

**УНИВЕРСАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВИРУССОДЕРЖАЩЕГО МАТЕРИАЛА
ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЖИВЫХ И ИНАКТИВИРОВАННЫХ ВАКЦИН
ПРОТИВ ОСОБО ОПАСНЫХ БОЛЕЗНЕЙ МЕЛКОГО И
КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА***

**В.М. Балышев, доктор ветеринарных наук, С.Г. Юрков, В.И. Балышева, доктора биологических наук,
О.Г. Лаптева, И.А. Сливко, С.П. Живодеров, А.В. Луницин, кандидаты ветеринарных наук**

*Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии,
601125, Владимирская область, Петушинский район, п. Вольгинский
E-mail: balyshevvm@rambler.ru*

Описана универсальная технология получения вирусосодержащего сырья, используемого при изготовлении вакцинных препаратов против чумы мелких жвачных животных, оспы овец, оспы коз, блютанга и нодулярного дерматита (заразного узелкового дерматита) крупного рогатого скота. Проанализирована эпизоотическая ситуация по этим болезням в РФ и сопредельных странах, которые представляют наибольшую опасность заноса с их территории вирулентного вируса. Приведены основные технологические параметры, используемые при наработке высокоактивного вирусного сырья, необходимого для изготовления вакцинных препаратов. Показано, что в полученных перевиваемых субиниях культур клеток почки овцы и почки сайги, которые являются взаимозаменяемыми, за один производственный цикл можно получить 48 дм³ вирусосодержащего материала с активностью 5,58-6,67 lg ТЦД₅₀/см³, из которого можно изготовить от 4,5 до 9,0 млн доз вакцины. При использовании вакцин, изготовленных на основе описанной технологии, у животных формировался напряженный иммунитет к указанным болезням.

**MULTIPURPOSE TECHNOLOGY FOR OBTAINING OF VIRUS-CONTAINING MATERIAL
FOR MANUFACTURE OF LIVE AND INACTIVATED VACCINES AGAINST MOST DANGEROUS
DISEASES OF CATTLE AND GOATS**

**Balyshev V.M., Yurkov S.G., Balysheva V.I., Lapteva O.G., Slivko I.A.,
Zhivoderov S.P., Lunitsin A.V.**

*Federal Research Center for Virology and Microbiology,
601125, Vladimirskaya oblast, Petushinskiy rayon, Volginsky
E-mail: balyshevvm@rambler.ru*

This article describes the universal technology of obtaining highly active virus-containing material, which is used for vaccines manufacturing against the Peste des petits ruminants, sheep pox, goat pox, Bluetongue, and Lumpy Skin Disease of cattle. It also contains the analyses of the epizootic situation of these diseases in the Russian Federation and some information about bordering countries that are endemic for these viruses. It shows that sheep kidney and saiga kidney cell culture (which are interchangeable) obtained in FRCVM allows obtaining 48 dm³ of virus-containing material with 5,58-6,83 lg TCD₅₀/cm³ for one production cycle, which is enough for preparation from 4.5 to 9.0 million doses of vaccine. Vaccines based on this technology were used to vaccinate target animals. The animals developed a stable immunity to these diseases.

Ключевые слова: вакцины, вирусосодержащий материал, культуры клеток, мелкий и крупный рогатый скот, особо опасные болезни, технология

Key words: vaccines, virus-containing material, cell cultures, small ruminants and cattle, highly dangerous diseases, technology

Быстро развивающимися отраслями животноводства в РФ являются молочное и мясное скотоводство и овцеводство. Правительственный план поддержки отрасли животноводства наряду с модернизацией технологии содержания животных и повышением их генетического потенциала предусматривает обеспечение практической ветеринарии высокоэффективными вакцинными препаратами [1].

В настоящее время живые и инактивированные вакцины широко применяются в ветеринарной практике многих стран мира [2-5]. Из болезней крупного и мелкого рогатого скота вирусной этиологии наибольшую опасность для РФ представляют оспа овец (ОО), оспа коз (ОК), чума мелких жвачных (ЧМЖ), нодулярный дерматит (заразный узелковый дерматит) крупного рогатого скота (НД) и блютанг, которые способны к быстрому трансграничному распространению и характеризуются высокой заболеваемостью [6-9]. При этом летальность у мелких жвачных животных при оспе овец, коз, чуме и блютанге может достигать 50-100%.

Из сопредельных стран, с которыми РФ имеет общую границу или тесные экономические связи, наибольшую опасность заноса с их территории вирулентного вируса представляют Таджикистан, Киргизия, Казахстан, Узбекистан, Туркменистан, Армения, Грузия, Азербайджан, Турция, Иран, Монголия и Китай [10]. В РФ наиболее напряженная ситуация по оспе овец и коз отмечалась в 1994-1995 гг., когда болезнь была диагностирована в Дагестане, а затем еще в девяти регионах страны, в которых было зарегистрировано 42 эпизоотических очага. В период с 2010 по 2019 гг. на территории России оспу овец и коз регистрировали в Приморском, Забайкальском краях, Амурской области, Дагестане, Калмыкии, Тульской и Московской областях [11].

Впервые заболевание нодулярным дерматитом крупного рогатого скота в России было установлено в 2015 г. Всего в 2015-2017 гг. зарегистрировано 375 вспышек болезни в 21 субъекте 4 федеральных округов РФ: Северо-Кавказском, Южном, Поволжском и Центральном [12-14].

* Исследования выполнены в рамках государственного задания 0451-2019 – 0005.

Проблема блютанга приобрела особую актуальность для России после вспышки этой инфекции в Республике Бурятия в 1993 г. [15]. С 1999 г. эпизоотическая ситуация по блютангу в Европе резко усугубилась [16, 17]. Возможное появление блютанга в РФ прогнозировалась с 2006 г., когда начался импорт крупного рогатого скота из различных стран ЕС, в том числе и из неблагополучных по этой болезни [18].

В настоящее время Россия является благополучной по чуме мелких жвачных животных. Однако в последние годы ее диагностировали в Китае, Монголии, Казахстане, Таджикистане, Турции, Ираке, Пакистане и ряде других стран Азии, где зарегистрировано более 31 тысячи случаев этого заболевания [19-21]. В 2016 г. чума мелких жвачных установлена в Грузии, что указывает на прямую угрозу заноса болезни в Северо-Кавказский федеральный округ России [22].

Сложная эпизоотическая обстановка в мире по оспе овец, оспе коз, чуме мелких жвачных, нодулярному дерматиту крупного рогатого скота и блютангу свидетельствует о необходимости обеспечения практической ветеринарной службы России высокоэффективными вакцинами против этих болезней.

В связи с изложенным, целью исследований являлась разработка универсальной технологии получения вирусного сырья, используемого для изготовления высокоиммуногенных вакцинных препаратов против оспы овец, оспы коз, чумы мелких жвачных, нодулярного дерматита крупного рогатого скота и блютанга на основе перевиваемых клеточных культур и технических приемов выращивания клеток и вирусов.

Методика. В работе использовали перевиваемые линии клеток почки овцы ПО-ВНИИВВиМ (ПО) и почки сайги ПС-ВНИИВВиМ (ПС), которые получали из коллекций клеточных культур ФГБНУ ФИЦВиМ. Использовали вирус ОО, вакцинный штамм «Б-5/96»; вирус ОК, вакцинный штамм «ОК/А-04»; вирус ЧМЖ, вакцинный штамм «45G37/35-К/ПС»; вирус блютанга, вирулентные штаммы 8, 4, 12 серотипов; вирус НД крупного рогатого скота, вирулентный штамм «Волгоградский». Штаммы вирусов получали из «Государственной коллекции микроорганизмов, вызывающих опасные, особо опасные, в том числе зооантропонозные и не встречающиеся на

территории страны болезни животных» (реестровый номер ЦКП – 441429, <http://ckp-rf.ru/ckp/441429/>).

Культуры клеток и вирусы выращивали в синтетической среде Игла МЕМ фирмы NuClone (США) с добавлением фетальной сыворотки крови крупного рогатого скота фирм «Biological Ind.» (Израиль) или «БиолоТ» (Россия). Деагрегацию монослоя культур клеток осуществляли 0,02%-ным раствором версена и 0,25%-ным раствором трипсина.

В исследованиях использовали инвертированные микроскопы Olimpus (Япония), ламинарные шкафы с вертикальным потоком воздуха II класса Nu Aire (США), низкотемпературные холодильники Sanyo (Япония).

При наработке матричных расплодок культур клеток и вирусов их культивирование проводили в пластиковых флаконах фирмы «Corning» (США) с ростовой поверхностью 225,0 см², а при получении производственных серий вирусосодержащих материалов – в стеклянных сосудах емкостью 3,0 дм³ на роллерных установках производства ФГБНУ ФИЦВиМ [23].

Для получения матричных расплодок культур клеток в культуральные флаконы со средой Игла МЕМ на солевом растворе Эрла с 7-10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота добавляли клетки, хранящиеся в жидком азоте (температура минус 196 °С) в концентрации 0,1-0,12 млн/см³ и инкубировали в статических условиях при температуре 37 ± 0,5 °С в течение 5-7 суток. Концентрацию и жизнеспособность клеток определяли методом витального окрашивания трипановым синим в камере Горяева.

Аналогично готовили матричные расплодки вирусных штаммов. С этой целью лиофилизированные штаммы вирусов, по 4 ампулы каждого, разводили питательной средой Игла МЕМ (рН 7,2 ± 0,2) с 2,0% сыворотки крови крупного рогатого скота. Суспензии ампул каждого штамма объединяли и вносили на суточный монослой клеток ПС или ПО, выращенный в культуральных флаконах, из расчета 0,001-0,05 ТЦД₅₀/кл. Адсорбцию вируса в культурах клеток осуществляли при 37,0 ± 0,5 °С в течение 60 мин. Затем во флаконы вносили поддерживающую среду Игла МЕМ с 2,0% фетальной сыворотки крупного рогатого скота и инкубировали в течение 4-7 суток до развития цитопатогенного действия (ЦПД) у 70-80% клеток. Затем культуральные флаконы замораживали при температуре минус 40 ± 0,5 °С, после размораживания их содержимое объединяли и определяли инфекционную активность каждого вируса. После этого их использовали в качестве матричных расплодок при наработке производственных серий вирусосодержащего материала. Вирус блютанга не замораживали и хранили до использования при температуре 4 ± 2 °С.

Титр вируса определяли по методу Рида и Менча в модификации Ашмарина и выражали в lg ТЦД₅₀/см³. Результаты обрабатывали статистически с использованием программы Microsoft Excel. Достоверность статистической разности между средними величинами определяли по разностному методу Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение. Обоснованием для разработки технологии получения вирусного сырья с использованием универсальной системы культивирования клеток и технических приемов выращивания вирусов ОО, ОК, ЧМЖ, блютанга 4, 8 и 12 серотипов и НД крупного рогатого скота явилось получение нами методом клонирования и селективных пассажей при низкой посадочной концентрации высокотехнологичных, быстро растущих и генетических более однородных сублиний перевиваемых культур клеток ПО-ВНИИВВиМ и ПС-ВНИИВВиМ, которые размножались в среде опре-

Табл. 1. Характеристика перевиваемых сублиний культур клеток

Показатель	Наименование культуры (сублинии)	
	ПС-ВНИИВВиМ	ПО-ВНИИВВиМ
Период адаптации и селекции, пассажей	20	38
Максимальный пассаж	60	50
Среда культивирования	Игла МЕМ на солевом растворе Эрла	Игла МЕМ на солевом растворе Эрла
Концентрация сыворотки крови крупного рогатого скота, %	5	10
Индекс пролиферации	3-5	2-4
Формирование монослоя, ч	48	48
Морфология клеток	эпителиоподобные	эпителиоподобные
Размах варьирования числа хромосом	43-56	53-71
Модальное число хромосом (группа)	50 (2n=60)	59-61 (2n=54)
Величина модального класса, %	40	46

деленного химического состава и были чувствительны к этим вирусам, обеспечивая их высокое накопление при культивировании стационарным методом. Созданы криобанки полученных сублиний культур клеток, которые паспортизированы и заложены в жидкий азот с концентрацией 12-15 млн клеток/см³. Основные паспортные характеристики полученных сублиний культур клеток приведены в таблице 1.

Поскольку культивирование вирусов в стационарном режиме не может удовлетворить крупномасштабное производство вирусных вакцин, были проведены исследования по масштабированию процесса культивирования производственных штаммов вирусов ОО, ОК, ЧМЖ и блютанга 1, 4 и 8 серотипов, применяя роллерный метод выращивания клеток и вирусов.

Полученные сублинии клеток использовали при крупномасштабном культивировании в 3,0-х литровых сосудах на роллерных установках с посадочной концентрацией матричных расплодок клеток 300 тыс. кл/см³ (0,120 млн/см³). Скорость вращения роллерных сосудов составляла 12 об/час. После образования клеточного монослоя из роллерных бутылок удаляли ростовую среду и вносили матричные расплодки вирусов. Время контакта вируса с клетками во вращающихся сосудах при температуре 37,0 ± 0,5 °С составляло 60 мин. Затем в культуральные сосуды вносили поддерживающую среду аналогичного состава и продолжали проводить культивирование до образования ЦПД у 70-80% клеток.

Учитывая, что при разработке технологии получения вирусного сырья первоочередное значение имеют множественность заражения, состав питательной среды, концентрация водородных ионов, способ заражения и длительность культивирования, проводили исследования по определению этих параметров, результаты которых приведены в таблице 2.

Аналогичные результаты получены при культивировании этих вирусов в перевиваемой сублинии клеток ПС-ВНИИВВиМ.

Таким образом, на основании проведенных исследований разработаны следующие технологические параметры получения вирусосодержащего материала для изготовления вакцинных препаратов против оспы овец, оспы коз, чумы мелких жвачных и блютанга в перевиваемых сублиниях культур клеток ПО-ВНИИВВиМ и ПС-ВНИИВВиМ: среда для культивирования вирусов – Игла МЕМ на солевом растворе Эрла с 2-4% сыворотки крови крупного рогатого скота; множественность

Табл. 3. Характеристика вакцин, изготовленных на основе перевиваемых сублиний культур клеток ПО-ВНИИВВиМ и ПС-ВНИИВВиМ

Наименование	Титр вирусвакцины, lg ТЦД ₅₀ /см ³	Прививная доза	Титр ВНА* на 21 сут после прививки
Вирусвакцина против оспы овец сухая культуральная	4,52±0,17	300 ТЦД ₅₀	1:2-1:8
Вирусвакцина против оспы коз сухая культуральная	4,5±0,25	1000 ТЦД ₅₀	1:2-1:8
Вирусвакцина против чумы мелких жвачных животных культуральная	4,83±0,14	1000 ТЦД ₅₀	1:8-1:32
Ассоциированная вирусвакцина против оспы овец и чумы мелких жвачных животных	4,67±0,14 (вирус ЧМЖ)	1000 ТЦД ₅₀	1:8-1:32;
	4,75±0,25 (вирус ОО)	1000 ТЦД ₅₀	1:2-1:4
Инактивированная вакцина против блютанга 8, 4 и 12 серотипов	6,5±0,16	2,0 см ³ – овцам; 3,0 см ³ – крупному рогатому скоту	1:16-1:32 1:16-1:32

*ВНА – вируснейтрализующие антитела.

заражения 0,01-0,0001 ТЦД₅₀/кл; продолжительность культивирования – 3-7 суток; рН среды – 7,0-7,4; объем заполнения сосудов емкостью 3,0 дм³ – 0,5 дм³; температура культивирования – 37,0±0,5 °С.

Эти же параметры были эффективны и при выращивании вирулентного штамма Волгоградский вируса НД крупного рогатого скота, взятого в качестве контрольного. Его накопление в этих культурах клеток составляло 5,5±0,23ТЦД₅₀/см³.

Культивирование производственных штаммов в сублинии клеток ПО-ВНИИВВиМ и ПС-ВНИИВВиМ на роллерной установке во вращающихся сосудах объемом 3,0 дм³ позволяет получать за один производственный цикл 48 дм³ вирусосодержащего материала с инфекционной активностью 5,13- 5,58 lg ТЦД₅₀/см³ для вирусов ОО, ОК, ЧМЖ и 6,67-6,83 lg ТЦД₅₀/см³ для вируса блютанга, из которого можно приготовить от 4,5 до 9,0 млн доз вакцины.

Разработанную технологию применяли при получении вирусосодержащего материала для изготовления вакцин против особо опасных болезней мелкого и крупного рогатого скота. Основные характеристики вакцин приведены в таблице 3.

Эти вакцины применяют в России и ряде других стран (Таджикистан, Казахстан, Киргизия, Молдавия и другие) при профилактике и борьбе с указанными особо опасными болезнями мелкого и крупного рогатого скота. Так, только за 2016-2019 гг. ФГБНУ ФИЦВиМ изготовил более 100 млн доз вирусвакцины против оспы овец сухой культуральной, которая также использовалась и для профилактики нодулярного дерматита крупного рогатого скота в 10-кратной «овечей» дозе. Высокая эффективность этой вирусвакцины была показана во время вспышки заболевания в 2016-2017 гг. в Волгоградской области.

На основании проведенных исследований разработана универсальная роллерная технология

Табл. 2. Зависимость титра вируса от технологических параметров культивирования в перевиваемой сублинии клеток ПО-ВНИИВВиМ

Параметр	Значение	Титр вируса (lg ТЦД ₅₀ /см ³)			
		блютанг	ОО	ОК	ЧМЖ
Объем заполнения, дм ³	0,25	7,00±0,08	6,25±0,07	6,0±0,25	6,33±0,14
	0,50	6,83±0,14	5,45±0,25	5,5±0,23	6,0±0,14
	0,75	6,52±0,16	5,25±0,06	5,25±0,25	5,5±0,00
Множественность заражения, ТЦД ₅₀ /кл	0,1-0,5	6,08±0,23	5,25±0,20	5,22±0,17	4,58±0,14
	0,01-0,05	6,53±0,13	5,53±0,13	5,75±0,25	5,5±0,25
	0,001-0,005	6,67±0,14	5,58±0,14	5,5±0,25	5,25±0,35
	0,0001-0,0005	5,56±0,17	4,83±0,16	5,5±0,25	5,67±0,14
Содержание сыворотки в среде, %		2	2	2	4
Длительность культивирования, сут		3-4	5-7	5-7	5-7

получения высокоактивного вирусосодержащего сырья, которое используется при производстве высокоиммуногенных вакцин против особо опасных болезней мелкого и крупного рогатого скота, представляющих угрозу животноводству РФ – вирусвакцины против оспы овец сухой культуральной, экспериментальной вирусвакцины против оспы коз сухой культуральной, сухой культуральной вирусвакцины против чумы мелких жвачных животных, ассоциированной вакцины против оспы и чумы мелких жвачных животных, а также инактивированной вакцины против блютанга.

Универсальность разработанной технологии заключается в том, что полученные сублиннии перевиваемых клеток ПО-ВНИИВВиМ и ПС-ВНИИВВиМ адаптированы к выращиванию при единых технологических параметрах культивирования на роллерных установках в среде определенного состава (Игла MEM) с 5-10% сыворотки крови крупного рогатого скота. Это дает возможность быстрого перехода культивирования одной клеточной линии (и вируса) к другой, что особенно важно при необходимости срочной наработки вакцин против оспы овец, коз, чумы мелких жвачных животных, нодулярного дерматита и всех серотипов вируса блютанга в зависимости от эпизоотической ситуации в РФ по указанным болезням.

Приготовленный по этой технологии вирусосодержащий материал отвечает рекомендациям международного эпизоотического бюро, предъявляемым к вирусному сырью, используемому при производстве аналогичных вакцин.

Литература

1. О Государственной программе развития сельского хозяйства и регулирования рынков сельскохозяйственной продукции, сырья и продовольствия на 2013-2020 годы. Постановление Правительства РФ от 14.07.2012 г. №714 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/70210644/paragraph/23505545:0>.
2. Юров К.П., Шуляк А.Ф., Готов А.Г., Заерко В.И. Вакцина «Тривак» против инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи – болезни слизистых оболочек и парагриппа-3 крупного рогатого скота // *Ветеринария*. – 2015. – № 3. – С. 17-23.
3. Бальшиева В.И., Нестеров Е.А., Луницин А.В., Живодеров С.П., Горшкова Т.Ф., Лаптева О.Г., Бальшиев В.М., Колбасов Д.В. Эффективность трехвалентной инактивированной вакцины против блютанга для мелкого и крупного рогатого скота // *Доклады РАСХН*. – 2013. – № 4. – С. 49-51.
4. Barkhouse D.A., Faber M., Hooper D.C. Pre- and post-exposure safety and efficacy of attenuated rabies virus vaccines are enhanced by their expression of IFN // *Virology*. – 2015. – № 474. – P. 174-180.
5. Hermann M., Beauchamp M., Beach N.M., Meng X.J., Wang C., Halbur P.G., Opriessnig T. A live-attenuated and an inactivated chimeric porcine circovirus (PCV) 1-2 vaccine are both effective at inducing a humoral immune response and reducing PCV2 viremia and intrauterine infection in female swine of breeding age // *Can. J. Vet. Res.* – 2014. – №78 (1) – P. 8-16.
6. Самуйленко А.Я., Соловьев Б.В., Непоклонов Е.А., Воронин Е.С. *Инфекционная патология животных. М.: «Академкнига», 2006. – 910 с.*
7. Kirkland P.D., Zyng N., Hawkes R.A. Studies on the epidemiology of bluetongue virus in *Cyina* // *Epidemiol. Infect.* – 2002. – №128 (2). – P. 257-263.
8. Щербинин С.В., Караулов А.К., Захаров В.М. Анализ угрозы заноса чумы мелких жвачных на территорию Российской Федерации // *Ветеринария сегодня*. – 2017. – №4 (23). – С. 17-20.
9. Журавлёва В.А., Бальшиев В.М., Книзе А.В., Гузалова А.Г., Сидлик М.В., Пивова Е.Ю., Луницин А.В. Анализ и прогноз мировой эпизоотической обстановки по нодулярному дерматиту крупного рогатого скота на период до 2030 г. // *Научный журнал КубГАУ*. – 2018. – №139(5). – С. 83-98.
10. Книзе А.В., Болгова М.В., Тураев Р.А., Абдулов А.О. Бальшиев В.М. Анализ эпизоотической ситуации и моделирование потенциальных нозоареалов оспы и чумы мелких жвачных животных до 2020 года. // *Ветеринарный врач*. – 2016. – № 1. – С. 11-16.
11. *Sheep pox and goat pox. Summary of Immediate notifications and Follow-ups. OIE* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Disease information/ Immunsummary](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Disease%20information/Immunsummary).
12. Кононов А.В., Кононова С.В., Шумилова И.Н. Нестеров А.А., Шишков А.В., Диев В.И. Культурально-биологические свойства возбудителя нодулярного дерматита крупного рогатого скота, выделенного на территории Российской Федерации в 2015 году // *Ветеринария сегодня*. – 2016. – № 3. – С. 8-18.
13. Борисевич С.В., Сизикова Т.Е., Петров А.А., Карулин А.В., Лебедев В.Н. Нодулярный дерматит: появление новой поксвирусной инфекции в России // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2018. – № 1. – С. 5-11.
14. Usadov T., Morgunov J., Zhivoderov S., Pivova E., Balysheva V., Lunitsyn A. Investigation of pathogenicity of limpy skin disease virus for sheep // *Episone – 11th Annual Meeting «Crossing Barriers»*. ANSES. Paris, 2017. – 131 p.
15. Левченко В.П., Узрюмов Г.А., Гончиков В.Г. Вспышка катаральной лихорадки овец в Бурятии // *Ветеринария*. – 1995. – № 4. – С. 7-8.
16. Mintiens K., Méroc E., Faes C., Abrahantes J.C., Hendrickx G., Staubach C., Gerbier G., Elbers A.R., Aerts M., De Clercq K. Impact of human interventions on spread of bluetongue virus serotype 8 during the 2006 epidemic in north-western Europe // *Prev. Vet. Med.* – 2008. – № 87 (1-2). – P. 145-161.
17. Meiswinkel R., Baldet T., de Deken R., Takken W., Delécolle J.C., Mellor P.S. The 2006 outbreak of bluetongue in Northern Europe – the entomological perspective // *Prev. Vet. Med.* – 2008. – № 87 (1-2). – P. 55-63.
18. Вялых И.В., Фёдоров Г.П., Ногина И.В., Куриннов В.В., Новикова М.Б. Выделение вируса блютанга от импортированного крупного рогатого скота // *Ветеринария*. – 2010. – № 8. – С. 23-26.
19. Guler L., Evik M., Hasoksuz M. Phylogenetic analysis of peste des petits ruminants virus from outbreaks in Turkey during 2008–2012 // *Turkish Journal of Biology*. – 2014. – № 38. – P. 671- 678.
20. Закутский Н.И., Бальшиев В.М., Книзе А.В., Юрков С.Г. Чума мелких жвачных животных (современное состояние, эпизоотология, специфическая профилактика и меры борьбы) // *Научный журнал КубГАУ*. – 2012. – № 83(09). – С. 429-443.
21. Zahur A., Ullah A., Irshad H., Farooq M., Hussain M. and Jahangir M. Epidemiological investigations of a peste des petits ruminants (PPR) outbreak in Afghan sheep in Pakistan // *Vet. J. Pakistan*. – 2009. – № 29 (4). – P. 174-178.
22. Луницин А.В., Гогин А.Е., Ильясов П.В. Чума мелких жвачных животных // *Ветеринария*. – 2017. – №5. – С. 3-9.
23. Буреев И.А., Гавриченко В.А., Жестерев В.И., Калантаненко Ю.Ф. Устройство для культивирования клеток и вирусов // *Патент РФ на изобретение № 2171838, 2001. Оpubл. 08.10.2001. Бюл. № 22.*

Поступила в редакцию 12.03.20
После доработки 17.04.20
Принята к публикации 20.04.20