulawizną, brakiem koordynacji ruchów, bólami – zwłaszcza kończyn tylnych. Opisano też przypadki nagłego wystąpienia zaburzeń ze strony układu nerwowego i oddechowego, niezależnie od wieku. Pojawiały się gwałtowne ruchy głową, uderzenia głową w ściany kojców, nagłe skurcze i drżenie włókienkowe mięśni, osłabienie tylnych kończyn, przed zgonem pienisty krwawy wyciek z otworów nosowych i jamy ustnej, a u części zwierząt – wzdęcia (34).

Zmiany anatomopatologiczne nie są typowe. W formie płucnej dominuje zapalenie głównie płatów przeponowych płuc z różnym stopniem konsolidacji tkanki płucnej, wybroczynami i wylewami krwawymi. W preparatach histopatologicznych stwierdza się zapalenie, martwicę i zakrzepicę drobnych naczyń krwionośnych. Oskrzela wypełnia wysięk początkowo śluzowy i pienisty barwy żółtozielonej, w miarę postępu choroby – ciemny o konsystencji ciągliwej. Może on zawierać domieszkę krwi. Podżuchwowe i szyjne węzły chłonne są obrzękłe i przekrwione. Przekrwienie i wybroczyny występują w części korowej i rdzeniowej nerek. Opony mózgowe są obrzękłe, mózg jest obrzękły i przekrwiony, występują wokółnaczyńnicowe nacieki komórkowe i gliozę. W jamie klatki piersiowej gromadzi się płyn (35).

Najważniejsze znaczenie w rozpoznaniu choroby odgrywa izolacja wirusa w hodowli komórek Vero lub nerki królika (RK-13). Jako materiał do izolacji wykorzystuje się płuca, nerki, wątrobę, serce i mózg padłych zwierząt transportowane w 4°C lub w stanie zamrożenia. Zmiany cytopatyczne występują po 3–5 pasażach (36). Wirus Nipah identyfikuje się testem RT-PCR i testami seroneutralizacji oraz testem redukcji łyśinek. Test immunofluorescencji stosuje się do wykrywania wirusa w preparatach histologicznych sporządzonych z mózgu, płuc, śródpiersiowych węzłów chłonnych, śledziony i nerek, a od zwierząt ciężarnych z macicy, łożyska, tkanek płodu (37). W badaniach serologicznych do wykrywania obecności przeciwciał IgG wykorzystuje się iELISA, w IgM test cELISA oraz test seroneutralizacji (2).

Choroba Nipah u innych gatunków zwierząt

U koni, podobnie jak u świń, wirus Nipah jest przyczyną zakażeń bezobjawowych lub jawnej choroby (37). Pierwsze zachorowania i przypadki śmierci koni z powodu choroby Nipah wystąpiły w 1994 r. w Australii. Najważniejszym objawem są ciężkie zaburzenia czynności układu oddechowego spowodowane obrzękiem płuc oraz nieropne zapalenie mózgu. Zwierzęta przyjmowały niefizjologiczną postawę ciała, niechętnie się poruszały, głowa opadała, występowała gorączka, utrata apetytu, ruchy maneżowe oraz trudności w oddawaniu moczu. Chorowali też ludzie mający kontakt z chorymi zwierzętami wśród objawów grypopodobnych i zaburzeń neurologicznych (39).

Wrotami zakażenia były drogi oddechowe, a zakażenie szerzyło się przez kontakty bezpośrednie zwierząt zdrowych z chorymi oraz ze środowiska zanieczyszczonego wirusem. Masowe zachorowania koni wystąpiły w 2014 r. na Filipinach, a obecność wirusa potwierdzono badaniem immunohistopatologicznym mózgu i rdzenia kręgowego. Najważniejszymi zmianami anatomopatologicznymi w chorobie Nipah u koni jest nieropne zapalenie opon mózgowych, niedokrwienie i waskulopatia, przy braku danych wskazujących na zakażenie neuronów (40). Jednak Hooper i wsp. (41), badając charakter i nasilenie zmian u koni w chorobie Nipah, oprócz waskulopatii układowej, najsilniej zaznaczonej w płucach, stwierdzili też zapalenie mózgu i martwicę neuronów w mózgu, co wskazuje na bezpośrednie uszkodzenie czynności neuronów.

Kozy i bydło chorują wśród objawów gorączki, pienistego ślinotoku, zaburzeń poruszania się i ruchów maneżowych (42). Przeciwciała przeciwko glikoproteinie NiV, które jednak nie neutralizowały wirusa, występowały u bydła i kóz, które zjadały owoce uszkodzone przez nietoperze.

Psy chorują wśród objawów przypominających nosówkę. Śmiertelność jest wysoka. Występuje gorączka, osłabienie, duszność, zapalenie spojówek z wyciekami ropnym z oczu i nozdrzy (41). U dwóch zakażonych na drodze naturalnej psów występowało zapalenie płuc, martwica kanalików i kłębuszków nerkowych i obecność antygenów oraz RNA wirusa. Badania serologiczne oraz immunohistochemiczne potwierdziły wrażliwość psów na zakażenie NiV (43).

U kotów zakażonych eksperymentalnie NiV po okresie wylegania wynoszącym 6–8 dni rozwija się ostra choroba gorączkowa z komplikacjami ze strony układu oddechowego i depresją. Występuje ciężkie zapalenie płuc i oskrzeli, zapalenie włosniczek, występują syncytia endotelialne. NiV stwierdza się w śródłonku naczyń krwionośnych, mięśniówce gładkiej narządów wewnętrznych i w oponach mózgowych. Często zmienione są węzły chłonne, śledziona, grasica, kępki Peyera i kłębki nerkowe (44). U świńek morkich występuje waskulopatia płuc, antygen wirusowy jest obecny w neuronach (41). Układowa waskulopatia narządów wewnętrznych i układu nerwowego jest także cechą charakterystyczną choroby Nipah u chomików. Ponadto występuje zapalenie mózgu, w neuronach ciała wtrętowe, antygen i RNA wirusa Nipah, zapalenie płuc i kłębuszków nerkowych oraz zmiany w kanalikach nerkowych (45). Najważniejszą zmianą u frettek zakażonych NiV (46) oraz u nieczłokształtnych małp jest układowa waskulopatia (47). Afrykańskie zielone małpy mogą służyć za dobry model eksperymentalny do badania patologii zakażenia wirusem Nipah.

Choroba Nipah jako zoonoza

Najważniejszym czynnikiem ryzyka zakażenia są bezpośrednie kontakty człowieka z chorymi lub zdrowymi siewcami wirusa, najczęściej trzodą chlewną, a także kontakty ludzi zdrowych z chorymi (48). Nie można wykluczyć innych gatunków zwierząt domowych,

a także psów i kotów w szerzeniu się choroby Nipah wśród ludzi. Okres wylęgania choroby wynosi od 2 do 14 dni, ale może on wynieść miesiąc lub nawet więcej. Choroba może mieć charakter bezobjawowy, przebieg łagodny lub ciężki. W Malesji w 8–15% zakażeń nie występowały objawy, a o zakażeniu świadczyły pozytywne wyniki badania serologicznego. Jawną chorobę cechuje postępujące zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowych, któremu towarzyszy wysoka gorączka, bóle głowy, nudności, bóle gardła i mięśni oraz zapalenie układu oddechowego. W późniejszych stadiach choroby dołączają się zaburzenia krążenia (49). Śmiertelność może osiągnąć 40%, w niektórych ogniskach choroby osiągała 70–75%, przy czym większość pacjentów umiera w śpiączce. U około 19–32% pacjentów, którzy przeżyli, występują zaburzenia neurologiczne. W bezobjawowym przebiegu choroby lub przy braku objawów neurologicznych może wystąpić po kilku miesiącach lub po roku, chociaż rzadko, nawrotowe lub późne zapalenie mózgu. U części pacjentów choroba przebiega jako atypowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, przy braku objawów neurologicznych. W chorobie o ciężkim przebiegu może rozwinąć się posocznica, pojawić krwawienia z przewodu pokarmowego i zaburzenie czynności nerek (50).

O rozpoznaniu choroby decydują wyniki badania serologicznego (IgM ELISA, IgA ELISA) i test RT-PCR. Wirus izoluje się z krwi, wymazów z gardła lub nosa, płynu mózgowo-rdzeniowego, moczu, a po zgonie z narządów wewnętrznych. Badanie immunohistochemiczne mózgu, płuc i nerek zmarłych jest bardzo przydatne w rozpoznaniu choroby (51, 52). Leczenie ma charakter wspomagający (53). W Australii została opracowana szczepionka pojednostkowa z adjuwantem dla koni przeciwko białku G wirusa Hendra (Equivac® HeV, Zoetis), która może też być wykorzystana w ochronie koni i ludzi przed chorobą Nipah (54).

Wirus Nipah bronią biologiczną

Wirus Nipah należy do kategorii C broni biologicznej, a więc o najwyższym priorytecie, która może zostać wyprodukowana z łatwością w dużych ilościach, cechuje się wysoką zakaźnością lub śmiertelnością i może łatwo znaleźć powszechne zastosowanie w wojnie lub akcjach terrorystycznych. Do tej grupy łącznie w wirusie Nipah zaliczono prątek gruźlicy oporny na wiele leków, odkleszczowe wirusowe zapalenia mózgu, krwotoczne gorączki wirusowe przenoszone przez stawonogi i żółtą gorączkę (55).

Patogeny z grupy C mogą w istotny sposób zdeorganizować zdrowie ludzi, szybko się rozprzestrzeniają, m.in. drogą powietrzną lub aerozolową, przy czym brak szczepionek przeciwko chorobom przez nie wywołanym (56). Zagrożenie chorobą Nipah jest bardzo groźne ze względu na charakter zoonotyczny choroby, transmisję na drodze człowiek → człowiek, i szerzenie się zakażenia również drogą pokarmową za pośrednictwem zanieczyszczonej wirusem żywności i wysoką śmiertelność. Na Malajach śmiertelność wśród ludzi w epidemii choroby Nipah wyniosła prawie 40%, a w Bangladeszu i Indiach dochodziła

aż do 70% (57). Nadal brak jest możliwości skutecznej obrony przed zakażeniem wobec braku skutecznej szczepionki dla ludzi i leków niszczących wirus w zakażonym organizmie, wyjątek stanowi rybawiryna (58, 59).

Piśmiennictwo

1. WHO: Nipah. *Fact sheets*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/nipah-virus>
2. OIE: Nipah and Hendra virus diseases. Chapter 3.1.14. *OIE Terrestrial Manual* 2019.
3. Chua K.B.: Nipah virus outbreak in Malaysia. *J. Clin. Virol.* 2003, 26, 265–275.
4. Parashar U.D., Sunn L.M., Ong F., Mounts A.W., Arif M.T., Książek T.G., Kamaluddin M.A., Mustafa A.N., Kaur H., Ding L.M., Othman G., Radzi H.M., Kitsutani P.T., Stockton P.C., Arokiasamy J., Gary H.E. Jr., Anderson L.J.: Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus, Nipah virus, during a 1998–1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia. *J. Infect. Dis.* 2000, 181, 1755–1759.
5. Chadha M.S., Comer J.A., Lowe L., Rota P.A., Rollin P.E., Bellini W.J., Książek T.G., Mishra A.: Nipah virus-associated encephalitis outbreaks, Siliguri, India. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, 12, 235–240.
6. Chua K.B., Koh C.L., Hooi P.S., Wee K.F., Khong J.H., Chua B.H., Chan Y.P., Lim M.E., Lam S.K.: Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying foxes. *Microbes Infect.* 2002, 4, 145–151.
7. Epstein J.H., Prakash V.B., Smith C.S., Daszak P., McLaughlin A.B., Meehan G., Field H.E., Cunningham A.A.: Henipavirus infection in Fruit Bats (*Pteropus giganteus*), India. *Emerg. Infect. Dis.* 2008, 14, 1309–1311.
8. Yob J.M., Field H., Rashdi A.M., Morrissy C., van der Heide B., Rota P., bin Adzhar A., White J., Daniels P., Jamaluddin A., Książek T.: Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia. *Emerg. Infect. Dis.* 2001, 7, 439–441.
9. Breed A.C., Field H.E., Epstein J.H., Daszak P.: Emerging henipaviruses and flying foxes: Conservation and management perspectives. *Biol. Conserv.* 2006, 131, 211–220.
10. Arankalle V.A., Bandyopadhyay B.T., Ramdasi A.Y., Jodi R., Patil D.R., Rahman M., Majumdar M., Banerjee P.S., Hati A.K., Goswami R.P., Neogi D.K., Mishra A.C.: Genomic characterization of Nipah virus, West Bengal, India. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, 17, 907–909.
11. Wang L., Harcourt B.H., Yu M., Tamin A., Rota P.A., Bellini W.J., Eaton B.T.: Molecular biology of Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.* 2001, 3, 279–287.
12. Morin B., Kranzusch P.J., Rahmeh A.A., Whelan S.P.: The polymerase of negative-stranded RNA viruses. *Curr. Opin. Virol.* 2013, 3, 103–110.
13. Basler C.F.: Nipah and hendra virus interactions with the innate immune system. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2012, 359, 123–152.
14. Hasebe F., Thuy N.T., Inoue S., Yu F., Kaku Y., Watanabe S., Akashi H., Dat D.T., Mai le T.Q., Morita K.: Serologic evidence of Nipah virus infection in bats, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 2012, 18, 536–537.
15. Middleton D.J., Westbury H.A., Morrissy C.J., van der Heide B.M., Russell G.M., Braun M.A., Hyatt A.D.: Experimental Nipah virus infection in pigs and cats. *J. Comp. Path.* 2002, 126, 124–136.
16. Chowdhury S., Khan S.U., Crameri G., Epstein J.H., Broder C.C., Islam A., Peel A.J., Barr J., Daszak P., Wang L.F., Luby S.P.: Serological evidence of henipavirus exposure in cattle, goats and pigs in Bangladesh. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014, 8, (11):e3302.
17. Mills J.N., Alim A.N., Bunning M.L., Lee O.B., Wagoner K.D., Amman B.R., Stockton P.C., Książek T.G.: Nipah virus infection in dogs, Malaysia, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2009, 15, 950–952.
18. Dups J., Middleton D., Long F., Arkinstall R., Marsh G.A., Wang L.F.: Subclinical infection without encephalitis in mice following intranasal exposure to Nipah virus-Malaysia and Nipah virus-Bangladesh. *Virol. J.* 2014, 11, 102–107.
19. Weingartl H.M., Berhane Y., Czub M.: Animal models of henipavirus infection: a review. *Vet. J.* 2009, 181, 211–220.
20. Mohd Nor M.N., Gan C.H., Ong B.: Nipah virus infection of pigs in peninsular Malaysia. *Rev. Sci. Tech.* 2000, 19, 160–165.
21. Kasloff S.B., Leung A., Pickering B.S., Smith G., Moffat E., Collignon B., Embury-Hyatt C., Kobasa D., Weingartl H.M.: Pathogenicity of Nipah henipavirus Bangladesh in a swine host. *Sci. Reports* 2019, 9, 5230.
22. OIE: Nipah. Aetiology, epidemiology, diagnosis, prevention and control. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/NIPAH.
23. Epstein J.H., Rahman S.A., Zambriski J.A., Halpin K.: Feral cats and risk for Nipah virus transmission. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, 12, 1178–1179.

24. Gurley E.S., Montgomery J.M., Hossain M.J., Bell M., Azad A.K., Islam M.R., Molla M.A., Carroll D.S., Ksiazek T.G., Rota P.A., Lowe L., Comer J.A., Rollin P., Czub M., Grolla A., Feldmann H., Luby S.P., Woodward J.L., Breiman R.F.: Person-to-person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community. *Emerg. Infect. Dis.* 2007, **13**, 1031–1037.
25. Chua K.B., Lam S.K., Goh K.J., Hooi P.S., Ksiazek T.G., Kamarulzaman A., Olson J., Tan C.T.: The presence of Nipah virus in respiratory secretions and urine of patients during an outbreak of Nipah virus encephalitis in Malaysia. *J. Infect.* 2001, **42**, 40–43.
26. Luby S.P., Gurley E.S., Hossain M.J.: Transmission of human infection with Nipah virus. *Clin. Infect. Dis.* 2009, **49**, 1743–1748.
27. Hsu V.P., Hossain M.J., Parashar U.D., Ali M.M., Ksiazek T.G., Kuzmin I., Niezgodna M., Rupprecht C., Bressee J., Breiman R.F.: Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2004, **10**, 2082–2087.
28. Escaffé O., Borisevich V., Rockx B.: Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J. Infect. Dev. Ctries* 2013, **7**, 308–311.
29. Wong K.T., Shieh W.J., Kumar S., Norain K., Abdullah W., Guarner J., Goldsmith C.S., Chua K.B., Lam S.K., Tan C.T., Goh K.J., Chong H.T., Jusoh R., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Zaki S.R.: Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *Am. J. Pathol.* 2002, **161**, 2153–2167.
30. Rockx B., Brining D., Kramer J., Callison J., Ebihara H., Mansfield K., Feldmann H.: Clinical outcome of henipavirus infection in hamsters is determined by the route and dose of infection. *J. Virol.* 2011, **8**, 7658–7671.
31. Stachowiak B., Weingartl H.M.: Nipah virus infects specific subsets of porcine peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One* 2012, **7**: e30855.
32. Munster V.J., Prescott J.B., Bushmaker T., Long D., Rosenke R., Thomas T., Scott D., Fischer E.R., Feldmann H., de Wit E.: Rapid Nipah virus entry into the central nervous system of hamsters via the olfactory route. *Sci. Rep.* 2012, **2**, 736–741.
33. Kasloff S.B., Leung A., Pickering B.S., Smith G., Moffat E., Collignon B., Embury-Hyatt C., Kobasa D., Weingartl H.M.: Pathogenicity of Nipah henipavirus Bangladesh in a swine host. *Sci. Rep.* 9, 5230, 2019. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40476-y>.
34. Weingartl H., Czub S., Copps J., Berhane Y., Middleton D., Marszal P., Gren J., Smith G., Ganske S., Manning L., Czub M.: Invasion of the central nervous system in a porcine host by Nipah virus. *J. Virol.* 2005, **79**, 7528–7534.
35. OIE: Nipah Aetiology Epidemiology Diagnosis Prevention and Control References. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/NIPAH.
36. Abu Bakar S., Chang L.Y., Ali A.R., Sharifah S.H., Yusoff K., Zamrod Z.: Isolation and molecular identification of Nipah virus from pigs. *Emerg. Infect. Dis.* 2004, **10**, 2228–2230.
37. Daniels P., Ksiazek T., Eaton B.T.: Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes Infect.* 2001, **3**, 289–295.
38. Weingartl H.: Hendra and Nipah viruses: pathogenesis, animal models and recent breakthroughs in vaccination. *Dove Press* 2005, **5**, 59–74.
39. Selvey L.A., Wells R.M., McCormack J.G., Ansford A.J., Murray K., Rogers R.J., Lavercombe P.S., Selleck P., Sheridan J.W.: Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus. *Med. J. Aust.* 1995, **162**, 642–645.
40. Westbury H.A., Hooper P.T., Selleck P.W., Murray P.K.: Equine morbillivirus pneumonia: susceptibility of laboratory animals to the virus. *Aust. Vet. J.* 1995, **72**, 278–279.
41. Hooper P., Zaki S., Daniels P., Middleton D.: Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.* 2001, **3**, 315–322.
42. Chowdhury S., Khan S.U., Crameri G., Epstein J.H., Broder C.C., Islam A., Peel A.J., Barr J., Daszak P., Wang L.F., Luby S.P.: Serological evidence of henipavirus exposure in cattle, goats and pigs in Bangladesh. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014 Nov; **8** (11): e3302
43. Mills J.N., Alim A.N.M., Bunning M.L., Lee O.B., Wagoner K.D., Aman B.R., Stockton P.C., Ksiazek T.G.: Nipah virus infection in dogs, Malaysia, 1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2009, **15**, 950–952.
44. Mungall B.A., Middleton D., Crameri G., Bingham J., Halpin K., Russell G., Green D., McEachern J., Pritchard L.I., Eaton B.T., Wang L.F., Bossart K.N., Broder C.C.: Feline model of acute Nipah virus infection and protection with a soluble glycoprotein-based subunit vaccine. *J. Virol.* 2006, **80**, 12293–12302.
45. Wong K.T., Grosjean I., Brisson C., Blanquier B., Fevre-Montange M., Bernard A., Loth P., Georges-Courbot M.C., Chevallier M., Akaoka H., Marianneau P., Lam S.K., Wild T.F., Deubel V.: A golden hamster model for human acute Nipah virus infection. *Am. J. Pathol.* 2003, **163**, 2127–2137.
46. Bossart K.N., Zhu Z., Middleton D., Klippel J., Crameri G., Bingham J., McEachern J.A., Green D., Hancock T.J., Chan Y.P., Hickey A.C., Dimitrov D.S., Wang L.F., Broder C.C.: A neutralizing human monoclonal antibody protects against lethal disease in a new ferret model of acute Nipah virus infection. *PLoS Pathogens*. 2009; **5**(10)Article ID e1000642
47. Marianneau P., Guillaume V., Wong K.T., Badmanathan M., Looi T.Y., Murri S., Loth P., Tordo N., Wild T.F., Horvat B., Contamin H.: Experimental infection of squirrel monkeys with Nipah virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2010, **16**, 507–510.
48. Goh K.J., Tan C.T., Chew N.K., Tan P.S.K., Kamarulzaman A., Sarji S.A., Wong K.T., Abdulla B.J., Chua K.B., Lam S.K.: Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N. Engl. J. Med.* 2000, **342**, 1229–1235.
49. Ong K.C., Wong K.T.: Henipavirus encephalitis: Recent developments and advances. *Brain Pathol.* 2015, **25**, 605–613.
50. Chakraborty A., Sazzad H.M., Hossain M.J., Islam M.S., Parveen S., Husain M., Banu S.S., Podder G., Afroj S., Rollin P.E., Daszak P., Luby S.P., Rahman M., Gurley E.S.: Evolving epidemiology of Nipah virus infection in Bangladesh: evidence from outbreaks during 2010–2011. *Epidemiol. Infect.* 2016, **144**, 371–380.
51. Wang L.F., Daniels P.: Diagnosis of henipavirus infection: current capabilities and future directions. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2012, **359**, 179–196
52. Mazzola L.T., Kelly-Cirino C.: Diagnostics for Nipah virus: a zoonotic pathogen endemic in Southeast Asia. *BMJ* 2018, **4**, https://gh.bmj.com/content/4/Suppl_2/e001118
53. Chua K.B.: Epidemiology, surveillance and control of Nipah virus infections in Malaysia. *Malays J. Pathol.* 2010, **32**, 69–73.
54. Middleton D., Pallister J., Klein R., Feng Y.R., Haining J., Arkinstall R., Frazer L., Huang J.A., Edwards N., Wareing M., Elhay M., Hashmi Z., Bingham Z., Yamada M., Johnson D., White J., Foord A., Heine H.G., Marsh G.A., Broder C.C., Wang L.F.: Hendra virus vaccine, a one health approach to protecting horse, human, and environmental health. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, **20**, 372–379.
55. CDC: Bioterrorism Agents/Diseases. *Saving Lives. Protecting People.* 27/7. <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
56. Ryan J.R., Glarum J.F.: Biosecurity and bioterrorism. Burlington, MA. Elsevier, 2008.
57. Chong H.T., Hossain J., Tan C.T.: Differences in epidemiologic and clinical features of Nipah virus encephalitis between the Malaysian and Bangladesh outbreaks. *Neurol Asia* 2008, **13**, 23–26.
58. Lam S.K.: Nipah virus – a potential agent of bioterrorism? *Antiviral Res.* 2003, **57**, 113–119.
59. Dhaked R.M.: Emergence of Nipah virus: Need more R&D and public health. *J. Bioterror. Biodef.* 9: e123, Vol 9(2). Doi: 10.4172/2157-2526.1000e123

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, e-mail: zgliński@o2.pl