

УДК: 619:578.74 619:615.371 636.22/28

Определение оптимальной иммунизирующей дозы ассоциированной вакцины, сконструированной на основе антигенов аденовируса I-ой и II-ой подгрупп, герпесвируса типа I, вируса парагриппа-3 и вируса вирусной диареи — болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота

Гаффаров Х. З., Иванов А. В., Дуплева Л. Ш., Яруллин А. И., Ефимова М. А.

Представлены результаты опытов по подбору оптимальной прививочной дозы ассоциированной вакцины против аденовирусной, герпесвирусной инфекции типа I, парагриппа-3 и вирусной диареи — болезни слизистых оболочек, инактивированной эмульсионной для разных возрастных групп крупного рогатого скота. Установлено, что прививочная доза ассоциированной вакцины составила: для телят 25—30 суточного возраста — 1 см³, для глубокостельных коров, а также молодняка 4—6 месячного возраста и старше — 2 см³. Максимальный уровень гуморальных антител у подопытных животных регистрировали на 30-е сутки после второй вакцинации.

Ключевые слова: вакцина, антитела, аденовирус, герпесвирус, вирус парагриппа-3, вирус вирусной диареи — болезни слизистых оболочек.

Determination of optimal immunizing dose of associated vaccine based of antigens adenovirus subgroups 1 and 2, herpesvirus type I, parainfluenza-3 virus and viral diarrhea — mucosal disease virus of cattle

Gaffarov Kh. Z., Ivanov A.V., Dupleva L.Sh., Yarullin A. I., Efimova M. A.

Presents the results of the selection of the optimal dose of combined vaccine against adenovirus, herpesvirus type I, parainfluenza -3 virus and viral diarrheamucosal disease virus of cattle. Found that optimal dose of vaccine: for calves 25—30 days of age — 1 ml, for heavily pregnant cows and calves 4—6 month of age and is higher. The maximal level of gumoral specific antibody in experimental animals registered after the 30 days of vaccination.

Key words: vaccine, antibody, adenovirus, herpesvirus type I, parainfluenza -3 virus, viral diarrhea — mucosal disease virus, cattle

Введение

Определение оптимальной иммунизирующей дозы ассоциированной вакцины, сконструированной на основе антигенов аденовируса I-й и II-й подгрупп, герпесвируса типа I, вируса парагриппа-3 и вируса вирусной диареи — болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота.

В последние годы стало очевидным, что вирусные респираторно-кишечные инфекции молодняка и различные формы патологий репродуктивных органов взрослого поголовья скота, индуцируемые большим набором вирусов, относящиеся к различным таксономическим группам, распространены повсеместно и представляют серьезную экономическую проблему для промышленного животноводства в большинстве стран мира, в том числе и России [2].

Среди большого числа вирусов, участвующих в этиопатогенезе респираторных заболеваний телят, протекающие преимущественно в виде смешанной инфекции, важное значение имеют и аденовирусы, разделенные на 2 подгруппы на основании культуральных свойств, антигенных различий и характера вызываемых ими цитоморфологических изменений, появляющихся в процессе репродукции в чувствительной биологической системе [15].

Серологические исследования показали, что аденовирусная инфекция крупного рогатого скота (КРС) широко распространена во всем мире, в том числе и РФ [1]; [12]. У телят она проявляется в виде энзоотических вспышек с массовыми пневмониями, а среди телят 15—20-суточного возраста — диареи с примесью крови и слизи, угнетения и дегидратации организма.

Кроме тех двух серотипов (1 и 2 серотипы) аденовируса КРС (соответственно штаммы «Vovine-10» и «Vovine-19»), в Великобритании был изолирован штамм аденовируса «WBR-1», который имел другую антигенную структуру, в отличие от предыдущих штаммов и был определен как серотип 3 [10]. Из 10 серотипов аденовируса КРС, идентифицированных в настоящее время, третий серотип I-ой подгруппы был отнесен к роду Mastadenovirus, а

четвертый серотип II-ой подгруппы включен к недавно утвержденному роду *Atadenovirus* [8], которые также, как и другие серотипы аденовирусов, представляют собой не имеющую оболочку икосаэдрическую частицу 75—80 нм в диаметре, содержащую двухцепочечную линейную геномную ДНК [7].

Для специфической профилактики аденовирусной инфекции в мировой практике используют моно-, би- и поливалентные вакцины, отличающиеся по набору аденовирусных компонентов, сочетанию их с другими возбудителями, методом изготовления и по эффективности их применения [9]; [13].

В последующие годы и в нашей стране были изготовлены и испытаны экспериментальные образцы моновакцины против аденовирусной инфекции КРС [4], бивалентной вакцины, содержащие антигены аденовируса и вируса ВД-БС [1] и комбинированной инактивированной вакцины на основе антигена аденовируса КРС первого серотипа [6].

Однако, несмотря на значительную роль аденовирусной инфекции в этиологической структуре респираторно-кишечной патологии телят раннего возраста в молочных комплексах РФ проблема создания полноценной ассоциированной вакцины с включением в ее состав антигенных компонентов аденовирусов I-ой и II-ой подгрупп оставалась нерешенной.

На основе результатов серо-иммунологического мониторинга, проведенного нами в молочных комплексах региона Среднего Поволжья, в которых, наряду с герпесвирусом типа I, вирусами П-3 ВД-БС, парво- и реовирусами, выявлена высокая серопозитивность к антигенам аденовирусов I-ой (серотип 3) и II-ой подгрупп (серотип 4) и с учетом циркулирующих типов вирусов и характера проявления этой группы вирусов в данном регионе, нами создана «Ассоциированная вакцина против аденовирусной, герпесвирусной инфекции типа I, парагриппа-3 и вирусной диареи — болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота, инактивированная эмульсионная» (Патент РФ на изобретение №2517733, приоритет 26.12.2012).

Общеизвестно, что эффективность вакцины зависит от антигенной активности производственных штаммов возбудителей, выбора их типов и чувствительной системы для их репродукции, степени очистки и концентрации антигенов, входящих в состав биопрепарата, метода инактивации и оптимального соотношения адьюванта, стимулирующего процессы иммуногенеза. Кроме

того, биологическая активность препарата определяется по уровню поствакцинальных антител и количеством специфического белка — иммуногенного антигена, являющегося одновременно единицей стандартизации, от которого зависит величина прививочной дозы.

Цель исследования

В этой связи, целью наших исследований явилось определение оптимальной иммунизирующей дозы предложенной нами ассоциированной вакцины, обеспечивающей максимальное стимулирование иммунологической перестройки организма у привитых животных.

Материалы и методы

Для проведения сравнительных испытаний различных доз биопрепарата были изготовлены экспериментальные серии ассоциированной вакцины, используя аденовирусы КРС первой и второй подгрупп, соответственно, штаммы «Adeno III WBR-1» и «Adeno IV Weybridge CT-2», штамм «ТКА-ВИЭВ-В2» герпесвируса типа I, штамм «SF-4» вирус ПГ-3 и штамм «ВК-1» вируса ВД-БС.

Репродукцию аденовируса третьей серогруппы осуществляли в перевиваемой культуре клеток почки эмбриона коров (линия «МДВК»), а аденовируса четвертой серогруппы — в перевиваемой культуре клеток почки теленка (линия «Taurus-1»), герпесвируса типа I и вируса ВД-БС — перевиваемой культуре клеток почек эмбриона коровы (линия МДБК), вируса ПГ-3 КРС — в перевиваемой культуре клеток легких эмбриона коровы (линия ЛЭК) Вирусосодержащие суспензии с инфекционной активностью не менее 6,25—7,5 lg ТЦД₅₀/мл, свободные от бактериальной микрофлоры и грибковой контаминации, очищали от клеточного детрита, инактивировали формалином (содержание активного формальдегида 37—38 %) в конечной концентрации 0,2 % при температуре 37°C в течение 72 часов при периодическом помешивании, концентрировали антигены вирусов с помощью ПЭГ-6000 до конечной концентрации 3 % в течение 24 часов при температуре 4°C, стандартизировали путем количественного определения специфического белка и соединяли с масляным адьювантом в эффективном соотношении.

Для оценки безвредности использовали белых мышей ($n=10$) и телят ($n=6$) соответственно на каждую серию вакцины. Лабораторные опыты по оценки антигенной активности образцов ассоциированной вакцины проводили на кроликах живой массой 2,5—3 кг ($n=3$). Препарат вводили внутримышечно, двукратно с интервалом 21 день, в дозах по 1 см³ и 2 см³ соответственно, с последующим исследованием сыворотки крови, полученной через 21—30 суток после каждой вакцинации на наличие специфических антител в РМН, ИФА и РТГА.

Определение прививочной дозы экспериментальных серий ассоциированной вакцины проводилось в производственных условиях на крупном рогатом скоте в ООО «Золотая Нива» Кайбицкого района Республики Татарстан. Вакцинировали три возрастные группы животных: телят 25—30 — суточного возраста, молодняк 4—6 месячного возраста и старше, глубокостельных коров и нетелей. Для каждой возрастной группы испытывали три соответствующие дозы вакцины. Каждую дозу вакцины вводили 5 животным внутримышечно в среднюю треть шеи двукратно, с интервалом 21—30 суток по схеме: глубокостельным коровам и нетелям — по 1, 2, и 3 см³ (первый раз — за 40—50 дней, второй раз — за 15—20 дней до отела); телятам 25—30 суточного возраста — по 0,5, 1 и 2 см³; молодняку 4—6 месячного возраста и старше — по 1, 2, и 3 см³.

В период вакцинации за животными вели клиническое наблюдение. На месте введения вакцины наблюдалось небольшое уплотнение, которое самопроизвольно исчезало через 2—3 недели. Каких-либо других отклонений от физиологической нормы у привитых животных обнаружено не было.

С целью определения динамики нарастания титров специфических антител проводили взятие крови у животных всех групп до вакцинации, после первой и второй вакцинаций. Пробы сыворотки крови исследовали на наличие антител, используя соответствующие диагностические ИФА-наборы, а к вирусу ПГ-3 - в РТГА. Выявление вируснейтрализующих антител к аденовирусам первой и второй подгрупп, герпесвирусу типа I, ВД-БС в сыворотке крови вакцинированного поголовья животных осуществляли методом РМН на 96-луночных плоскодонных культуральных планшетах фирмы «ТРР» (Швейцария) по стандартной методике: испытуемые пробы сывороток крови прогревали в водяной бане при температуре 56°C в течение 10 минут с целью инактивации неспецифических ингибиторов, готовили двукратные разведе-

ния каждой пробы от 1:8 до 1:1024 методом микротитрации на питательной среде ИглаМЕМ.

В каждую лунку с сывороткой вносили в равных объемах (по 50 мкл) $100\text{TCID}_{50}/0,1\text{см}^3$ вируса и инкубировали в течение 1 часа при 37°C . Затем в каждую лунку вносили по 100 мкл соответствующих суспензий культур клеток в оптимальной концентрации. Планшеты инкубировали в CO_2 инкубаторе марки «Sanyo» (Япония) при 37°C в присутствии 5 % CO_2 .

Реакцию учитывали по мере развития цитопатического действия вируса (ЦПД) в контрольных лунках с зараженной культурой рабочей дозой вирусов без сыворотки крови от исследуемых животных. Учет результатов РМН проводили на инвертированном микроскопе марки «Nikon eclipse TS 100» (Япония) спустя 48 часов для герпесвируса типа I, а планшеты с аденовирусами I-ой и II-ой подгрупп и вирусом ВД-БС на 5—7 сутки.

Максимальное разведение сыворотки, полностью нейтрализующее ЦПД вируса в 50 % инфицированных лунок, принимали за титр сыворотки.

В реакции использовали контроли: гипериммунную моноспецифическую сыворотку кролика, полученную к каждому штамму вирусов; в качестве отрицательного контроля — сыворотку крови КРС, не содержащую специфических антител к вирусам, используемым в опыте.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В опытах установили, что экспериментальные образцы вакцины стерильны, безвредны для лабораторных и естественно восприимчивых животных, вызывают у кроликов формирование выраженного иммунного ответа ко всем антигенным компонентам (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели антигенной активности ассоциированной вакцины на кроликах. ($M \pm m$, $n=3$, $p<0,05$)

	Титр антител *				
	АВШ	АВIV	ИРТ	ВД-БС	ПГ-3 (РТГА)
ИФА	1866,67±92,25	2133,33±246,23	2400,00±286,19	2666,67±266,46	213,33±58,36
PMH	61,33±3,01	53,33±7,23	29,33±3,01	40,89±7,23	

Примечание: * — приведена обратная величина среднеарифметического значения титров антител по группе животных

Перед проведением опытов был изучен иммунологический статус подопытных животных. Уровень антител к аденовирусам, герпесвирусу типа I, вирусам ПГ-3 и ВД-БС в сыворотке крови животных до вакцинации находился в пределах фоновых значений — от 0 до 1:100.

В пробах крови всех возрастных групп животных после первой вакцинации отмечали достоверное повышение титра антител ко всем вирусным антигенным компонентам вакцины, в сравнении с исходным ($P<0,05$). Максимальный уровень антител у всех групп животных выявляли через 30 суток после второго введения вакцины. Статистически обработанные показатели формирования специфических антител подопытных животных представлены в таблицах 2 и 3.

Из представленных данных в таблице 2 следует, что наибольший титр антител в ИФА и антигемагглютинины в РТГА к вирусу ПГ-3 выявляются в сыворотке глубокостельных коров, нетелей и молодняка 4—6 месячного возраста и старше привитых вакциной в дозе 2 и 3 см³, у телят, вакцинированных в дозе 1 и 2 см³ ($P<0,05$). При этом разница уровня специфических антител в сыворотках крови коров и нетелей, а также молодняка 4—6 месячного возраста и старше, вакцинированных дозой 2 и 3 см³ статистически достоверно не отличалась ($P<0,05$). Показатели прививочной дозы вакцины 1 см³ для телят по иммуногенности также оказались аналогичными дозе 2 см³. Такая же картина вырисовывалась в результате испытания всех проб сывороток крови животных и в PMH (таблица 3).

В результате проведенных исследований определена оптимальная прививочная доза ассоциированной вакцины, которая для глубокостельных коров,

нетелей и молодняка 4—6 месячного возраста и старше составила 2 см³, для телят 25—30 суточного возраста — 1 см³.

Таблица 2 — Уровень гуморальных антител в сыворотке крови крупного рогатого скота после II вакцинации разными дозами ассоциированной вакцины против аденовирусной, герпесвирусной инфекции типа I, парагриппа-3 и вирусной диареи — болезни слизистых оболочек, инактивированной эмульсионной ($M \pm m$, $n=5$, $p < 0,05$)

Возрастная группа	Доза, см ³	Титр антител *				
		АВ-III (ИФА)	АВ-IV (ИФА)	ИРТ (ИФА)	ПГ-3 (РТГА)	ВД-БС (ИФА)
глубокостельные коровы и нетели	1	2240,00±657,27	2080,00±536,66	2400,00±565,69	320,00±97,98	1920,00±606,63
	2	2400,00±565,69	2880,00±357,77	2560,00±438,18	512,00±87,64	2240,00±438,18
	3	2560,00±438,18	3200,00±0,00	2560,00±438,18	768,00±141,11	2400,00±565,69
телята 25—30 — дневного возраста	0,5	1920,00±357,77	1920,00±357,77	1200,00±282,84	68,00±27,93	960,00±178,89
	1	2080,00±536,66	2240,00±438,18	1600,00±0,00	164,00±53,10	1440,00±178,89
	2	2560,00±438,18	2240,00±438,18	1920,00±357,77	192,00±60,66	1840,00±657,27
молодняк старше 6 месяцев	1	2240,00±438,18	1440,00±178,89	1360,00±558,57	320±0,00	1760,00±438,18
	2	2560,00±438,18	2560,00±438,18	2560,00±438,18	384,00±71,55	2880,00±357,77
	3	2880,00±357,77	2880,00±357,77	2560,00±438,18	448,00±87,64	2880,00±357,77

Примечание: * — приведена обратная величина среднеарифметического значения титров антител по группе животных

Таблица 3 — Уровень вируснейтрализующих антител в сыворотке крови крупного рогатого скота после II вакцинации разными дозами ассоциированной вакцины против аденовирусной, герпесвирусной инфекции типа I, парагрипп-3 и вирусной диареи — болезни слизистых оболочек, инактивированной эмульсионной ($M \pm m$, $n=5$, $p < 0,05$)

Возрастная группа	Доза, см ³	Титр антител *				
		АВ-III (°)	АВ-IV (РМН)	ИРТ (РМН)	ПГ-3 (РТГА)	ВД-БС (РМН)
глубокостельные коровы и нетели	1	33,60±2,13	33,60±3,13	53,76±3,11	487,27±52,20	31,36±0,65
	2	56,00±7,85	60,00±7,71	54,40±8,20	552,00±55,19	54,40±9,63
	3	56,17±7,94	61,00±8,23	55,70±8,20	574,30±52,20	56,20±9,72
телята 25—30 — дневного возраста	0,5	52,00±6,21	54,17±9,00	43,81±6,08	150,00±50,12	45,00±4,32
	1	57,26±8,46	56,00±9,11	49,60±7,23	158,00±58,36	51,20±5,53
	2	62,30±7,35	63,46±8,75	57,11±7,15	163,00±58,20	53,40±5,40
молодняк старше 6 месяцев	1	52,50±3,21	47,17±4,50	53,70±1,18	321,12±64,30	35,40±4,98
	2	57,60±4,50	54,40±5,15	60,80±3,37	436,00±77,10	41,60±6,75
	3	61,40±5,20	61,40±5,20	72,21±3,70	527,15±63,20	44,70±5,20

Примечание: * - приведена обратная величина среднеарифметического значения титров антител по группе животных

Испытание ассоциированной вакцины в лабораторных и производственных условиях показало, что она безвредна, ареактогенна и вызывает, в установленных нами дозах, формирование напряженного иммунного ответа у животных на тридцатые сутки после двукратного введения.

Одним из основных преимуществ предложенной ассоциированной вакцины является включение в ее состав антигенных компонентов аденовирусов КРС I-ой и II-ой подгрупп, соответственно референтных штаммов «Adeno III WBR-1» аденовируса серотипа три и «Adeno IV Weybridge CT-2» аденовируса серотипа четыре, имеющие четко выраженные антигенные различия. С учетом превалирующих этиологических вирусных агентов, выявленных проведением сероиммунологического мониторинга, нами разработана технология производства ассоциированной, инактивированной, эмульсионной вакцины на основе производственных штаммов, обладающих высокой биологической и антигенной активностью.

Изучая причины вспышек респираторных заболеваний телят еще в 70-е годы прошлого столетия было установлено участие в данной патологии аденовирусов КРС I-ой и II-ой подгрупп, которые, по мнению многих ученых, являются одним из четырех наиболее вероятных возбудителей данной патологии и по распространенности стоят на втором месте после парагриппозной инфекции [3].

Обращает на себя внимание высказывание ряда ученых о том, что достижения в иммунопрофилактике аденовирусной инфекции более скромны, чем при других вирусных заболеваниях телят респираторно-кишечного комплекса. Это обусловлено рядом трудностей, очевидно в первую очередь связано с множеством типов возбудителя [5].

При сравнительном изучении серотипов аденовируса первой подгруппы (1, 2, 3, 9, 10 серотипы) было доказано, что серотип три наиболее патогенен для новорожденных телят: симптомы поражения органов дыхания и энтерита наблюдали как в естественных условиях, так и на опытах по воспроизведению экспериментальной инфекции [14].

Способность аденовирусов КРС различных серотипов обуславливать респираторные заболевания у молодых телят показана и другими исследователями. По мнению Gillespie J. (1973) [11] вирусы третьего и четвертого серо-

типов вызывают более тяжелые заболевания у телят, чем вирусы первого и второго типов, которые оказывают легкую реакцию или вовсе ее не вызывают у телят, лишенных молозива или выкормленных на обычном рационе.

Для профилактики аденовирусной инфекции в Австрии применяют инактивированную вакцину, изготовленную на основе четвертого серотипа антигена аденовируса второй подгруппы. По мнению Bürki F. et al. (1973) [9] вакцинация сопровождалась четкой сероконверсией и защитой животных от заражения гомологичным вирусом. Причем, в сравнительных опытах была установлена более высокая иммуногенность ее с адьювантом, состоящим из твин-арлацель-баиол, чем с адьювантом из 10—20 % гидроокиси алюминия.

В работах ряда авторов также была показана перспективность и целесообразность создания ассоциированных вакцин с обязательным включением в их состав антигенов аденовирусов КРС I-ой и II-ой подгрупп, соответственно первого, третьего, и четвертого, пятого серотипов, имеющих наибольшее значение в патологии животных в центральной Европе [5].

В процессе проведения производственных испытаний было установлено, что предложенная нами ассоциированная вакцина является безопасным, высокоэффективным биопрепаратом. Мы считаем, что широкое внедрение ее в ветеринарную практику обеспечит защиту молодняка КРС от основных вирусных респираторно-кишечных инфекций, имеющих значительное распространение в крупных молочных комплексах РФ.

Выводы

Конструирование новой «Ассоциированной вакцины против аденовирусной, герпесвирусной инфекции типа I, парагриппа-3 и вирусной диареи — болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота, инактивированной эмульсионной» основано на современных представлениях этиопатогенеза респираторно-кишечных инфекций молодняка с учетом повсеместного и длительного носительства этой группы вирусов у взрослого поголовья КРС.

Экспериментальные серии ассоциированных вакцин, изготовленные для проведения сравнительных испытаний различных доз биопрепарата, безвредны, стерильны, обладают антигенной активностью и индуцируют формирование гуморального иммунного ответа у кроликов. В производственных

условиях определены прививочные дозы для различных возрастных групп КРС, которые при соблюдении технологических требований по изготовлению и биологического контроля вакцины, обеспечивают напряженный иммунный ответ после двукратной иммунизации животных.

Литература

1. Белоусова, Р.В. Вакцина против аденовирусной инфекции крупного рогатого скота / Р.В. Белоусова // Ветеринария. — 1989. — №9. — С. 2—25.
2. Гаффаров, Х.З. Ретроспективный анализ респираторно-кишечных вирусов, циркулирующих среди поголовья крупного рогатого скота в регионе Среднего Поволжья./ Х.З. Гаффаров, М.А. Ефимова, Л.Ш. Дуплева и др // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. — Казань. — 2013. — Т.216. — стр.78—84.
3. Гуненков, В.В. Малоизвестные вирусные инфекции крупного рогатого скота / В.В. Гуненков, В.Н. Сюрин, К.К. Вертинская//. — М.: МВА. — 1972. — 1—36 с.
4. Литвинов, О.Б. Антигенные и иммуногенные свойства инактивированной аденовирусной вакцины / О.Б. Литвинов, Р.В. Белоусова, В.Н. Сюрин и др. // — Труды ВИЭВ: Проблемы ветеринарной иммунологии. — 1983. — т. 57. — С. 116—119.
5. Сюрин, В.Н. Вирусные болезни животных: аденовирусная инфекция крупного рогатого скота // В.Н. Сюрин, А.Я. Самуйленко. - Москва. — ВНИТИБП. — 1998. — с.795—801.
6. Шемелькова, Г.О. Специфическая профилактика аденовирусной инфекции крупного рогатого скота с использованием комбинированной вакцины / Г.О. Шемелькова, А.Е. Верховская, Г.Л. Соболева и др. // Ветеринария Кубани. — 2013. — №3. — С. 1/7 — 7/7.
7. Babiuk, L.A. et al., Nucleotide sequence genome organization and transcription map of bovine adenovirus type 3./ L.A. Babiuk et al. // J. Virol. - 1998. — 72:1394—1402.
8. Benkő, M. Family Adenoviridae, virus taxonomy: 8th report of the international committee on taxonomy of viruses. / M. Benkő, B. Harrach, G.W. Both et al. // Academic Press, San Diego. — 2005. — p.213—228.
9. Bürki, F. Experimental Adenovirus Vaccines in Cattle. / F. Bürki // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1973. — v.163. — №7. — p.897—900.
10. Darbishire, J.H., Dawson P.S., Lamont P.H. et al., - A new adenovirus serotype of bovine origin. J.Comp. Pathol. — 1965 — 75: 327—330

11. Gillespie, J. J. Amer. Vet. Med. Assn. — 1973. — 163. — №7. — 901
12. Lehmkuhl, H.D., Habbs L.A. - Serologic and hexon phylogenetic analysis of ruminant adenoviruses. Arch. Virol. — 2008. — 153: 891—897
13. Morzaria, S.P. A Field trial with a multicomponent inactivated respiratory viral vaccine / S.P. Morzaria, M.S. Richards, J.W. Harkness et al. // The veterinary Record. — 1979. — v.11. — №3. — P. 410—414.
14. Narita, M., Immunohistopathology of calf pneumonia induced by endobronchiak inoculation with bovine adenovirus 3. / M. Narita, M. Yamada, T. Tsuboi, K. Kawashima. // Vet. Pathol. — 2002. — 39: 565.
15. Yuan-Mao Zhu, Isolation, identification and complete genome sequence of a bovine adenovirus type 3 from cattle in China. / Yuan-Mao Zhu, Zuo Yu, Hong Cai et al. // Virology Journal, 8, — 2011. — 557. — p. 1—8

Literature

1. Belousova, R.V. Vakcina protiv adenovirusnoj infekcii krupnogo rogatogo skota / R.V. Belousova // Veterinariya. — 1989. — №9. — S. 23—25.
2. Gaffarov, X.Z. Retrospektivnyj analiz respiratorno-kishechnyx virusov, cirkuliruyushchix sredi pogolov'ya krupnogo rogatogo skota v regione Srednego Povolzh'ya. / X.Z. Gaffarov, M.A. Efimova, L.Sh. Dupleva i dr // Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.E'. Baumana. - Kazan'. — 2013. — T.216. — str.78—84.
3. Gunenkov, V.V. Maloizvestnye virusnye infekcii krupnogo rogatogo skota / V.V. Gunenkov, V.N. Syurin, K.K. Vertinskaya // — M.: MVA. — 1972. — 1—36 s.
4. Litvinov, O.B. Antigennye i immunogennye svoystva inaktivirovannoj adenovirusnoj vakciny / O.B. Litvinov, R.V. Belousova, V.N. Syurin i dr. // - Trudy VIE'V: Problemy veterinarnoj immunologii. — 1983. — t. 57. — S. 116—119.
5. Syurin, V.N. Virusnye bolezni zhivotnyx: adenovirusnaya infekciya krupnogo rogatogo skota // V.N. Syurin, A.Ya. Samujlenko. - Moskva. - VNITIBP. — 1998. — s.795—801.
6. Shemel'kova, G.O. Specificheskaya profilaktika adenovirusnoj infekcii krupnogo rogatogo skota s ispol'zovaniem kombinirovannoj vakciny / G.O. Shemel'kova, A.E. Verxovskaya, G.L. Soboleva i dr. // Veterinariya Kubani. — 2013. — №3. — S. 1/7 — 7/7.

7. Babiuk, L.A. et al., Nucleotide sequence genome organization and transcription map of bovine adenovirus type 3./ L.A. Babiuk et al. // J. Virol. - 1998. — 72:1394—1402.
8. Benkő, M. Family Adenoviridae, virus taxonomy: 8th report of the international committee on taxonomy of viruses. / M. Benkő, B. Harrach, G.W. Both et al. // Academic Press, San Diego. — 2005. — p.213—228.
9. Bürki, F. Experimental Adenovirus Vaccines in Cattle. / F. Bürki // J. Amer. Vet. Med. Assoc. — 1973. — v.163. — №7. — p.897—900.
10. Darbishire, J.H. Dawson P.S., Lamont P.H. et al., - A new adenovirus serotype of bovine origin. J.Comp. Pathol. — 1965 — 75: 327—330
11. Gillespie, J.J Amer. Vet. Med. Assn. — 1973. — 163. — №7. — 901
12. Lehmkuhl, H.D., Habbs L.A. - Serologic and hexon phylogenetic analysis of ruminant adenoviruses. Arch.Virol. — 2008. — 153: 891—897
13. Morzaria, S.P. A Field trial with a multicomponent inactivated respiratory viral vaccine / S.P. Morzaria, M.S. Richards, J.W. Harkness et al. // The veterinary Record. — 1979. — v.11. — №3. — P. 410—414.
14. Narita, M., Immunohistopathology of calf pneumonia induced by endobronchiak inoculation with bovine adenovirus 3. / M. Narita, M. Yamada, T. Tsuboi, K. Kawashima. // Vet. Pathol. — 2002. — 39: 565.
15. Yuan-Mao Zhu, Isolation, identification and complete genome sequence of a bovine adenovirus type 3 from cattle in China. / Yuan-Mao Zhu, ZuoYu, Hong Cai et al. // Virology Journal, 8, — 2011. — 557. — p. 1—8