



ОБЗОРЫ



НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-184>

© МИЩЕНКО А.В., МИЩЕНКО В.А., ГУЛЮКИН М.И., ОГАНЕСЯН А.С., АЛЕКСЕЕНКОВА С.В., ЗАБЕРЕЖНЫЙ А.Д., ГУЛЮКИН А.М., 2023

Персистентная форма вирусной диареи крупного рогатого скота

Мищенко А.В.¹, Мищенко В.А.^{1,2}, Гулюкин М.И.¹, Оганесян А.С.², Алексеенкова С.В.¹, Забережный А.Д.³✉, Гулюкин А.М.¹

¹ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко Российской академии наук», 109428, г. Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», 111622, г. Владимир, Россия;

³ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», 141142, Московская обл., п. Биокомбината, Россия

Резюме

В обзоре приведен анализ данных литературы по проблеме персистентной формы вирусной диареи – болезни слизистых оболочек (ВД-БС) крупного рогатого скота, особенностях возбудителя, организма-хозяина и иммунной системы, приводящих к персистенции вируса. ВД-БС крупного рогатого скота – заболевание, широко распространенное во всем мире, которое наносит значительный экономический ущерб молочному и мясному скотоводству и характеризуется многообразием клинических признаков и симптомов, в том числе поражением органов пищеварения и дыхания, абортными, мертворождениями и рождением нежизнеспособных телят, а также нарушением функции воспроизводства.

Ключевые слова: крупный рогатый скот; персистентная форма вирусной диареи; аборты; сперма; мертворождения; нежизнеспособные телята; лейкопения; тромбоцитопения; транзитная форма ВД-БС; биотипы и генотипы вируса диареи; цитопатогенные и нецитопатогенные штаммы вируса вирусной диареи; иммунодефицитные состояния

Для цитирования: Мищенко А.В., Мищенко В.А., Гулюкин М.И., Оганесян А.С., Алексеенкова С.В., Забережный А.Д., Гулюкин А.М. Персистентная форма вирусной диареи крупного рогатого скота. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(6): 465–478. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-184> EDN: <https://elibrary.ru/ksrusr>

Финансирование. Исследование выполнено за счет Государственного задания № FGUG-2022-0009 «Разработать систему управления рисками возникновения, прогнозирования динамики развития эмерджентных инфекций, с применением системы комплексного анализа биологических и филогенетических свойств возбудителя при использовании методов молекулярной и клеточной инженерии, основанной на фундаментальном изучении факторов инфекционного процесса с целью совершенствования методов диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний»; № FNCE-2022-0010 «Поддержание и развитие коллекций культур клеток и микроорганизмов на основе фундаментальных исследований, разработка бактериальных и вирусных штаммов с заданными свойствами для применения в ветеринарной медицине с использованием методов биотехнологии, в том числе на основе нанобиотехнологий, усовершенствование диагностики и средств специфической профилактики инфекционных болезней».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-184>

Persistent form of bovine viral diarrhea

Alexey V. Mishchenko¹, Vladimir A. Mishchenko^{1,2}, Mikhail I. Gulyukin¹, Andrey S. Oganessian², Svetlana V. Alexeyenkova¹, Alexey D. Zaberezhny³✉, Alexey M. Gulyukin¹¹Federal Scientific Center VIEV, 109428, Moscow, Russia;²Federal Animal Healthcare Center, 111622, Vladimir, Russia;³All-Russian Research and Technological Institution of Industry, 141142, Moscow region, Biocombinata settlement, Russia

Abstract

The review provides an analysis of literature data on the persistent form of Bovine Viral diarrhea/Mucosal disease (BVD) and is focused on virus and host factors, including those related to immune response, that contribute to the persistence of the virus. BVD is a cattle disease widespread throughout the world that causes significant economic damage to dairy and beef cattle. The disease is characterized by a variety of clinical signs, including damage to the digestive and respiratory organs, abortions, stillbirths and other failures of reproductive functions.

Keywords: *cattle; persistent form of bovine viral diarrhea; abortions; sperm; stillbirth; non-viable calves; leucopenia; thrombocytopenia; transitory form of BVD; biotypes and genotypes of viral diarrhea; cytopathogenic and non-cytopathogenic strains of bovine viral diarrhea virus; immune deficiency*

For citation: Mishchenko A.V., Mishchenko V.A., Gulyukin M.I., Oganessian A.S., Alexeyenkova S.V., Zaberezhny A.D., Gulyukin A.M. Persistent form of bovine viral diarrhea. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2023; 68(6): 465-478 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-184> EDN: <https://elibrary.ru/ksrusr>

Contribution: All authors made equal contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding: The study was carried out at the expense of State Assignment No. FGUG-2022-0009 «To develop a system for managing the risks of occurrence, predicting the dynamics of the development of emerging infections, using a system for a comprehensive analysis of the biological and phylogenetic properties of the pathogen using molecular and cellular engineering methods based on a fundamental study of the factors of the infectious process in order to improve the methods of diagnostics, prevention and treatment of infectious diseases»; No. FNCE-2022-0010 «Maintenance and development of collections of cell cultures and microorganisms based on fundamental research, development of bacterial and viral strains with desired properties for use in veterinary medicine using biotechnology methods, including those based on nanobiotechnology, improvement of diagnostics and means of specific prevention of infectious diseases».

Conflict of interests. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

Рентабельность скотоводства обеспечивается рядом факторов, в том числе высоким генетическим потенциалом животных, полноценным кормлением и благополучием по инфекционным, инвазионным и массовым незаразным болезням. Среди многообразия вирусных агентов, вызывающих патологии у крупного рогатого скота (КРС), особую роль играет возбудитель вирусной диареи – болезни слизистых оболочек (ВД-БС), которая широко распространена в большинстве стран мира [1]. По вышеуказанным причинам в 2007 г. Всемирная организация охраны здоровья животных (ВОЗЖ) внесла ВД-БС в список болезней, подлежащих нотификации [2–4].

В результате инфицирования вирусом ВД-БС КРС у животных наблюдается широкий диапазон клинических проявлений, обусловленных поражением органов пищеварения, дыхания и репродуктивной системы [3, 5]. Заболевание может протекать как в субклинической, так и манифестной форме с гибелью инфицированных животных. Клинические признаки

и течение заболевания могут быть разными в зависимости от различных изолятов вируса.

Цель работы – обзор проблемы персистентной формы ВД-БС КРС.

Результаты

Возбудителем ВД-БС КРС являются три различающиеся антигенно и генетически вируса, относящиеся к роду *Pestivirus*, семейству *Flaviviridae*: пестивирус А (bovine viral diarrhea virus 1, BVDV-1), В (BVDV-2) и Н (BVDV-3, HoBiPeV) [6, 7]. В настоящее время в составе 1-го типа вируса диареи идентифицирован 21 подтип; 2-го типа – 5 подтипов; 3-го типа – 4 подтипа [4, 8, 9–14]. Все пестивирусы имеют сходное строение, их геном представлен одной положительной цепью РНК размером 12,3 тыс. нуклеотидов, которая имеет одну открытую рамку считывания длиной около 4000 кодонов, кодирующую 4 структурных белка (С, E^{ms}, E1 и E2) и 8 неструктурных белков (N^{pro}, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) [7, 15–19].

ВД-БС диагностируется у КРС всех возрастов и носит, как правило, стационарный характер [63, 64].

КРС является естественным хозяином вируса ВД-БС КРС, который вызывает поражение слизистых оболочек, респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также репродуктивной системы. К вирусу ВД-БС восприимчивы КРС, овцы, козы, зубры, буйволы, олени, верблюды лоси, маралы и свиньи [16, 20–24]. Инкубационный период при ВД-БС колеблется от 2 до 14 сут. Клинические признаки вирусной диареи регистрируются у КРС всех возрастов, в том числе и у новорожденных телят, но при персистентной инфекции клинические признаки практически не проявляются. Клинико-морфологическая манифестация вирусной диареи КРС при современных условиях содержания определяется состоянием иммунной системы инфицированного животного, которое характеризуется вирусиндуцированной иммуносупрессией и является результатом прямого воздействия возбудителя на лимфоидные клетки [18, 25, 26]. Заболевание может протекать субклинически или в легкой форме, сопровождаясь субфебрильной лихорадкой, диареей и кашлем [25]. В редких случаях при остром течении у инфицированных животных могут наблюдаться высокая температура и кровотечение во внутренних органах. Во время вспышек в конце 80-х и начале 90-х годов прошлого века, вызванных высоковирулентными штаммами вируса ВД-БС 2-го генотипа, регистрировалась гибель животных. Считается, что изоляты вируса ВД-БС 1-го генотипа имеют низкую вирулентность, но также могут вызывать аналогичные клинические признаки при остром течении заболевания, хотя и очень редко [2, 27]. Степень и тяжесть клинических признаков, вызванных вирусом ВД-БС, у пораженных животных сильно варьирует [2, 28]. Основными факторами, обуславливающими клиническую картину заболевания, являются: два типа инфекции с совершенно разным участием иммунной системы (иммунный ответ при транзитной вирусемии и иммунотолерантность при персистирующей инфекции), два разных биотипа вируса (нецитопатический и цитопатический), а также генетическое разнообразие как изолятов возбудителя ВД-БС, так и животных-хозяев [14, 29].

Вирус ВД-БС передается контактным, аэрогенным, алиментарным, половым и трансплацентарным путями. Основным источником и резервуаром возбудителя ВД-БС являются больные и персистентно инфицированные, в том числе и дикие, животные [20, 31–34]. Эти животные выделяют во внешнюю среду большое количества вируса с мочой, фекалиями, молоком и другими выделениями [23]. Большую угрозу распространения нецитопатогенного вируса ВД-БС представляет сперма инфицированных быков-производителей [9, 21, 35, 36]. Все это приводит к циркуляции возбудителя в популяциях КРС, которая поддерживается, благодаря наличию персистентно инфицированных животных.

Межвидовая передача возбудителя отмечается после близкого контакта инфицированного КРС с овцами, козами и свиньями [31, 37]. У инфицированных вирусом ВД-БС беременных овец, коз, свиней и вер-

блюдовых регистрируются аборты, мертворождения и рождение нежизнеспособного потомства [16, 36].

Все штаммы вируса ВД-БС обладают тератогенными свойствами. При вирусной диарее аборты у КРС происходят в разные периоды (18–45, 40–125, 125–175 сут) стельности [8, 23, 35, 38], что наносит значительный экономический ущерб животноводству, особенно мясному скотоводству [8, 33, 39–43]. В США ущерб, наносимый вирусной диареей, в среднем составляет 200 долл. на корову [44–46]. По данным ряда других исследователей, прямые экономические потери среди серонегативных коров составляют 88–687 долл./животное [2, 47], а потери на национальном уровне составляют от 10 до 40 млн долл. на 1 млн отелов [33, 48].

Вирусы ВД-БС в зависимости от способности вызывать цитопатический эффект в культуре клеток классифицируются на цитопатогенный и нецитопатогенный биотипы. Цитопатогенные изоляты ВД-БС вызывают гибель инфицированных клеток посредством апоптоза и индуцируют экспрессию интерферонов (IFN) [49–51]. Серологически оба биотипа вируса идентичны [29]. Два биотипа вируса ВД-БС тесно связаны с двумя принципиально разными формами инфекции у КРС – транзитной у цитопатогенного и персистирующей у нецитопатогенного. Важно отметить, что цитопатогенность пестивируса не коррелирует с его вирулентностью, поскольку вирулентные изоляты возбудителя относятся к нецитопатическому биотипу [43, 52]. Нечитопатогенный вирус является наиболее распространенным природным биотипом.

Нечитопатогенный биотип вируса ВД-БС был обнаружен в пробах патологического материала от домашних и диких животных из фактически всех регионов мира, в том числе в Российской Федерации и сопредельных странах [1, 4, 6, 12, 14, 21, 28, 53–59]. В популяциях естественно-восприимчивых животных преобладание нецитопатогенного биотипа вируса ВД-БС выражено достаточно сильно (до 90% превалентности), что в большинстве случаев обусловлено способностью нецитопатогенного биотипа вызывать персистирующую инфекцию при внутриутробном инфицировании [60], которое в свою очередь приводит к рождению персистентно инфицированных телят – главного источника возбудителя в популяции, и способствует формированию стационарного неблагополучия по ВД-БС в хозяйстве. Укоренение в популяции хозяйства нецитопатогенного биотипа имеет большой эпизоотический эффект в силу большей вероятности трансплацентарной инфекции, абортов, развития персистентной инфекции плодов, а также острых иммуносупрессивных состояний поголовья при постнатальных формах инфекции [33, 45, 61].

Цитопатогенные биотипы вируса ВД-БС возникают из нецитопатогенных биотипов у персистентно инфицированных животных в результате рекомбинации РНК [62]. Одной из распространенных модификаций генома вируса ВД-БС для получения цитопатогенного биотипа является вставка фрагментов клеточного гена,

например, вставки убиквитин- или убиквитин-подобных генов, которые могут сопровождаться или не сопровождаться дупликациями вирусного генома, включая область NS3 [63]. Установлено, что точечная мутация (Y2441C) в NS4B может менять биотип вируса ВД-БС с цитопатического на нецитопатический [26].

На молекулярном уровне цитопатогенные и нецитопатогенные изоляты вируса ВД-БС можно различить по неструктурным белкам в инфицированной клетке. В результате репликации цитопатогенного изолята вируса ВД-БС в инфицированной клетке образуются неструктурный белок NS3 вместе с белком NS2-NS3, тогда как при репликации нецитопатогенного изолята вируса может быть обнаружена только нерасщепленная форма неструктурного белка NS2-NS3 [7]. Особенностью репликации нецитопатогенных пести-вирусов является строго регламентированное подавление расщепления неструктурного белка NS2-NS3, которое необходимо для сохранения фенотипа нецитопатогенного вируса, что является предпосылкой для возникновения персистирующих инфекций при внутриутробной инфекции, которая приводит к внутриутробному инфицированию телят [15, 64].

Инфицирование неиммунного КРС нецитопатогенным биотипом вируса ВД-БС приводит к острой инфекции с транзитной виремией, которая начинается на 3-и сутки после заражения. Продолжительность составляет 10–14 сут, со следующими клиническими признаками: кратковременной транзитной лейкопенией (до 2880–3800 кл/мкл в течение 8–10 сут); лимфопенией и тромбоцитопенией; иммуносупрессией; абортами и диарей [23, 65–71]. У телят развивалась тяжелая тромбоцитопения (менее 5000 тромбоцитов/мкл) с гемorragиями после экспериментального заражения нецитопатогенным штаммом вируса ВД-БС, а в ряде случаев наступала их гибель [15]. Поражение мезентериальных лимфатических узлов и подслизистых ганглиев желудочно-кишечного тракта, а также нарушение нервной функции кишечника может быть причиной диареи при остром течении заболевания [28, 52]. Но у телят с титром $1 : 32$ ($5,0 \log_2$) и выше вируснейтрализующих антител к вирусу ВД-БС тромбоцитопения практически не развивалась [20].

При остром течении заболевания КРС может полностью выздороветь через 3 нед [72]. Переболевший КРС обладает иммунитетом к возбудителю, но вирус может быть выявлен в мононуклеарных клетках периферической крови в течение 98 сут и более после выздоровления. Несмотря на это, считается, что животные в естественных условиях маловероятно могут быть источниками возбудителя [37].

Попадание в организм КРС вируса ВД-БС сопряжено с накоплением его в местах первичной репликации (слизистые оболочки), поступлением его в кровеносную и лимфатическую системы, с последующим распространением и размножением во многих органах и тканях восприимчивого организма.

Иммуносупрессивное действие обоих биотипов вируса обусловлено прямым воздействием возбудителя на циркулирующие Т- и В-лимфоциты [73], разруше-

нием инфицированных вирусом лимфоцитов Т-клетками [74] и апоптозом лимфоцитов в лимфатических узлах и лимфоидных тканях респираторного и пищеварительного тракта [75], подавлением фагоцитарной функции макрофагов [76]. В результате снижается способность иммунной системы реагировать на другие инфекционные агенты, что способствует развитию вторичных заболеваний или рецидиву имеющихся инфекций, не позволяя сформировать иммунный ответ на введение вакцины [73, 77].

Согласно результатам экспериментального назального заражения телят нецитопатогенным биотипом возбудителя ВД-БС, основными местами локализации вируса были: энтероциты, пейеровы бляшки, тимус, лимфатические узлы, селезенка, миндалины и печень [68, 78]. Возбудитель обладает выраженным тропизмом к быстро размножающимся клеткам эпителиальной ретикулоэндотелиальной системы, особенно к клеткам плода. Нечитопатические штаммы вируса обладают тропизмом к лейкоцитам, лимфоидным органам и дыхательным путям, в то время как цитопатические штаммы более ограничены пищеварительным трактом [79].

G. Seong и соавт., используя мышей в качестве биологической модели, показали, что нецитопатогенный изолят вируса ВД-БС 1-го генотипа и нецитопатогенный изолят вируса ВД-БС 2-го генотипа по-разному взаимодействуют с врожденным иммунным ответом [19]. Так, у мышей, инфицированных нецитопатогенным изолятом вируса ВД-БС 2-го генотипа, проточный цитометрический анализ выявил заметно меньшее количество CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов и более низкую экспрессию костимулирующих молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) и главного комплекса гистосовместимости класса II, чем у мышей, инфицированных нецитопатогенным изолятом вируса ВД-БС 1-го генотипа. Выработка интерлейкина-6 и моноцитарного хемотаксического белка-1 была выше в плазме мышей, инфицированных нецитопатогенным изолятом вируса ВД-БС 2-го генотипа, чем при инфицировании изолятом вируса ВД-БС 1-го генотипа [19].

E. Peterhans и соавт. установили, что вирусные белки N^{pro} и E^{ms} участвуют в уклонении вируса от иммунного ответа у КРС при инфицировании [17, 80, 81]. Нечитопатогенный вирус ингибирует индукцию IFN I типа (α/β) посредством действия вирусной РНКазы (E^{ms}) и N-концевой протеазы (N^{pro}) [82]. N^{pro} разрушает регуляторный фактор IFN III типа, таким образом ингибируя транскрипцию IFN- β и его противовирусную активность в соседних клетках [83]. Белок E^{ms} связывается с двухцепочечной РНК и разрушает ее, предотвращая ее связывание с клетками и индукцию IFN [74, 84]. Предполагается, что вышеуказанная особенность патогенеза нецитопатогенных изолятов вируса ВД-БС обуславливает развитие персистентной инфекции.

Последствия внутриутробных инфекций ВД-БС сложны и зависят от возраста плода и времени инфицирования. В течение первых 18 дней стельности, пока эмбрион не прикреплен, его инфицирование

не происходит. Заражение животных любым биотипом в период с 29-го по 41-й день стельности может привести к инфицированию эмбриона, его гибели и лизису [85]. Инфицирование в I триместр (с 40-го по 125-й дни) стельности нецитопатогенными вирусами ведет к виремии плода и иммунотолерантности. Инфицирование во II триместре (между 80-м и 150-м днями) стельности обоими биотипами может привести к аборту или тератогенным эффектам у плода, к которым относятся: атрофия мозжечка, дегенерация, брахигнатизм, образование псевдокист в головном мозге, а также в тимусе и костях [41, 65, 86]. Инфицирование плода вирусом ВД-БС на поздних сроках стельности (со 125-го дня) может приводить к транзиторной инфекции и адаптивному иммунному ответу у эмбриона. Происходит активная элиминация возбудителя, о чем свидетельствуют вируснейтрализующие антитела у телят после отела [87]. Телята при этом рождаются здоровые.

Экспериментальное заражение стельных коров цитопатогенным биотипом вируса ВД-БС в период между 63-м и 107-м днями стельности не приводило к рождению персистентно инфицированных телят, что свидетельствует о неспособности цитопатогенных биотипов вирусов ВД-БС вызывать персистирующую инфекцию, несмотря на инфицирование плода [60, 88]. Указанное выше свидетельствует о том, что в организме плода в ответ на инфицирование цитопатогенными изолятами возбудителя ВД-БС запускается комплекс реакций, которые подавляют его репликацию и не позволяют развиваться персистентной инфекции. Одним из объяснений данного явления может быть индукция IFN I типа плодом при инфицировании цитопатогенным возбудителем, который находился в амниотической жидкости и селезенке плода [27, 50]. При исследовании инфицированных плодов было установлено, что цитопатогенный изолят вируса выделяется только из проб селезенки, что позволяет сделать предположение об ограниченной его репликации, в отличие от нецитопатогенного изолята, который был выделен не только из селезенки, но из амниотической жидкости [60].

Персистирующая инфекция возникает только при инфицировании плода нецитопатогенным биотипом вируса ВД-БС до формирования его иммунной системы. Инфицирование животных нецитопатогенным биотипом вируса ВД-БС в период с 25-го до 90-го дня стельности, в редких случаях на 18-й и 125-й дни [30, 89], приводит к рождению персистентно инфицированных телят.

При инфицировании плода нецитопатогенным вирусом ВД-БС не было обнаружено активности IFN I типа в амниотической жидкости животных, наблюдалась низкая активность в пробах селезенки через 5 и 7 сут после заражения, несмотря то что нецитопатогенный вирус реплицировался на более высоких уровнях, чем цитопатогенный [60]. Вышеизложенное указывает на то, что индукция IFN I типа существенно подавлена у плодов, инфицированных нецитопатогенным вирусом ВД-БС, по сравнению

с плодами, инфицированными цитопатогенным вирусом [90]. Индукция IFN I типа при инфицировании цитопатогенным вирусом ВД-БС предотвращает развитие у плода иммунологической толерантности к нему, поэтому элиминация возбудителя происходит, когда плод становится иммунологически компетентным [77, 91].

Также возможным объяснением персистенции вируса ВД-БС является то, что инфицирование плода нецитопатогенным вирусом происходит на ранних стадиях стельности (< 125 дней), когда Т-клетки в тимусе плода отбираются на основе распознавания ими антигенов организма, что приводит к тому, что Т-клетки распознают антигены возбудителя как «собственные» антигены и, соответственно, формируется состояние, называемое иммунотолерантностью, при котором элементы адаптивной иммунной системы не реагируют на вирусные антигены и не выводят вирус из тканей плода [42, 92], что ведет к вирусоносительству [80] и постоянной виремии. Такие животные являются скрытыми источниками вируса, который они выделяют во внешнюю среду [81].

У персистентно инфицированных нецитопатогенным вирусом ВД-БС животных возбудитель концентрируется с высокой вирусной нагрузкой в лимфатических узлах, эпителиальных и лимфоидных клетках желудочно-кишечного тракта, легких, коже, тимусе и головном мозге [93]. После рождения у персистентно инфицированных телят не вырабатываются антитела к вирусу и не происходит элиминации, поэтому в течение жизни, они выделяют значительное количество вируса с выделениями, включая молоко, сперму, слюну, выделения из носа, мочу, кровь и аэрозоли [66]. Телята могут быть клинически здоровыми, но отставать в развитии [22]. Основные физиологические параметры (температура, частота дыхания и сердцебиения) у персистентно инфицированных животных находятся в пределах нормы [94], но концентрация гормонов щитовидной железы значительно ниже, чем у здоровых телят [95]. У животных наблюдается снижение привесов, задержка в росте [96]. Часто наблюдаются хронические или рецидивирующие кишечные и/или легочные симптомы, однако в ряде случаев единственными признаками персистирующей инфекции являются дерматологические, неврологические или гематологические нарушения [97].

Персистентно инфицированные животные восприимчивы к вторичным заболеваниям, что свидетельствует о плохом иммунном ответе [96], и более восприимчивы к развитию респираторных и кишечных заболеваний, вызванных вирусами парагриппа-3, инфекционного ринотрахеита, респираторно-синцитиальной инфекции, рота- и коронавирусами, а также пастреллами и манхеймиями. В сочетании с восприимчивостью к заболеваниям слизистых оболочек это приводит к низкой выживаемости большинства персистентно инфицированных животных [33, 51]. Считается, что только 28% персистентно инфицированных телят доживает до 2-летнего возраста [98].

У персистентно инфицированного КРС в результате мутаций или рекомбинаций персистирующего нецитопатогенного вируса в цитопатогенный биотип развивается заболевание слизистых оболочек [14, 40, 99, 100] с клиническими признаками их поражения, а также лимфоидной ткани, желудочно-кишечного тракта и с диареей [101]. Заболевание протекает в острой форме, при этом были описаны и единичные случаи хронического течения болезни [93]. В стадах, где циркулирует нецитопатогенный вирус ВД-БС, постинфекционные антитела регистрируются у 80% животных [29].

Заболевание может быть воспроизведено экспериментально суперинфекцией цитопатогенным штаммом вируса, антигенно гомологичным персистирующему нецитопатогенному штамму [14, 99, 102].

При заболевании слизистых оболочек цитопатогенный вирус первоначально локализуется в зародышевых центрах лимфатических узлов, миндалинах, лимфоидной ткани кишечника и пейеровых бляшек. Инфицирование клеток цитопатогенным вирусом приводит к апоптозу инфицированных клеток главным образом в пейеровых бляшках [75]. В дальнейшем возбудитель распространяется в эпителий желудочно-кишечного тракта [23, 93]. При поражении эпителия образуются эрозии и изъязвления с обнажением нижележащей соединительной ткани, что приводит к диарее, обезвоживанию с последующим осложнениям бактериальными инфекциями.

Цитопатогенный вирус способствует активации и дифференцировке моноцитов, но то же время ингибирует презентацию антигена Т-клеткам, что приводит к неконтролируемому воспалению и усилению виремии, и при этом одновременно ослабляет противовирусную защиту [103].

Основным путем распространения вируса ВД-БС в благополучные по заболеванию хозяйства являются:

- прямые и косвенные контакты с больными и персистентно инфицированными животными;
- введение в стада персистентно инфицированных животных;
- использование инфицированного генетического материала;
- использование контаминированных аттенуированных вакцин.

После заноса возбудителя вирусной диареи в стадо КРС распространение в популяции может происходить следующим образом:

1. Возникновение у восприимчивых животных проходящих («транзитных») острых форм вирусной диареи и дальнейшая передача вируса другим животным. Животные с «транзитной» острой формой инфекции являются кратковременными и тупиковыми источниками вируса.

2. Возникновение пожизненной персистентной инфекции у отдельных животных (не более чем у 1,5% в стаде) путем подавления их иммунной системы. Животные с персистентной формой инфекции представляют собой постоянный источник возбудителя в стаде, который играет основную роль в поддер-

жании стационарного неблагополучия хозяйства. Эти животные выделяют во внешнюю среду с секретами и экскрементами большое количество вируса на протяжении всей жизни, являются постоянным источником распространения возбудителя среди наивных животных и представляют собой наиболее важный резервуар, поддерживающий вирус в популяции [41, 62, 66]. Следовательно, фактически поголовный скрининг – это единственная эффективная диагностическая мера для их выявления.

Основополагающим пунктом программ контроля и ликвидации ВД-БС КРС являются диагностические исследования, которые предусматривают выявление и удаление персистентно инфицированных животных из инфицированных стад и последующий регулярный мониторинг, подтверждающий статус свободного от этой инфекции стада [104].

Для выявления персистентно инфицированных животных проводят выделение вируса из проб крови или индикацию вируса методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммуноферментного анализа [30]. С учетом наличия колостральных антител у телят до 3-месячного возраста, выделение вируса проводят из лейкоцитарных фракций цельной крови [105]. Диагноз на персистентную инфекцию устанавливают только при двукратных положительных результатах выделения вируса или обнаружении РНК в ПЦР в парных пробах крови или ее сыворотки [2, 32]. Методы диагностики и средства специфической профилактики вирусной диареи определены рекомендациями ВОЗЖ [3].

Контроль и ликвидации ВД-БС КРС в хозяйствах основывается на вакцинации, недопущении в стада и удалении персистентно инфицированных животных, соблюдении правил содержания КРС и общих мер биозащиты на предприятиях (сегрегация популяции и оборот стада, гигиена и санитария на фермах, контроль установленных режимов/процедур и управленческих решений) [104].

В РФ отсутствуют программы контроля ВД-БС на федеральном и региональных уровнях, а для иммунизации КРС широко используются инактивированные и живые вакцины отечественных и зарубежных производителей [106]. Для профилактики ВД-БС применяют аттенуированные, инактивированные вакцины и вакцины на основе генно-инженерных конструкций [107]. Цель вакцинации заключается в защите от острой инфекции нетелей и коров и от внутриутробного инфицирования плода. Считается, что идеальная вакцина должна обеспечить предотвращение трансплацентарного инфицирования эмбриона.

Установлено, что профилактическая иммунизация стельных животных может обеспечить защиту плода от внутриутробного инфицирования и последующего развития персистентной инфекции [102, 108–110].

Использование аттенуированных вакцин для профилактики вирусных болезней КРС представляет значительный риск, поскольку такие вакцины могут быть контаминированы нецитопатогенным вирусом ВД-БС при производстве и являться потенциальным источ-

ником вируса ВД-БС для восприимчивых животных [106, 111]. Наибольшую опасность живые вакцины представляют для стельных коров из-за риска трансплацентарной инфекции [2, 32, 44, 60, 65, 79, 97, 112]. Так, 23 февраля 1999 г. Служба охраны здоровья животных Нидерландов рекомендовала немедленно прекратить иммунизацию маркерной вакциной против вируса герпеса КРС по причине вспышек ВД-БС на четырех молочных фермах. При выяснении причин появления у КРС клинических симптомов вирусной диареи было установлено, что партия вакцины была контаминирована возбудителем ВД-БС 2-го типа [113].

На данный момент для профилактики ВД-БС применяют модифицированные живые вакцины, которые хорошо защищают от клинического проявления заболевания, но профилактика внутриутробной инфекции и инфицирования телят при их введении считается неполной [102, 110]. Установлено, что иммунизация стельных телок контаминированной нецитопатогенным вирусом ВД-БС модифицированной живой вакциной против ВД-БС привела к инфицированию плодов у всех вакцинированных животных, кроме того, нецитопатогенный вирус ВД-БС передавался от иммунизированных животных невакцинированным телкам, вызывая внутриутробные инфекции [90, 111, 112].

Инактивированные противовирусные вакцины являются безопасными и рекомендованы для иммунизации КРС, в том числе и стельных коров. Однако при этом требуется проведение ревакцинации [40, 102, 113].

Заключение

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что основным источником и естественным резервуаром возбудителя ВД-БС в популяции КРС являются персистентно инфицированные животные, которые выделяют во внешнюю среду вирус, заражая восприимчивых животных, в связи с чем выявление их в стадах при тестировании и удаление является ключевым в борьбе за благополучие.

Все штаммы вируса вирусной диареи являются тератогенными.

Заболевание вирусной диареей может возникать как спонтанно в результате мутации нецитопатогенного штамма вируса у инфицированных животных, так при суперинфицировании животных с персистентной инфекцией цитопатогенным вирусом.

Живые животные, генетический материал и живые противовирусные вакцины, изготовленные с использованием контаминированных цитопатическим вирусом культур клеток, могут быть потенциальным источником вируса ВД-БС для восприимчивых животных.

Основной мерой борьбы с персистентной формой диареи и ее профилактики является выявление и удаление из стада персистентно инфицированных вирусоносителей, что достигается путем диагностического тестирования всех животных стада и регулярного

мониторинга, подтверждающего статус стада, свободного от вирусной диареи. Исполнение мероприятия по биозащите предприятий содержащих КРС, будет способствовать профилактике распространения ВД-БС КРС в стадах РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенкова С.В., Юров К.П., Гальнбек Т.В., Калита И.А., Юров К.П. Проверка клеточных культур на контаминацию вирусом диареи КРС – необходимое условие производства биологических препаратов. *Российский сельскохозяйственный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2013; (1): 15–8. <https://elibrary.ru/pyednf>
2. Алипер Т.И., Верховская А.Е., Верховский О.А. Вирусная диарея крупного рогатого скота. В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: Медицинское информационное агентство; 2013: 890–6.
3. Блохин А.А., Молев А.И. Клинико-морфологическая манифестация вирусной диареи крупного рогатого скота у новорожденных телят. *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2013; (6) 42–6. <https://elibrary.ru/rknyuv>
4. Нефедченко А.В., Котенева С.В., Глотова Т.И., Глов А.Г. Выявление пестивирусов крупного рогатого скота при помощи мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(2): 95–102. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-95-102> <https://elibrary.ru/rddyvy>
5. Глов А.Г., Глотова Т.И., Нефедченко А.В., Котенева С.В. Генетический полиморфизм и распространение пестивирусов (Flaviviridae: Pestivirus) крупного рогатого скота в мире и в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(1): 18–26. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-96> <https://elibrary.ru/volumf>
6. Глов А.Г., Глотова Т.И. Вирусная диарея: значение в патологии воспроизводства крупного рогатого скота. *Ветеринария*. 2015; (4): 3–8. <https://elibrary.ru/tolyrt>
7. Глов А.Г., Глотова Т.И. Стратегия и принципы контроля вирусной диареи крупного рогатого скота. *Ветеринария*. 2018; (8): 3–12. <https://doi.org/10.30896/004224846.2018.21.8.03212> <https://elibrary.ru/xvrlzb>
8. Глов А.Г., Глотова Т.И., Зайцев Ю.Н., Пьянков О.В., Сергеев А.Н., Гулюкин М.И. Патогенность нецитопатогенных изолятов вируса диареи-болезни слизистых оболочек для серонегативных телят. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(4): 46–9. <https://elibrary.ru/sxuxkf>
9. Глов А.Г., Глотова Т.И., Семенова О.В., Котенева С.В., Сергеев А.А., Сергеев А.Н. Патогенность изолятов различных биотипов вируса вирусной диареи-болезни слизистых оболочек для серонегативных телят. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2015; (1): 19–22. <https://elibrary.ru/tilnfn>
10. Глов А.Г., Глотова Т.И., Южаков А.Г., Иванов Е.В. Вирусная диарея-болезнь слизистых оболочек крупного рогатого скота. В кн.: Алипер Т.И., ред. *Актуальные инфекционные болезни крупного рогатого скота: Руководство*. М.: Сельскохозяйственные технологии; 2021: 291–324. <https://doi.org/10.31016/viev-2020-6> <https://elibrary.ru/qxnxyt>
11. Глов А.Г., Глотова Т.И., Южаков А.Г., Забережный А.Д., Алипер Т.И. Выделение на территории Российской Федерации нецитопатогенного агента 2-го генотипа вируса диареи-болезни слизистых оболочек КРС. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54(5): 43–7. <https://elibrary.ru/lajykf>
12. Глов А.Г., Никонова А.А., Котенева С.В., Глов А.Г. Способ борьбы с персистентной инфекцией при вирусной диарее. *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки*. 2019; 49(2): 49–56. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2019-2-6> <https://elibrary.ru/zhfukt>
13. Гулюкин М.И., Юров К.П., Глов А.Г., Донченко Н.А. Стратегия борьбы с вирусной диареей-болезнью слизистых КРС в животноводческих хозяйствах Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(6): 13–8. <https://elibrary.ru/rpbqur>
14. Дубаневич О.В. Вирусная диарея-болезнь слизистых КРС (обзор). *Этизоотология, иммунология, фармакология и санитария*. 2012; (3): 13–21.

15. Дубаневич О.В., Тяпша Ю. Выявление и генетическое типирование (по региону 5-UTR) вирусов диареи КРС, циркулирующих на территории Республики Беларусь. *Эпизоотология, иммунология, фармакология и санитария*. 2021; (2): 7–11. <https://doi.org/10.47612/2224-168X-2021-2-7-11> <https://elibrary.ru/uiedov>
16. Мищенко В.А., Черных О.Ю., Мищенко А.В., Якубенко Е.В., Думова В.В. Превалентность антител к вирусу вирусной диареи крупного рогатого скота в сыворотке крови жвачных животных. *Ветеринария Кубани*. 2012; (5): 19–20. <https://elibrary.ru/pfxhxl>
17. Котенева С.В., Нефедченко А.В., Глотова Т.И., Глов А.Г. Генетический полиморфизм возбудителя вирусной диареи (болезни слизистых оболочек) КРС на молочных комплексах Сибири. *Сельскохозяйственная биология*. 2018; 53(6): 1238–46. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.6.1238rus> <https://elibrary.ru/yufqkl>
18. Михайлова В.В., Лобова Т.П., Шишкина М.С., Скворцова А.Н. Анализ результатов эпизоотологического мониторинга вирусной диареи болезни слизистых крупного рогатого скота в Российской Федерации по данным отчетности 4-вет за 2020 год. *Аграрная наука*. 2021; 354(11-12): 36–9. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-36-39>
19. Нефедченко А.В., Глов А.Г., Глотова Т.И., Кунгурцева О.В. Выявление животных, персистентно инфицированных вирусом ВД-БС КРС, методом ПЦР. *Ветеринария*. 2011; (12): 21–5. <https://elibrary.ru/ououlv>
20. Нефедченко А.В., Котенева С.В., Глотова Т.И., Глов А.Г. Мониторинг инфицированности спермы бычков-производителей вирусами на головном предприятии. *Ветеринария*. 2022; (9): 18–23. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.9.18-23> <https://elibrary.ru/njavm>
21. Черных О.Ю., Мищенко А.В., Мищенко В.А., Кривонос Р.А., Дробин Ю.Д., Лысенко А.А. Проблема контаминация противовирусных вакцин в мире и в России. *Ветеринария Кубани*. 2019; (3): 3–6. <https://elibrary.ru/zjdbfu>
22. Черных О.Ю., Шевченко А.А., Джаилиди Г.А., Мищенко В.А., Мищенко А.В., Шевкопляс В.Н. Проблема вирусной диареи крупного рогатого скота. *Труды Кубанского государственного аграрного университета*. 2016; 58(1): 195–8. <https://elibrary.ru/whwkcbl>
23. Шилова Е.Н. Ликвидация вирусной диареи крупного рогатого скота в молочных стадах как мера повышения репродуктивного потенциала. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2019; (4): 45–7. <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2019.4.45> <https://elibrary.ru/bonxoa>
24. Южаков А.Г., Устинова Г.И., Глов А.Г., Глотова Т.И., Нефедченко А.В., Кунгурцева О.В. и др. Филогенетический анализ нецитопатогенных изолятов вируса вирусной диареи крупного рогатого скота. *Ветеринария*. 2009; (6): 29–32. <https://elibrary.ru/kwzdpd>
25. Юров Г.К., Алексеенкова С.В., Диас-Хименес К.А., Неутров М.П., Юров К.П. Антигенные свойства нецитопатогенных штаммов вируса диареи-болезни слизистых крупного рогатого скота. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2013; (2): 24–6. <https://elibrary.ru/rxglhp>
26. Агаров Е.В., Murray C.L., Frolov I., Qu L., Myers T.M., Rice C.M. Uncleaved NS2-3 is required for production of infectious bovine viral diarrhoea virus. *J. Virol.* 2004; 78(5): 2414–25. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.5.2414-2425.2004>
27. Vachofen C., Braun U., Hilbe M., Ehrensperger F., Stalder H., Peterhans E. Clinical appearance and pathology of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus of different genetic subgroups. *Vet. Microbiol.* 2010; 141(3-4): 258–67. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.09.022>
28. Vachofen C., Vogt H.-R., Stalder H., Mathys T., Zanoni R., Hilbe M., et al. Persistent infections after natural transmission of bovine viral diarrhoea virus from cattle to goats and among goats. *Vet. Res.* 2013; 44(1): 32. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-32>
29. Baigent S.J., Goodbourn S., McCauley J.W. Differential activation of interferon regulatory factors-3 and -7 by non-cytopathogenic and cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2004; 100(3-4): 135–44. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2004.04.003>
30. Baigent S.J., Zhang G., Fray M.D., Flick-Smith H., Goodbourn S., McCauley J.W. Inhibition of beta interferon transcription by non-cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus is through an interferon regulatory factor 3-dependent mechanism. *J. Virol.* 2002; 76(18): 8979–88. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.8979-8988.2002>
31. Baker J.C. The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1995; 11(3): 425–46. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30460-6](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30460-6)
32. Barkema H.W., Bartek C.J., Van Wuyckhuise L., Hesselink J.W., Holzhauser M., Weber M.F., et al. Outbreak of bovine virus diarrhoea on Dutch dairy farms induced by bovine herpesvirus 1 marker vaccine contaminated with bovine virus diarrhoea virus type 2. *Tijdschr. Diergeneesk.* 2001; 126(6): 158–65. (in Dutch)
33. Becher P., Tautz N. RNA recombination in pestiviruses: Cellular RNA sequences in viral genomes highlight the role of host factors for viral persistence and lethal disease. *RNA Biol.* 2011; 8(2): 216–24. <https://doi.org/10.4161/rna.8.2.14514>
34. Becher P., Orlich M., Thiel H.J. RNA recombination between persisting pestivirus and a vaccine strain: generation of cytopathogenic virus and induction of lethal disease. *J. Virol.* 2001; 75(14): 6256–64. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.14.6256-6264.2001>
35. Blanchard P.C., Ridpath J.F., Walker J.B., Hietala S.K. An outbreak of late-term abortions, premature births, and congenital deformities associated with a bovine viral diarrhoea virus 1 subtype b that induces thrombocytopenia. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2010; 22(1): 128–31. <https://doi.org/10.1177/104063871002200127>
36. Booth R.E., Brownlie J. Establishing a pilot bovine viral diarrhoea virus eradication scheme in Somerset. *Vet. Rec.* 2012; 170(3): 73. <https://doi.org/10.1136/vr.100191>
37. Chapter 3.4.7. Bovine viral diarrhoea. In: *Manual of Standards for Diagnostic and Vaccines for Terrestrial Animals*. WOAHP Terrestrial Manual; 2018: 1075–96.
38. Braun U., Thür B., Weiss M., Giger T. Bovine virus diarrhoea/mucosal disease in cattle—clinical findings in 103 calves and cattle. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 1996; 138(10): 465–75. (in German)
39. Brock K.V., Cortese V.S. Experimental fetal challenge using type II bovine viral diarrhoea virus in cattle vaccinated with modified-live virus vaccine. *Vet. Ther.* 2001; 2(4): 354–60.
40. Brock K.V. The many faces of bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2004; 20(1): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2003.12.002>
41. Brown T.T., DeLahunta A., Bistner S.I., Scott F.W., McEntee K. Pathogenetic studies of infection of the bovine fetus with bovine viral diarrhoea virus. I. Cerebellar atrophy. *Vet. Pathol.* 1974; 11(6): 486–505. <https://doi.org/10.1177/030098587401100604>
42. Brownlie J., Clarke M.C., Howard C.J. Experimental infection of cattle in early pregnancy with a cytopathic strain of bovine viral diarrhoea virus. *Res. Vet. Sci.* 1989; 46(3): 307–11.
43. Brownlie J., Clarke M.C., Howard C.J. Experimental production of fatal mucosal disease in cattle. *Vet. Rec.* 1984; 114(22): 535–6. <https://doi.org/10.1136/vr.114.22.535>
44. Brownlie J., Clarke M.C., Howard C.J., Pocock D.H. Pathogenesis and epidemiology of bovine viral diarrhoea infection of cattle. *Ann. Rech. Vet.* 1987; 18(2): 157–66.
45. Charleston B., Fray M.D., Baigent S., Carr B.V., Morrison W.I. Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle is associated with a failure to induce type I interferon. *J. Gen. Virol.* 2001; 82(Pt. 8): 1893–7. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-8-1893>
46. Chase C.C.L. The impact of BVDV infection on adaptive immunity. *Biologicals.* 2013; 41(1): 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2012.09.009>
47. Chen Z., Rijnbrand R., Jangra R.K., Devaraj S.G., Qu L., Ma Y., et al. Ubiquitination and proteasomal degradation of interferon regulatory factor-3 induced by N^{pro} from a cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Virology.* 2007; 366(2): 277–92. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.04.023>
48. Chi S., Chen S., Jia W., He Y., Ren L., Wang X. Non-structural proteins of bovine viral diarrhoea virus. *Virus Genes.* 2022; 58(6): 491–500. <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01914-8>
49. Collins M.E., Heaney J., Thomas C.J., Brownlie J. Infectivity of pestivirus following persistence of acute infection. *Vet. Microbiol.* 2009; 138(3-4): 289–96. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.04.022>
50. Constable P.D., Hull B.L., Wicks J.R., Myer W. Femoral and tibial fractures in a newborn calf after transplacental infection with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Rec.* 1993; 132(15): 383–5. <https://doi.org/10.1136/vr.132.15.383>

51. Cortese V.S., Grooms D.L., Ellis J., Bolin S.R., Ridpath J.F., Brock K.V. Protection of pregnant cattle and their fetuses against infection with bovine viral diarrhoea virus type 1 by use of a modified-live virus vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 1998; 59(11): 1409–13.
52. Deregt D., Loewen K.G. Bovine viral diarrhoea virus: biotypes and disease. *Can. Vet. J.* 1995; 36(6): 371–8.
53. Ficken M.D., Ellsworth M.A., Tucker C.M., Cortese V.S. Effects of modified-live bovine viral diarrhoea virus vaccines containing either type 1 or types 1 and 2 BVDV on heifers and their offspring after challenge with noncytopathic type 2 BVDV during gestation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006; 228(10): 1559–64. <https://doi.org/10.2460/javma.228.10.1559>
54. Fulton R.W., Cook B.J., Payton M.E., Burge L.J., Step D.L. Immune response to bovine viral diarrhoea virus (BVDV) vaccines detecting antibodies to BVDV subtypes 1a, 1b, 2a, and 2c. *Vaccine*. 2020; 38(24): 4032–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.058>
55. Fulton R.W., Whitley E.M., Johnson B.J., Ridpath J.F., Kapil S., Burge L.J., et al. Prevalence of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in persistently infected cattle and BVDV subtypes in affected cattle in beef herds in south central United States. *Can. J. Vet. Res.* 2009; 73(4): 283–91.
56. Fulton R.W., Saliki J.T., Confer A.W., Burge L.J., d'Offay J.M., Helman R.G., et al. Bovine viral diarrhoea virus cytopathic and noncytopathic biotypes and type 1 and 2 genotypes in diagnostic laboratory accessions: clinical and necropsy samples from. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2000; 12(1): 33–8. <https://doi.org/10.1177/104063870001200106>
57. García-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe*. 2017; 22(2): 176–84. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.012>
58. Глотов А.Г., Котенева С.В., Глотова Т.И., Трегубчук Т.В., Максютов Р.А. Молекулярная эпизоотология вирусной диареи крупного рогатого скота в Сибири. *Ветеринария*. 2018; (12): 14–20. <https://elibrary.ru/zvmhpfj>
59. Grooms D.L. Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2004; 20(1): 5–19. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2003.11.006>
60. Hanon J., van der Stede Y., Antonissen A., Mullender C., Tignon M., van den Berg T., et al. Distinction between persistent and transient infection in a bovine viral diarrhoea control programme: appropriate interpretation of real-time RT-PCR and antigen-ELISA test result. *Transbound. Emerg. Dis.* 2014; 61(2): 156–62. <https://doi.org/10.1111/tbed.12011>
61. Hansen T.R., Smirnova N.P., Webb B.T., Bielefeldt-Ohmann H., Sacco R.E., Van Campen H. Innate and adaptive immune responses to in utero infection with bovine viral diarrhoea virus. *Anim. Health Res. Rev.* 2015; 16(1): 15–26. <https://doi.org/10.1017/s1466252315000122>
62. Houe H. Epidemiological features and economic importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infection. *Vet. Microbiol.* 1999; 64(2-3): 89–107. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(98\)00262-4](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(98)00262-4)
63. Houe H. Survivorship of animals persistently infected with bovine virus diarrhoea virus (BVDV). *Prev. Vet. Med.* 1993; 15(4): 275–83. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(93\)90099-F](https://doi.org/10.1016/0167-5877(93)90099-F)
64. Houe H., Lindberg A., Moennig V. Test strategies in bovine viral diarrhoea virus control eradication campaigns in Europe. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2006; 18(5): 427–36. <https://doi.org/10.1177/104063870601800501>
65. Houe H. Economic impact of BVDV infection in dairies. *Biologicals*. 2003; 31(2): 137–43. [https://doi.org/10.1016/s1045-1056\(03\)00030-7](https://doi.org/10.1016/s1045-1056(03)00030-7)
66. Howard C.J. Immunological responses to bovine virus diarrhoea virus infections. *Rev. Sci. Tech.* 1990; 9(1): 95–103. <https://doi.org/10.20506/rst.9.1.488>
67. Knapke K.J., Georges H.M., Van Campen H., Bishop J.V., Bielefeldt-Ohmann H., Smirnova N.P., et al. Fetal lymphoid organ immune responses to transient and persistent infection with bovine viral diarrhoea virus. *Viruses*. 2020; 12(8): 816. <https://doi.org/10.3390/v12080816>
68. Kümmerer B.M., Stoll D., Meyers G. Bovine viral diarrhoea virus strain Oregon: a novel mechanism for processing of NS2-3 based on point mutations. *J. Virol.* 1998; 72(5): 4127–38. <https://doi.org/10.1128/jvi.72.5.4127-4138.1998>
69. Lanyon S.R., Hill F.I., Reichel M.P., Brownlie J. Bovine viral diarrhoea: pathogenesis and diagnosis. *Vet. J.* 2014; 199(2): 201–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.024>
70. Larsson B., Tråvén M., Hultén C., Hård af Segerstad C., Belák K., Alenius S. Serum concentrations of thyroid hormones in calves with a transient or persistent infection with bovine viral diarrhoea virus. *Res. Vet. Sci.* 1995; 58(2): 186–9. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(95\)90075-6](https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90075-6)
71. Lee S.R., Nanduri B., Pharr G.T., Stokes J.V., Pinchuk L.M. Bovine viral diarrhoea virus infection affects the expression of proteins related to professional antigen presentation in bovine monocytes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1794(1): 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.09.005>
72. Liebler E.M., Küsters C., Pohlenz J.F. Experimental mucosal disease in cattle: changes of lymphocyte subpopulations in Peyer's patches and in lymphoid nodules of large intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1995; 48(3-4): 233–48. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05440-h](https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05440-h)
73. Liebler-Tenorio E.M., Greiser-Wilke I., Pohlenz J.F. Organ and tissue distribution of the antigen of the cytopathogenic bovine virus diarrhoea virus in the early and advanced phase of experimental mucosal disease. *Arch. Virol.* 1997; 142(8): 1613–34. <https://doi.org/10.1007/s007050050184>
74. Liebler-Tenorio E.M., Lanwehr A., Greiser-Wilke I., Loehr B.I., Pohlenz J. Comparative investigation of tissue alterations and distribution of BVD-viral antigen in cattle with early onset versus late onset mucosal disease. *Vet. Microbiol.* 2000; 77(1-2): 163–74. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(00\)00273-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(00)00273-x)
75. Liebler-Tenorio E.M., Ridpath J.F., Neill J.D. Distribution of viral antigen and tissue lesions in persistent and acute infection with the homologous strain of noncytopathic bovine viral diarrhoea virus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2004; 16(5): 388–96. <https://doi.org/10.1177/104063870401600504>
76. Magouras I., Mätzener P., Rümener T., Peterhans E., Schweizer M. RNase-dependent inhibition of extracellular, but not intracellular, dsRNA-induced interferon synthesis by Erns of pestiviruses. *J. Gen. Virol.* 2008; 89(Pt. 10): 2501–6. <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/003749-0>
77. Makoschey B., Janssen M.G., Vrijenhoek M.P., Korsten J.H., Marel P. An inactivated bovine virus diarrhoea virus (BVDV) type 1 vaccine affords clinical protection against BVDV type 2. *Vaccine*. 2001; 19(23-24): 3261–8. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00003-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00003-2)
78. Marshall D.J., Moxley R.A., Kelling C.L. Distribution of virus and viral-antigen in specific pathogen-free calves following inoculation with noncytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Pathol.* 1996; 33(3): 311–8. <https://doi.org/10.1177/030098589603300308>
79. McGowan M.R., Kirkland P.D., Richards S.G., Littlejohns I. Increased reproductive losses in cattle infected with bovine pestivirus around the time of insemination. *Vet. Rec.* 1993; 133(2): 39–43. <https://doi.org/10.1136/vr.133.2.39>
80. Meyers G., Thiel H.J. Molecular characterization of pestiviruses. *Adv. Virol. Res.* 1996; 47: 53–118. [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)60734-4](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60734-4)
81. Moennig V., Becher P. Control of bovine viral diarrhoea. *Pathogens*. 2018; 7(1): 29. <https://doi.org/10.3390/pathogens7010029>
82. Müller-Doblies D., Arquint A., Schaller P., Heegaard P.M., Hilbe M., Albin S., et al. Innate immune responses of calves during transient infection with a noncytopathic strain of bovine viral diarrhoea virus. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11(2): 302–12. <https://doi.org/10.1128/cdli.11.2.302-312.2004>
83. Nettleton P.F., Entrican G. Ruminant pestiviruses. *Br. Vet. J.* 1995; 151(6): 615–42. [https://doi.org/10.1016/s0007-1935\(95\)80145-6](https://doi.org/10.1016/s0007-1935(95)80145-6)
84. Nilson S.M., Workman A.M., Sjeklocha D., Brodersen B., Grotelueschen D.M., Petersen J.L. Upregulation of the type I interferon pathway in feedlot cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Virus Res.* 2020; 278: 197862. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197862>
85. Palomares R.A., Marley S.M., Givens M.D., Gallardo R.A., Brock K.V. Bovine viral virus fetal persistent infection after immunization with a contaminated modified-live virus vaccine. *Theriogenology*. 2013; 79(8): 1184–95. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.02.017>
86. Passler T., Walz H., Ditchkoff S., van Santen E., Brock K.V., Walz P.H. Distribution of bovine viral diarrhoea virus antigen in persistently infected white tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J. Comp. Pathol.* 2012; 147(4): 433–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.02.008>

87. Patel J., Shillette R., Williams J., Alexander D.C. Prevention of transplacental infection of bovine foetus by bovine viral diarrhoea virus through vaccination. *Arch. Virol.* 2002; 147(12): 2453–63. <https://doi.org/10.1007/s00705-002-0878-3>
88. Pedrera M., Gómez-Villamandos J.C., Molina V., Risalde M.A., Rodriguez-Sanchez B., Sanchez-Cordon P.J. Quantification and determination of spread mechanisms of bovine viral diarrhoea virus in blood and tissues from colostrum-deprived calves during an experimental acute infection induced by a non-cytopathic genotype 1 strain. *Transbound. Emerg. Dis.* 2011; 59(5): 377–84. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01281.x>
89. Pedrera M., Gómez-Villamandos J.C., Risalde M.A., Molina V., Sanchez-Cordon P.J. Characterization of apoptosis pathways (intrinsic and extrinsic) in lymphoid tissues of calves inoculated with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus genotype 1. *J. Comp. Pathol.* 2012; 146(1): 30–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.03.015>
90. Peterhans E., Bachofen C., Stalder H., Schweizer M. Cytopathic bovine viral diarrhoea viruses (BVDV): emerging pestiviruses doomed to extinction. *Vet. Res.* 2010; 41(6): 44. <https://doi.org/10.1051/vetres/20100106>
91. Peterhans E., Jungi T.W., Schweizer M. BVDV and innate immunity. *Biologicals.* 2003; 31(2): 107–12. [https://doi.org/10.1016/s1045-1056\(03\)00024-1](https://doi.org/10.1016/s1045-1056(03)00024-1)
92. Peterhans E., Jungi T.W., Schweizer M. How the bovine viral diarrhoea virus outwits the immune system. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 2006; 113(4): 124–9. (in German)
93. Peterhans E., Schweizer M. Pestiviruses: How to outmaneuver your hosts. *Vet. Microbiol.* 2010; 142(1-2): 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.09.038>
94. Peterhans E., Schweizer M. BVDV: A pestivirus inducing tolerance of the innate immune response. *Biologicals.* 2013; 41(1): 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.07.006>
95. Piniar B., Firth C.L., Richter V., Lebl K., Trauffer M., Dzieciol M., et al. A systematic review of financial and economic assessments of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) prevention and mitigation activities worldwide. *Prev. Vet. Med.* 2017; 137(Pt. A): 77–92. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.12.014>
96. Potgieter L.N. Immunology of bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1995; 11(3): 501–20. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30464-3](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30464-3)
97. Potgieter L.N. Immunosuppression in cattle because of bovine viral diarrhoea virus infection. *Agri. Pract.* 1988; (9): 7–14.
98. Qu L., McMullan L.K., Rice C.M. Isolation and characterization of noncytopathic pestivirus mutants reveals a role for nonstructural protein NS4B in viral cytopathogenicity. *J. Virol.* 2001; 75(22): 10651–62. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.22.10651-10662.2001>
99. Quinn H.E., Windsor P.A., Kirkland P.D., Ellis T.J. An outbreak of abortion in a dairy herd associated with *Neospora caninum* and bovine pestivirus infection. *Aust. Vet. J.* 2004; 82(1-2): 99–101. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2004.tb14656.x>
100. Ridpath J.F. Bovine viral diarrhoea virus: global status. *Vet. Clin. North Am. Food. Anim. Pract.* 2010; 26(1): 105–21. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2009.10.007>
101. Ridpath J.F., Neill J.D., Peterhans E. Impact of variation in acute virulence of BVDV1 strains on design of better vaccine efficacy challenge models. *Vaccine.* 2007; 25(47): 8058–66. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.09.014>
102. Rinaldo C.R. Jr, Isackson D.W., Overall J.C., Glasgow L.A., Brown T.T., Bistner S.I., et al. Fetal and adult bovine interferon production during bovine viral diarrhoea virus infection. *Infect. Immun.* 1976; 14(3): 660–6. <https://doi.org/10.1128/iai.14.3.660-666.1976>
103. Sauter-Louis C.M., Staubach C., Reichmann F., Stoll A., Rademacher G., Cussler K., et al. Spatial distribution and incidence of bovine neonatal pancytopenia in Bavaria, Germany. *BMC Vet. Res.* 2020; 16(1): 155. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02371-x>
104. Schweizer M., Matzener P., Pfaffen G., Stalder H., Peterhans E. “Self” and “nonself” manipulation of interferon defense during persistent infection: bovine viral diarrhoea virus resists alpha/beta interferon without blocking antiviral activity against unrelated viruses replicating in its host cells. *J. Virol.* 2006; 80(14): 6926–35. <https://doi.org/10.1128/JVI.02443-05>
105. Seong G., Lee J.S., Lee K.H., Shin S.U., Yoon J.Y., Choi K.S. Noncytopathic bovine viral diarrhoea virus 2 impairs virus control in a mouse model. *Arch. Virol.* 2016; 161(2): 395–403. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2665-y>
106. Tautz N., Tews B.A., Meyers G. The molecular biology of pestiviruses. *Adv. Virus Res.* 2015; 93: 47–160. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2015.03.002>
107. Taylor L.F., Janzen E.D., Ellis J.A., van den Hurk J.V., Ward P. Performance, survival, necropsy, and virological findings from calves persistently infected with the bovine viral diarrhoea virus originating from a single Saskatchewan beef herd. *Can. Vet. J.* 1997; 38(1): 29–37.
108. Voges H., Young S., Nash M. Direct adverse effects of persistent BVDV infection in dairy heifers – A retrospective case control study. *Vet. Script.* 2006; 19(8): 22–5.
109. Walz P.H., Grooms D.L., Passler T., Ridpath J.F., Tremblay R., Step D.L., et al. Control of bovine viral diarrhoea virus in ruminants. *J. Vet. Intern. Med.* 2010; 24(3): 476–86. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0502.x>
110. Webb B.T., Norrdin R.W., Smirnova N.P., Van Campen H., Weiner C.M., Antoniazzi A.Q., et al. Bovine viral diarrhoea virus cyclically impairs long bone trabecular modeling in experimental persistently infected fetuses. *Vet. Pathol.* 2012; 49(6): 930–40. <https://doi.org/10.1177/0300985812436746>
111. Wilhelmsen C.L., Bolin S.R., Ridpath J.F., Cheville N.F., Kluge J.P. Experimental primary postnatal bovine viral diarrhoea virus infections in six-month-old calves. *Vet. Pathol.* 1990; 27(4): 235–43. <https://doi.org/10.1177/030098589002700404>
112. Woodard L. BVD virus associated with outbreaks of abortion, stillbirths and weak calves. *Vet. Med.* 1994; (4): 379–84.
113. Yeşilbağ K., Alpay G., Becher R. Variability and global distribution of subgenotypes of bovine viral diarrhoea virus. *Viruses.* 2017; 9(6): 128. <https://doi.org/10.3390/v9060128>

REFERENCES

- Alekseenkova S.V., Yurov K.P., Gal'nbek T.V., Kalita I.A., Yurov K.P. Cell cultures control contamination by bovine viral diarrhoea virus is the necessary condition for biology drugs production. *Rossiyskiy sel'skokhozyaystvennyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennyye zhivotnye.* 2013; (1): 15–8. <https://elibrary.ru/pyednf> (in Russian)
- Aliper T.I., Verkhovskaya A.E., Verkhovskiy O.A. Viral diarrhoea of cattle. In: L'vov D.K., ed. *Guide to Virology: Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013: 890–6. (in Russian)
- Blokhin A.A., Molev A.I. Clinical and morphological manifestation of cattle viral diarrhoea in newborn calves. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka.* 2013; (6) 42–6. <https://elibrary.ru/rknyyv> (in Russian)
- Nefedchenko A.V., Koteneva S.V., Glotova T.I., Glotov A.G. Detection of bovine pestiviruses by a multiplex real-time polymerase chain reaction. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(2): 95–102. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-95-102> <https://elibrary.ru/rddyvy> (in Russian)
- Glotov A.G., Glotova T.I., Nefedchenko A.V., Koteneva S.V. Genetic diversity and distribution of bovine pestiviruses (Flaviviridae; Pestivirus) in the world and in the Russian Federation. *Voprosy virusologii.* 2022; 67(1): 18–26. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-96> <https://elibrary.ru/volumf> (in Russian)
- Glotov A.G., Glotova T.I. Impact of bovine viral diarrhoea virus to fertility in cattle. *Veterinariya.* 2015; (4): 3–8. <https://elibrary.ru/tylort> (in Russian)
- Glotov A.G., Glotova T.I. Strategy and control principles of bovine viral diarrhoea. *Veterinariya.* 2018; (8): 3–12. <https://doi.org/10.3089/6/004224846.2018.21.8.03212> <https://elibrary.ru/xvlrzb> (in Russian)
- Glotov A.G., Glotova T.I., Zaytsev Yu.N., P'yankov O.V., Sergeev A.N., Gulyukin M.I. Pathogenicity of noncytopathic isolates of bovine viral diarrhoea virus in experimentally infected seronegative calves. *Voprosy virusologii.* 2014; 59(4): 46–9. <https://elibrary.ru/sxuxkf> (in Russian)
- Glotov A.G., Glotova T.I., Semenova O.V., Koteneva S.V., Sergeev A.A., Sergeev A.N. Pathogenicity isolates from different biotypes of bovine viral diarrhoea virus in experimentally infected seronegative calves. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennyye zhivotnye.* 2015; (1): 19–22. <https://elibrary.ru/tilnnf> (in Russian)

10. Glotov A.G., Glotova T.I., Yuzhakov A.G., Ivanov E.V. Viral diarrhea is a disease of the mucous membranes of cattle. In: Aliper T.I., ed. *Topical Infectious Diseases of Cattle: Handbook [Aktual'nye infektsionnye bolezni krupnogo rogatogo skota: Rukovodstvo]*. Moscow: Sel'skokhozyaystvennyye tekhnologii; 2021: 291–324. <https://doi.org/10.31016/viev-2020-6> <https://elibrary.ru/qxnytt> (in Russian)
11. Glotov A.G., Glotova T.I., Yuzhakov A.G., Zaberezhnyy A.D., Aliper T.I. Isolation of noncytopathogenic genotype 2 bovine viral diarrhea virus from the cattle mucosa in the Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2009; 54(5): 43–7. <https://elibrary.ru/lajykf> (in Russian)
12. Glotov A.G., Nikonova A.A., Koteneva S.V., Glotov A.G. The means of combating persistent infection of viral diarrhea. *Sibirskiy vestnik sel'skokhozyaystvennoy nauki*. 2019; 49(2): 49–56. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2019-2-6> <https://elibrary.ru/zhfukt> (in Russian)
13. Gulyukin M.I., Yurov K.P., Glotov A.G., Donchenko N.A. Bovine viral diarrhea control in Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2013; 58(6): 13–8. <https://elibrary.ru/rpbqup> (in Russian)
14. Dubanevich O.V. Viral diarrhea is a disease of the mucous membranes of cattle (review). *Epizootologiya, immunologiya, farmakologiya i sanitariya*. 2012; (3): 13–21. (in Russian)
15. Dubanevich O.V., Tyapsha Yu. Detection and genetic typing (by region 5'-UTR) of isolates of bovine viral diarrhea virus circulating in the territory of the Republic of Belarus. *Epizootologiya, immunologiya, farmakologiya i sanitariya*. 2021; (2): 7–11. <https://doi.org/10.47612/2224-168X-2021-2-7-11> <https://elibrary.ru/uiedov> (in Russian)
16. Mishchenko V.A., Chernykh O.Yu., Mishchenko A.V., Yakubenko E.V., Dumova V.V. Antibody prevalence to bovine viral diarrhea virus in ruminant sera. *Veterinariya Kubani*. 2012; (5): 19–20. <https://elibrary.ru/pfxhlx> (in Russian)
17. Koteneva S.V., Nefedchenko A.V., Glotova T.I., Glotov A.G. Genetic polymorphism of the bovine viral diarrhea viruses in big dairy farms in Siberia. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya*. 2018; 53(6): 1238–46. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.6.1238rus> <https://elibrary.ru/yyfqkl> (in Russian)
18. Mikhaylova V.V., Lobova T.P., Shishkina M.S., Skvortsova A.N. Analysis of the results of epizootic monitoring of viral diarrhea – a disease of mucous membranes in cattle in the Russian Federation according to the reporting of 4-vet for 2020. *Agrarnaya nauka*. 2021; 354(11-12): 36–9. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2021-354-11-12-36-39> (in Russian)
19. Nefedchenko A.V., Glotov A.G., Glotova T.I., Kungurtseva O.V. Detection of cattle persistently infected by bovine viral diarrhea virus with PCR. *Veterinariya*. 2011; (12): 21–5. <https://elibrary.ru/ououlv> (in Russian)
20. Nefedchenko A.V., Koteneva S.V., Glotova T.I., Glotov A.G. Monitoring of infection of the semen of bulls with viruses on the artificial insemination center. *Veterinariya*. 2022; (9): 18–23. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.9.18-23> <https://elibrary.ru/njavrn> (in Russian)
21. Chernykh O.Yu., Mishchenko A.V., Mishchenko V.A., Krivonos R.A., Drobin Yu.D., Lysenko A.A. Problem of antiviral vaccines' contamination in the world and in Russia. *Veterinariya Kubani*. 2019; (3): 3–6. <https://elibrary.ru/zjdbfu> (in Russian)
22. Chernykh O.Yu., Shevchenko A.A., Dzhalidi G.A., Mishchenko V.A., Mishchenko A.V., Shevkoplyas V.N. Problems of viral diarrhea in cattle. *Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016; 58(1): 195–8. <https://elibrary.ru/whwkcj> (in Russian)
23. Shilova E.N. Elimination of cattle viral diarrhea in dairy herds as a measure of reproductive potential. *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii*. 2019; (4): 45–7. <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2019.4.45> <https://elibrary.ru/bonxoq> (in Russian)
24. Yuzhakov A.G., Ustinova G.I., Glotov A.G., Glotova T.I., Nefedchenko A.V., Kungurtseva O.V., et al. phylogenetic Analysis of noncytopathogenic isolates of cattle BVD virus. *Veterinariya*. 2009; (6): 29–32. <https://elibrary.ru/kwzdpd> (in Russian)
25. Yurov G.K., Alekseenkova S.V., Dias-Khimenos K.A., Neutroev M.P., Yurov K.P. Antigenicity of noncytopathogenic strains of bovine viral diarrhea virus. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennyye zhivotnye*. 2013; (2): 24–6. <https://elibrary.ru/rxglhp> (in Russian)
26. Agapov E.V., Murray C.L., Frolov I., Qu L., Myers T.M., Rice C.M. Uncleaved NS2-3 is required for production of infectious bovine viral diarrhea virus. *J. Virol*. 2004; 78(5): 2414–25. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.5.2414-2425.2004>
27. Bachofen C., Braun U., Hilbe M., Ehrensperger F., Stalder H., Peterhans E. Clinical appearance and pathology of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus of different genetic subgroups. *Vet. Microbiol*. 2010; 141(3-4): 258–67. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.09.022>
28. Bachofen C., Vogt H-R., Stalder H., Mathys T., Zanoni R., Hilbe M., et al. Persistent infections after natural transmission of bovine viral diarrhoea virus from cattle to goats and among goats. *Vet. Res*. 2013; 44(1): 32. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-32>
29. Baigent S.J., Goodbourn S., McCauley J.W. Differential activation of interferon regulatory factors-3 and -7 by non-cytopathogenic and cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Immunol. Immunopathol*. 2004; 100(3-4): 135–44. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2004.04.003>
30. Baigent S.J., Zhang G., Fray M.D., Flick-Smith H., Goodbourn S., McCauley J.W. Inhibition of beta interferon transcription by non-cytopathogenic bovine viral diarrhoea virus is through an interferon regulatory factor 3-dependent mechanism. *J. Virol*. 2002; 76(18): 8979–88. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.8979-8988.2002>
31. Baker J.C. The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract*. 1995; 11(3): 425–46. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30460-6](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30460-6)
32. Barkema H.W., Bartek C.J., Van Wuyckhuise L., Hesselink J.W., Holzhauer M., Weber M.F., et al. Outbreak of bovine virus diarrhoea on Dutch dairy farms induced by bovine herpesvirus 1 marker vaccine contaminated with bovine virus diarrhoea virus type 2. *Tijdschr. Diergeneeskd*. 2001; 126(6): 158–65. (in Dutch)
33. Becher P., Tautz N. RNA recombination in pestiviruses: Cellular RNA sequences in viral genomes highlight the role of host factors for viral persistence and lethal disease. *RNA Biol*. 2011; 8(2): 216–24. <https://doi.org/10.4161/rna.8.2.14514>
34. Becher P., Orlich M., Thiel H.J. RNA recombination between persisting pestivirus and a vaccine strain: generation of cytopathogenic virus and induction of lethal disease. *J. Virol*. 2001; 75(14): 6256–64. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.14.6256-6264.2001>
35. Blanchard P.C., Ridpath J.F., Walker J.B., Hietala S.K. An outbreak of late-term abortions, premature births, and congenital deformities associated with a bovine viral diarrhoea virus 1 subtype b that induces thrombocytopenia. *J. Vet. Diagn. Invest*. 2010; 22(1): 128–31. <https://doi.org/10.1177/104063871002200127>
36. Booth R.E., Brownlie J. Establishing a pilot bovine viral diarrhoea virus eradication scheme in Somerset. *Vet. Rec*. 2012; 170(3): 73. <https://doi.org/10.1136/vr.100191>
37. Chapter 3.4.7. Bovine viral diarrhoea. In: *Manual of Standards for Diagnostic and Vaccines for Terrestrial Animals*. WOAHP Terrestrial Manual; 2018: 1075–96.
38. Braun U., Thür B., Weiss M., Giger T. Bovine virus diarrhoea/mucosal disease in cattle—clinical findings in 103 calves and cattle. *Schweiz. Arch. Tierheilkd*. 1996; 138(10): 465–75. (in German)
39. Brock K.V., Cortese V.S. Experimental fetal challenge using type II bovine viral diarrhoea virus in cattle vaccinated with modified-live virus vaccine. *Vet. Ther*. 2001; 2(4): 354–60.
40. Brock K.V. The many faces of bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract*. 2004; 20(1): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2003.12.002>
41. Brown T.T., DeLahunta A., Bistner S.I., Scott F.W., McEntee K. Pathogenetic studies of infection of the bovine fetus with bovine viral diarrhoea virus. I. Cerebellar atrophy. *Vet. Pathol*. 1974; 11(6): 486–505. <https://doi.org/10.1177/030098587401100604>
42. Brownlie J., Clarke M.C., Howard C.J. Experimental infection of cattle in early pregnancy with a cytopathic strain of bovine virus diarrhoea virus. *Res. Vet. Sci*. 1989; 46(3): 307–11.
43. Brownlie J., Clarke M.C., Howard C.J. Experimental production of fatal mucosal disease in cattle. *Vet. Rec*. 1984; 114(22): 535–6. <https://doi.org/10.1136/vr.114.22.535>
44. Brownlie J., Clarke M.C., Howard C.J., Pocock D.H. Pathogenesis and epidemiology of bovine virus diarrhoea infection of cattle. *Ann. Rech. Vet*. 1987; 18(2): 157–66.
45. Charleston B., Fray M.D., Baigent S., Carr B.V., Morrison W.I. Establishment of persistent infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus in cattle is associated with a failure to induce

- type I interferon. *J. Gen. Virol.* 2001; 82(Pt. 8): 1893–7. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-8-1893>
46. Chase C.C.L. The impact of BVDV infection on adaptive immunity. *Biologicals.* 2013; 41(1): 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2012.09.009>
 47. Chen Z., Rijnbrand R., Jangra R.K., Devaraj S.G., Qu L., Ma Y., et al. Ubiquitination and proteasomal degradation of interferon regulatory factor-3 induced by N^{pro} from a cytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Virology.* 2007; 366(2): 277–92. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.04.023>
 48. Chi S., Chen S., Jia W., He Y., Ren L., Wang X. Non-structural proteins of bovine viral diarrhoea virus. *Virus Genes.* 2022; 58(6): 491–500. <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01914-8>
 49. Collins M.E., Heaney J., Thomas C.J., Brownlie J. Infectivity of pestivirus following persistence of acute infection. *Vet. Microbiol.* 2009; 138(3-4): 289–96. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.04.022>
 50. Constable P.D., Hull B.L., Wicks J.R., Myer W. Femoral and tibial fractures in a newborn calf after transplacental infection with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Rec.* 1993; 132(15): 383–5. <https://doi.org/10.1136/vr.132.15.383>
 51. Cortese V.S., Grooms D.L., Ellis J., Bolin S.R., Ridpath J.F., Brock K.V. Protection of pregnant cattle and their fetuses against infection with bovine viral diarrhoea virus type 1 by use of a modified-live virus vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 1998; 59(11): 1409–13.
 52. Deregt D., Loewen K.G. Bovine viral diarrhoea virus: biotypes and disease. *Can. Vet. J.* 1995; 36(6): 371–8.
 53. Ficken M.D., Ellsworth M.A., Tucker C.M., Cortese V.S. Effects of modified-live bovine viral diarrhoea virus vaccines containing either type 1 or types 1 and 2 BVDV on heifers and their offspring after challenge with noncytopathic type 2 BVDV during gestation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006; 228(10): 1559–64. <https://doi.org/10.2460/javma.228.10.1559>
 54. Fulton R.W., Cook B.J., Payton M.E., Burge L.J., Step D.L. Immune response to bovine viral diarrhoea virus (BVDV) vaccines detecting antibodies to BVDV subtypes 1a, 1b, 2a, and 2c. *Vaccine.* 2020; 38(24): 4032–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.058>
 55. Fulton R.W., Whitley E.M., Johnson B.J., Ridpath J.F., Kapil S., Burge L.J., et al. Prevalence of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in persistently infected cattle and BVDV subtypes in affected cattle in beef herds in south central United States. *Can. J. Vet. Res.* 2009; 73(4): 283–91.
 56. Fulton R.W., Saliki J.T., Confer A.W., Burge L.J., d'Offay J.M., Helman R.G., et al. Bovine viral diarrhoea virus cytopathic and noncytopathic biotypes and type 1 and 2 genotypes in diagnostic laboratory accessions: clinical and necropsy samples from. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2000; 12(1): 33–8. <https://doi.org/10.1177/104063870001200106>
 57. García-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe.* 2017; 22(2): 176–84. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.012>
 58. Glotov A.G., Koteneva S.V., Glotova T.I., Tregubchak T.V., Maksyutov R.A. Molecular epidemiology of bovine viral diarrhoea virus on the big dairy farms in Siberia. *Veterinariya.* 2018; (12): 14–20. <https://elibrary.ru/zvmhpj> (in Russian)
 59. Grooms D.L. Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2004; 20(1): 5–19. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2003.11.006>
 60. Hanon J., van der Stede Y., Antonissen A., Mullender C., Tignon M., van den Berg T., et al. Distinction between persistent and transient infection in a bovine viral diarrhoea control programme: appropriate interpretation of real-time RT-PCR and antigen-ELISA test result. *Transbound. Emerg. Dis.* 2014; 61(2): 156–62. <https://doi.org/10.1111/tbed.12011>
 61. Hansen T.R., Smirnova N.P., Webb B.T., Bielefeldt-Ohmann H., Sacco R.E., Van Campen H. Innate and adaptive immune responses to in utero infection with bovine viral diarrhoea virus. *Anim. Health Res. Rev.* 2015; 16(1): 15–26. <https://doi.org/10.1017/s1466252315000122>
 62. Houe H. Epidemiological features and economic importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infection. *Vet. Microbiol.* 1999; 64(2-3): 89–107. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(98\)00262-4](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(98)00262-4)
 63. Houe H. Survivorship of animals persistently infected with bovine virus diarrhoea virus (BVDV). *Prev. Vet. Med.* 1993; 15(4): 275–83. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(93\)90099-F](https://doi.org/10.1016/0167-5877(93)90099-F)
 64. Houe H., Lindberg A., Moennig V. Test strategies in bovine viral diarrhoea virus control eradication campaigns in Europe. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2006; 18(5): 427–36. <https://doi.org/10.1177/104063870601800501>
 65. Houe H. Economic impact of BVDV infection in dairies. *Biologicals.* 2003; 31(2): 137–43. [https://doi.org/10.1016/s1045-1056\(03\)00030-7](https://doi.org/10.1016/s1045-1056(03)00030-7)
 66. Howard C.J. Immunological responses to bovine virus diarrhoea virus infections. *Rev. Sci. Tech.* 1990; 9(1): 95–103. <https://doi.org/10.20506/rst.9.1.488>
 67. Knapek K.J., Georges H.M., Van Campen H., Bishop J.V., Bielefeldt-Ohmann H., Smirnova N.P., et al. Fetal lymphoid organ immune responses to transient and persistent infection with bovine viral diarrhoea virus. *Viruses.* 2020; 12(8): 816. <https://doi.org/10.3390/v12080816>
 68. Kümmerer B.M., Stoll D., Meyers G. Bovine viral diarrhoea virus strain Oregon: a novel mechanism for processing of NS2-3 based on point mutations. *J. Virol.* 1998; 72(5): 4127–38. <https://doi.org/10.1128/jvi.72.5.4127-4138.1998>
 69. Lanyon S.R., Hill F.I., Reichel M.P., Brownlie J. Bovine viral diarrhoea: pathogenesis and diagnosis. *Vet. J.* 2014; 199(2): 201–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.024>
 70. Larsson B., Tråvén M., Hultén C., Hård af Segerstad C., Belák K., Alenius S. Serum concentrations of thyroid hormones in calves with a transient or persistent infection with bovine viral diarrhoea virus. *Res. Vet. Sci.* 1995; 58(2): 186–9. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(95\)90075-6](https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90075-6)
 71. Lee S.R., Nanduri B., Pharr G.T., Stokes J.V., Pinchuk L.M. Bovine viral diarrhoea virus infection affects the expression of proteins related to professional antigen presentation in bovine monocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1794(1): 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.09.005>
 72. Liebler E.M., Küsters C., Pohlenz J.F. Experimental mucosal disease in cattle: changes of lymphocyte subpopulations in Peyer's patches and in lymphoid nodules of large intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1995; 48(3-4): 233–48. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(95\)05440-h](https://doi.org/10.1016/0165-2427(95)05440-h)
 73. Liebler-Tenorio E.M., Greiser-Wilke I., Pohlenz J.F. Organ and tissue distribution of the antigen of the cytopathogenic bovine virus diarrhoea virus in the early and advanced phase of experimental mucosal disease. *Arch. Virol.* 1997; 142(8): 1613–34. <https://doi.org/10.1007/s007050050184>
 74. Liebler-Tenorio E.M., Lanwehr A., Greiser-Wilke I., Loehr B.I., Pohlenz J. Comparative investigation of tissue alterations and distribution of BVD-viral antigen in cattle with early onset versus late onset mucosal disease. *Vet. Microbiol.* 2000; 77(1-2): 163–74. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(00\)00273-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(00)00273-x)
 75. Liebler-Tenorio E.M., Ridpath J.F., Neill J.D. Distribution of viral antigen and tissue lesions in persistent and acute infection with the homologous strain of noncytopathic bovine viral diarrhoea virus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2004; 16(5): 388–96. <https://doi.org/10.1177/104063870401600504>
 76. Magouras I., Mätzener P., Rümnapf T., Peterhans E., Schweizer M. RNase-dependent inhibition of extracellular, but not intracellular, dsRNA-induced interferon synthesis by Erns of pestiviruses. *J. Gen. Virol.* 2008; 89(Pt. 10): 2501–6. <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/003749-0>
 77. Makoschey B., Janssen M.G., Vrijenhoek M.P., Korsten J.H., Marel P. An inactivated bovine virus diarrhoea virus (BVDV) type 1 vaccine affords clinical protection against BVDV type 2. *Vaccine.* 2001; 19(23-24): 3261–8. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00003-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00003-2)
 78. Marshall D.J., Moxley R.A., Kelling C.L. Distribution of virus and viral-antigen in specific pathogen-free calves following inoculation with noncytopathic bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Pathol.* 1996; 33(3): 311–8. <https://doi.org/10.1177/030098589603300308>
 79. McGowan M.R., Kirkland P.D., Richards S.G., Littlejohns I. Increased reproductive losses in cattle infected with bovine pestivirus around the time of insemination. *Vet. Rec.* 1993; 133(2): 39–43. <https://doi.org/10.1136/vr.133.2.39>
 80. Meyers G., Thiel H.J. Molecular characterization of pestiviruses. *Adv. Virus Res.* 1996; 47: 53–118. [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)60734-4](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60734-4)
 81. Moennig V., Becher P. Control of bovine viral diarrhoea. *Pathogens.* 2018; 7(1): 29. <https://doi.org/10.3390/pathogens7010029>

82. Müller-Doblies D., Arquint A., Schaller P., Heegaard P.M., Hilbe M., Albini S., et al. Innate immune responses of calves during transient infection with a noncytopathic strain of bovine viral diarrhoea virus. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11(2): 302–12. <https://doi.org/10.1128/cdli.11.2.302-312.2004>
83. Nettleton P.F., Entrican G. Ruminant pestiviruses. *Br. Vet. J.* 1995; 151(6): 615–42. [https://doi.org/10.1016/s0007-1935\(95\)80145-6](https://doi.org/10.1016/s0007-1935(95)80145-6)
84. Nilson S.M., Workman A.M., Sjeklocha D., Brodersen B., Grotelueschen D.M., Petersen J.L. Upregulation of the type I interferon pathway in feedlot cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Virus Res.* 2020; 278: 197862. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197862>
85. Palomares R.A., Marley S.M., Givens M.D., Gallardo R.A., Brock K.V. Bovine viral virus fetal persistent infection after immunization with a contaminated modified-live virus vaccine. *Theriogenology.* 2013; 79(8): 1184–95. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.02.017>
86. Passler T., Walz H., Ditchkoff S., van Santen E., Brock K.V., Walz P.H. Distribution of bovine viral diarrhoea virus antigen in persistently infected white tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J. Comp. Pathol.* 2012; 147(4): 433–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.02.008>
87. Patel J., Shilileto R., Williams J., Alexander D.C. Prevention of transplacental infection of bovine foetus by bovine viral diarrhoea virus through vaccination. *Arch. Virol.* 2002; 147(12): 2453–63. <https://doi.org/10.1007/s00705-002-0878-3>
88. Pedrera M., Gómez-Villamandos J.C., Molina V., Rialde M.A., Rodríguez-Sánchez B., Sánchez-Cordon P.J. Quantification and determination of spread mechanisms of bovine viral diarrhoea virus in blood and tissues from colostrum-deprived calves during an experimental acute infection induced by a non-cytopathic genotype 1 strain. *Transbound. Emerg. Dis.* 2011; 59(5): 377–84. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2011.01281.x>
89. Pedrera M., Gómez-Villamandos J.C., Rialde M.A., Molina V., Sánchez-Cordon P.J. Characterization of apoptosis pathways (intrinsic and extrinsic) in lymphoid tissues of calves inoculated with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus genotype 1. *J. Comp. Pathol.* 2012; 146(1): 30–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.03.015>
90. Peterhans E., Bachofen C., Stalder H., Schweizer M. Cytopathic bovine viral diarrhoea viruses (BVDV): emerging pestiviruses doomed to extinction. *Vet. Res.* 2010; 41(6): 44. <https://doi.org/10.1051/vetres/2010016>
91. Peterhans E., Jungi T.W., Schweizer M. BVDV and innate immunity. *Biologicals.* 2003; 31(2): 107–12. [https://doi.org/10.1016/s1045-1056\(03\)00024-1](https://doi.org/10.1016/s1045-1056(03)00024-1)
92. Peterhans E., Jungi T.W., Schweizer M. How the bovine viral diarrhoea virus outwits the immune system. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 2006; 113(4): 124–9. (in German)
93. Peterhans E., Schweizer M. Pestiviruses: How to outmaneuver your hosts. *Vet. Microbiol.* 2010; 142(1-2): 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.09.038>
94. Peterhans E., Schweizer M. BVDV: A pestivirus inducing tolerance of the innate immune response. *Biologicals.* 2013; 41(1): 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.07.006>
95. Piniór B., Firth C.L., Richter V., Lebl K., Trauffler M., Dzieciol M., et al. A systematic review of financial and economic assessments of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) prevention and mitigation activities worldwide. *Prev. Vet. Med.* 2017; 137(Pt. A): 77–92. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.12.014>
96. Potgieter L.N. Immunology of bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1995; 11(3): 501–20. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30464-3](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30464-3)
97. Potgieter L.N. Immunosuppression in cattle because of bovine viral diarrhoea virus infection. *Agri. Pract.* 1988; (9): 7–14.
98. Qu L., McMullan L.K., Rice C.M. Isolation and characterization of noncytopathic pestivirus mutants reveals a role for nonstructural protein NS4B in viral cytopathogenicity. *J. Virol.* 2001; 75(22): 10651–62. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.22.10651-10662.2001>
99. Quinn H.E., Windsor P.A., Kirkland P.D., Ellis T.J. An outbreak of abortion in a dairy herd associated with *Neospora caninum* and bovine pestivirus infection. *Aust. Vet. J.* 2004; 82(1-2): 99–101. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2004.tb14656.x>
100. Ridpath J.F. Bovine viral diarrhoea virus: global status. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2010; 26(1): 105–21. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2009.10.007>
101. Ridpath J.F., Neill J.D., Peterhans E. Impact of variation in acute virulence of BVDV1 strains on design of better vaccine efficacy challenge models. *Vaccine.* 2007; 25(47): 8058–66. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.09.014>
102. Rinaldo C.R. Jr, Isackson D.W., Overall J.C., Glasgow L.A., Brown T.T., Bistner S.I., et al. Fetal and adult bovine interferon production during bovine viral diarrhoea virus infection. *Infect. Immun.* 1976; 14(3): 660–6. <https://doi.org/10.1128/iai.14.3.660-666.1976>
103. Sauter-Louis C.M., Staubach C., Reichmann F., Stoll A., Rademacher G., Cussler K., et al. Spatial distribution and incidence of bovine neonatal pancytopenia in Bavaria, Germany. *BMC Vet. Res.* 2020; 16(1): 155. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02371-x>
104. Schweizer M., Matzener P., Pfaffen G., Stalder H., Peterhans E. “Self” and “nonself” manipulation of interferon defense during persistent infection: bovine viral diarrhoea virus resists alpha/beta interferon without blocking antiviral activity against unrelated viruses replicating in its host cells. *J. Virol.* 2006; 80(14): 6926–35. <https://doi.org/10.1128/JVI.02443-05>
105. Seong G., Lee J.S., Lee K.H., Shin S.U., Yoon J.Y., Choi K.S. Noncytopathic bovine viral diarrhoea virus 2 impairs virus control in a mouse model. *Arch. Virol.* 2016; 161(2): 395–403. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2665-y>
106. Tautz N., Tews B.A., Meyers G. The molecular biology of pestiviruses. *Adv. Virus Res.* 2015; 93: 47–160. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2015.03.002>
107. Taylor L.F., Janzen E.D., Ellis J.A., van den Hurk J.V., Ward P. Performance, survival, necropsy, and virological findings from calves persistently infected with the bovine viral diarrhoea virus originating from a single Saskatchewan beef herd. *Can. Vet. J.* 1997; 38(1): 29–37.
108. Voges H., Young S., Nash M. Direct adverse effects of persistent BVDv infection in dairy heifers – A retrospective case control study. *VetScript.* 2006; 19(8): 22–5.
109. Walz P.H., Grooms D.L., Passler T., Ridpath J.F., Tremblay R., Step D.L., et al. Control of bovine viral diarrhoea virus in ruminants. *J. Vet. Intern. Med.* 2010; 24(3): 476–86. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0502.x>
110. Webb B.T., Norrdin R.W., Smirnova N.P., Van Campen H., Weiner C.M., Antoniazzi A.Q., et al. Bovine viral diarrhoea virus cyclically impairs long bone trabecular modeling in experimental persistently infected fetuses. *Vet. Pathol.* 2012; 49(6): 930–40. <https://doi.org/10.1177/0300985812436746>
111. Wilhelmssen C.L., Bolin S.R., Ridpath J.F., Chevillie N.F., Kluge J.P. Experimental primary postnatal bovine viral diarrhoea virus infections in six-month-old calves. *Vet. Pathol.* 1990; 27(4): 235–43. <https://doi.org/10.1177/030098589002700404>
112. Woodardt L. BVD virus associated with outbreaks of abortion, stillbirths and weak calves. *Vet. Med.* 1994; (4): 379–84.
113. Yeşilbaş K., Alpaya G., Becher R. Variability and global distribution of subgenotypes of bovine viral diarrhoea virus. *Viruses.* 2017; 9(6): 128. <https://doi.org/10.3390/v9060128>

Информация об авторах:

Мищенко Алексей Владимирович – д-р ветеринар. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия. E-mail: studebaker@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9752-6337>

Мищенко Владимир Александрович – профессор, д-р ветеринар. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия; главный научный сотрудник ФГБУ «ВНИИЗЖ», Владимир, Россия. E-mail: mishenko@arriah.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3751-2168>

Гулюкин Михаил Иванович – академик РАН, профессор, д-р ветеринар. наук, руководитель научного направления ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия. E-mail: admin@viev.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7489-6175>

Оганесян Андрей Серожович – канд. ветеринар. наук, заведующий сектором анализа риска ФГБУ «ВНИИЗЖ», Владимир, Россия. E-mail: oganesyan@arriah.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0061-5799>

Алексеев Светлана Валерьевна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия. E-mail: admin@viev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9580-6047>

Забережный Алексей Дмитриевич ✉ – член-корр. РАН, д-р биол. наук, директор ФГБНУ ВНИТИБП, Московская обл., п. Биоккомбината, Россия. E-mail: zaberezhny@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7635-2596>

Гулюкин Алексей Михайлович – член-корр. РАН, д-р ветеринар. наук, директор ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия. E-mail: admin@viev.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2160-4770>

Участие авторов: Мищенко А.В., Мищенко В.А., Гулюкин М.И., Оганесян А.С., Алексеев С.В., Забережный А.Д., Гулюкин А.М. – концепция обзора, проведение поисково-аналитической работы, подготовка статьи, одобрение финальной версии статьи до публикации.

Поступила 25.07.2023

Принята в печать 10.10.2023

Опубликована 29.12.2023

Information about the authors:

Alexey V. Mishchenko – Doctor of Veterinary Sciences, Chief Researcher, All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: studebaker@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9752-6337>

Vladimir A. Mishchenko – Professor, Doctor of Veterinary Sciences, Chief Researcher, All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Chief Researcher, Federal Animal Healthcare Center, Vladimir, Russia. E-mail: mishchenko@arriah.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3751-2168>

Mikhail I. Gulyukin – Academician of RAS, Professor, Doctor of Veterinary Sciences, head of scientific direction All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: admin@viev.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7489-6175>

Andrey S. Oganesyan – Candidate of Veterinary Sciences, Head of the Risk Analysis Sector, Federal Animal Healthcare Center, Vladimir, Russia. E-mail: oganesyan@arriah.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0061-5799>

Svetlana V. Alexeyenkova – Candidate of Biological Sciences, All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: admin@viev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9580-6047>

Alexey D. Zaberezhny ✉ – Corresponding Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, All-Russian Research and Technological Institution of Industry, Moscow region, Biocombinata settlement, Russia. E-mail: zaberezhny@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7635-2596>

Alexey M. Gulyukin – Corresponding Member of RAS, Doctor of Veterinary Sciences, Director, All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: admin@viev.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2160-4770>

Contribution: Mishchenko A.V., Mishchenko V.A., Gulyukin M.I., Oganesyan A.S., Alexeyenkova S.V., Zaberezhny A.D., Gulyukin A.M. – conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Received 25 July 2023

Accepted 10 October 2023

Published 29 December 2023