

## ИНДИКАТОРЫ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ВИРУСНОЙ ДИАРЕИ (БОЛЕЗНИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК) КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА НА МОЛОЧНЫХ КОМПЛЕКСАХ В УСЛОВИЯХ СИБИРИ

А.Г. ГЛОТОВ, Т.И. ГЛОТОВА, О.В. СЕМЕНОВА, С.В. КОТЕНЕВА,  
А.А. НИКОНОВА

В настоящее время в России возрастает удельный вес хозяйств по производству молока, насчитывающих до 1500 дойных коров со среднегодовой продуктивностью 9000-12000 л молока. В некоторые регионы высокопродуктивный племенной крупный рогатый скот ввозится из-за рубежа, и поголовье молочных комплексов комплектуется только импортными животными. Интенсивное и неконтролируемое поступление животных из многих источников создает риск заноса возбудителей инфекционных болезней, влияющих на экономические показатели стада. К их числу относится вирусная диарея (болезнь слизистых оболочек) крупного рогатого скота (ВД-БС КРС). Вирус относится к роду *Pestivirus* семейства *Flaviviridae* и представлен 1-м и 2-м типами и двумя биотипами — цитопатогенным и нецитопатогенным. Инфицирование не иммунных к вирусу телок и коров приводит к неудачным оплодотворениям, повторным приходам в охоту, а на ранних стадиях стельности — к бесплодию, эмбриональной смертности, абортам, рождению мертвых телят, возникающим из-за дисфункций яичников, воспаления матки и прямого воздействия на эмбрион. Патоген вызывает также иммунотолерантные эмбриональные инфекции, приводя к рождению персистентно инфицированных (ПИ) телят, становящихся постоянным эндогенным источником возбудителя в стаде. Целью нашей работы было определение основных половозрастных групп животных, подверженных наибольшему риску инфицирования вирусом и служащих своего рода индикаторами циркуляции вируса ВД-БС КРС первого типа на молочных комплексах. Исследования выполняли в 2006-2014 годах на коровах голштино-фризской породы в шести крупных молочных комплексах Сибири (Тюменская обл.), где специфическая профилактика болезни не проводилась. На наличие ПИ животных исследовали модельные группы по 100-400 гол. При эпизоотологических обследованиях, проведенных в период карантина завезенных животных и последующие 5 лет, фиксировали общее состояние, заболеваемость и летальность в модельных половозрастных группах, наличие гинекологической патологии (повторные приходы в охоту, яловость, аборты и рождение мертвых телят). Кроме того, использовали серологический метод исследования и ПЦР. Установлено, что при завозе животных из разных источников на партию нетелей в 100 гол. может приходиться 8,8 % ПИ вирусоносителей, имеющих риск отелиться телятами-вирусоносителями. В дальнейшем наиболее восприимчивую к инфицированию группу животных представляют телки первого поколения, реагирующие в 71,4 % случаев сероконверсией к вирусу через 1-3 мес после искусственного осеменения, а также нетели. Этот показатель может служить индикатором циркуляции вируса в молочном стаде и риска рождения персистентно инфицированных телят. Доля ПИ вирусоносителей среди телок достигала 10,6 %, нетелей — 8,8 %, рожденных от них телят — 5,5 %, что выше соответствующих показателей у коров второй и третьей лактации. Среди коров последней половозрастной категории доля ПИ животных составила 1,6 %, среди рожденных от них телят — 3,7 %. Геном вируса чаще выявлялся в органах абортированных плодов от нетелей на 4-6-й (40,0 %) и 6-9-й мес (24,0 %) стельности, а также мертворожденных телят (29,2 %). Для коров эти показатели составили соответственно 17,5; 10,3 и 20,5 %. Присутствие вируса в вагинальных и маточных выделениях было обнаружено в 29,0 % случаев у нетелей и 13,5 % — у коров. Массовые проблемы репродукции возникали в течение первого периода после комплектования молочных комплексов импортными животными. Этот период мог затягиваться в зависимости от сроков комплектования, условий содержания животных, числа поступающих особей и источников, откуда их завезли, частоты ввода нетелей, совместного содержания стельных животных с молодняком, отсутствия вакцинации. По мере увеличения числа животных с иммунитетом к вирусу снижалась доля восприимчивых к заражению и инцидентность болезни. Для установления роли вируса в патологии воспроизводства необходимо проводить комплекс диагностических исследований на наиболее восприимчивых к заражению группах животных.

**Ключевые слова:** вирусная диарея-болезнь слизистых оболочек, крупный рогатый скот, телки, нетели, коровы, патология воспроизводства, серологический метод исследования, полимерная цепная реакция.

В настоящее время в России меняется стратегия ведения молочного животноводства, возрастает удельный вес хозяйств по производству молока, насчитывающих от 800 до 1500 дойных коров со среднегодовой про-

дуктивностью около 9000-12000 л молока. В некоторые регионы страны осуществляется ввоз высокопродуктивного племенного крупного рогатого скота из-за рубежа, и молочные комплексы комплектуются только импортным поголовьем. Интенсивное и неконтролируемое поступление животных из многих источников с неизвестным статусом создает значительный риск заноса возбудителей различных инфекционных болезней, влияющих на экономические показатели стада. К их числу относится вирусная диарея (болезнь слизистых оболочек) крупного рогатого скота (ВД-БС КРС) (1-2). Для этой инфекции характерны различные клинические признаки (3-5), но наиболее значимые ее последствия — нарушения в репродуктивной сфере, сопровождающиеся абортными, бесплодием и врожденными уродствами плода (6-8), а также болезнями респираторного тракта животных, которые проявляются развитием бронхопневмонии (9-11).

Вирус относится к роду *Pestivirus* семейства *Flaviviridae* (12) и представлен 1-м и 2-м типами и двумя биотипами — цитопатогенным и нецитопатогенным (13, 14). К настоящему времени у вируса насчитывается не менее 16 субтипов 1-го типа и 5 субтипов 2-го типа (15, 16). В возникновении патологии воспроизводства играют роль оба типа вируса, но нецитопатогенный биотип 1-го типа встречается чаще (17).

Инфицирование не иммунных к вирусу телок и коров приводит к неудачным оплодотворениям (18), повторным приходам в охоту (19), а на ранних стадиях стельности — к бесплодию, эмбриональной смертности, абортным (20), рождению мертвых телят, возникающим из-за дисфункций яичников, воспалению матки и прямого воздействия на эмбрион (21, 22). Аборты группируются в четыре категории: 18-40, 40-125, 125-175 и 175 сут до отела (23-25).

Наиболее распространены острые, или транзитные, формы инфекции, при которых чаще происходит инфицирование животных всех возрастов нецитопатогенным биотипом вируса. Заболеваемость в этом случае высокая, но летальность низкая. Вирус выделяется только в период кратковременной виремии (10-12-е сут) и прекращается с началом выработки антител, после чего он элиминируется из организма. Сероконверсию выявляют через 3-12 нед после заражения. У переболевших животных вырабатывается пожизненный иммунитет к инфицирующему типу вируса (8, 18).

Патоген вызывает также иммунотолерантные эмбриональные инфекции, приводя к рождению персистентно инфицированных (ПИ) телят, которые становятся постоянным эндогенным источником возбудителя в стаде (25-26). Многие из них гибнут в возрасте до 6 мес, однако некоторые доживают до взрослого состояния и используются при воспроизводстве стада, чем поддерживается непрерывность эпизоотического процесса (27-29). Высокая серопозитивность у наиболее восприимчивых к заражению вирусом половозрелых групп позволяет предположить его циркуляцию в стаде, а также наличие ПИ животных (24, 30).

С учетом этих фактов выявление определенных половозрелых групп животных, подверженных наибольшему риску инфицирования вирусом и служащих индикаторами его циркуляции в стаде, имеет большое значение при разработке эффективных программ контроля инфекции.

В настоящей работе впервые в условиях отечественных молочных комплексов установлено, что после завоза импортных животных наиболее восприимчивы к инфицированию вирусом ВД-БС КРС телки первого поколения и нетели. Число ПИ животных среди коров второго-третьего отелов и рожденных от них телят значительно снижается.

Целью нашей работы было определение основных половозрелых

групп животных, служащих индикаторами циркуляции возбудителя вирусной диареи (болезни слизистых оболочек) крупного рогатого скота 1-го типа при патологии воспроизводства на молочных комплексах Сибири с импортированным поголовьем.

*Методика.* Исследования выполняли в 2006-2014 годах на шести крупных молочных комплексах Сибири (Тюменская обл.), где специфическая профилактика болезни не проводилась (поголовье на комплексах — 800 и более дойных коров голштино-фризской породы со среднегодовой продуктивностью 7000-10000 л и выше). Животные находились на круглогодичном стойловом содержании. Условия кормления и содержания соответствовали физиологическим и зоотехническим нормам. На наличие ПИ животных исследовали модельные группы по 100-400 гол.

При эпизоотологических обследованиях, проведенных в период карантина завезенных животных и в последующие 5 лет, фиксировали общее состояние, заболеваемость и летальность в модельных половозрастных группах, наличие гинекологической патологии (повторные приходы в охоту, яловость, аборт и рождение мертвых телят).

Для скрининговых серологических исследований пробы крови отбирали 1-кратно, для ретроспективной диагностики ВД-БС КРС — 2-кратно с интервалом 4-6 нед. В реакции нейтрализации исследовали 3097 проб сыворотки крови, в том числе 351 от нетелей в запуске, 320 — от первотелок, 500 — от телок после искусственного осеменения, 350 — от коров в запуске, 260 — от коров после отела, 1316 — от коров первой-второй лактации. Реакцию проводили микрометодом в перевиваемой линии культуры клеток Madin-Darby bovine kidney (MDBK) согласно стандарту Международного эпизоотического бюро (МЭБ, OIE, 2015) с использованием цитопатогенного штамма NADL в качестве антигена.

Пробы биоматериала исследовали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием разработанной нами тест-системы и протокола. Биоматериал включал 102 пробы спермы быков-производителей, 589 проб вагинальных и маточных выделений (в том числе 352 — от первотелок и 237 — от коров после отела), 270 проб внутренних органов (в том числе 87 — от абортированных плодов 4-6 мес, 79 — от абортированных плодов 6-9 мес, 104 — от мертворожденных телят). ПИ животных выявляли, анализируя 3740 парных проб сыворотки крови от первотелок, нетелей, коров и телят, полученных с интервалом 4-6 нед. Для исключения острой формы инфекции индивидуальные пробы, давшие положительный результат при первом исследовании, тестировали повторно через 4-6 нед. Диагноз на персистентную инфекцию устанавливали только при выявлении РНК вируса в парных пробах сыворотки крови.

Данные обрабатывали стандартными методами (31), используя пакет программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США) с оценкой достоверности различий ( $p \leq 0,05$ ) для 95 % доверительного уровня ( $I_{95}$ ).

*Результаты.* У нетелей при поступлении на комплексы титры вируснейтрализующих антител к вирусу ВД-БС КРС были высокими, серопозитивность в среднем составляла 85-95 %. Как правило, в течение первых 6 мес регистрировали аборт, рождение мертвых телят (до 25 % от числа завезенных нетелей), а также признаки желудочно-кишечных и респираторных болезней у телят в возрасте до 30-х сут. Так, после завоза 800 племенных нетелей из одной из европейских стран в течение первых 3 мес 74 из них абортировали, 84 теленка родилось мертвыми, а 45 погибли в возрасте до 1 мес по причине диареи и респираторных болезней.

В дальнейшем (по мере отела нетелей и осеменения в местных условиях) отмечали низкую оплодотворяемость, раннюю эмбриональную смертность, аборт, рождение мертвых или слабых телят, эндометриты, транзитное снижение молочной продуктивности, болезни телят до 6-месячного возраста, удлинение сервис-периода.

Результаты исследования спермы быков-производителей, использованной для осеменения маточного поголовья, были отрицательными, что предполагало присутствие эндогенного источника возбудителя в обследованных стадах, то есть наличие в них ПИ животных, а также животных с острой формой инфекции.

В течение 3-5 лет после завоза серопозитивность телок первого поколения после искусственного осеменения была высокой и составила в среднем 89,4 %, причем 71,4 % из них реагировали 64-128-кратной сероконверсией к возбудителю через 1-3 мес после осеменения, что, вероятно, было связано с первичным контактом с вирусом. У коров первой и второй лактаций этот показатель оказался ниже и составил 36,5 %.

Серопозитивность нетелей и коров в запуске, а также после отела была приблизительно одинаковой. Доля нетелей, реагирующих сероконверсией к вирусу, составила 14,6 %, первотелок — 29,0 %, коров после отела — 12,6 %. У коров в запуске прироста титров антител к вирусу не наблюдали. Средние титры специфических антител были выше у телок через 30-90 сут после искусственного осеменения, чем у других категорий животных, и достигали  $9,6 \pm 0,1 \text{ Ig}_2$ .

В среднем геном вируса присутствовал в 15,6 % проб. Доля ПИ телок после осеменения составила 10,6 %, нетелей в запуске — 8,8 %, рожденных от них телят — 5,5 % (табл.). Следует отметить, что ввиду большого количества животных исследовали не все поголовье, а только модельные группы, поэтому показатели в целом по стаду могут быть выше. Было установлено, что при завозе животных на партию нетелей в 100 гол. может приходиться в среднем 8,8 % ПИ вирусоносителей.

**Частота выявления генома возбудителя вирусной диареи (болезни слизистых оболочек) крупного рогатого скота в пробах биоматериала от высокопродуктивных животных голштинно-фризской породы на крупных молочных комплексах (Тюменская обл., 2006-2014 годы)**

Категория животных	Биологический материал	Исследовано проб	Выявлено положительных проб	
			всего	от числа исследованных, %
<b>Нетели и первотелки</b>				
Телки после осеменения	Сыворотка крови	500	53	10,6
Нетели в запуске	Сыворотка крови	351	31	8,8
Телята новорожденные до выпойки молозива	Сыворотка крови	400	22	5,5
Первотелки, в том числе после аборта	Сыворотка крови	320	72	22,5
	Вагинальные и маточные выделения	352	102	29,0
Абортированный плод 4-6 мес	Внутренние органы	30	12	40,0
Абортированный плод 6-9 мес	Внутренние органы	50	12	24,0
Мертворожденные телята	Внутренние органы	65	19	29,2
<b>Всего</b>		<b>2068</b>	<b>323</b>	<b>15,6</b>
<b>Коровы</b>				
Коровы в запуске	Сыворотка крови	1926	31	1,6
Коровы после отела, в том числе после аборта	Вагинальные и маточные выделения	237	32	13,5
Телята новорожденные до выпойки молозива	Сыворотка крови	243	9	3,7
Абортированный плод 4-6 мес	Внутренние органы	57	10	17,5
Абортированный плод 6-9 мес	Внутренние органы	29	3	10,3
Мертворожденные телята	Внутренние органы	39	8	20,5
<b>Всего</b>		<b>2531</b>	<b>93</b>	<b>3,7</b>

Геном вируса выявили в среднем у 40,0 % 4-6-месячных абортиро-

ванных плодов; 24,0 % 6-9-месячных абортированных плодов и 29,2 % мертворожденных телят с локализацией в лимфоидной ткани, паренхиматозных органах и мозге. У абортированных плодов 4-6-месячного возраста чаще наблюдали гидроцефалию, а у рожденных живыми — наличие выходящего шерстного покрова или его отсутствие, врожденную катаракту и поражение суставов. В большинстве случаев у матерей выявляли сероконверсию к вирусу через 6-8 нед после аборта. У первотелок вирус присутствовал в 29,0 % вагинальных и маточных выделений.

Средний показатель частоты выявления вируса от коров первой и второй лактации составил 3,7 %, что на 12,9 % ниже, чем у первотелок. Количество ПИ животных среди коров — 1,6 %, среди телят до выпойки молозива — 3,7 %, что также было ниже, чем у нетелей и рожденных от них телят — соответственно на 9,0 и 5,1 % (см. табл.).

Геном возбудителя обнаружили во внутренних органах у 17,5 % абортированных плодов 4-6-месячного возраста, 10,3 % — 6-9-месячного возраста и у 20,5 % мертворожденных телят. Вирус присутствовал в 13,5 % проб вагинальных и маточных выделений коров с признаками острого эндометрита, в том числе абортировавших.

Массовые проблемы репродукции у завезенных животных возникали в течение относительно короткого времени (в пределах 6 мес) при формировании молочных комплексов. Кроме транспортного стресса, они были обусловлены наличием ПИ нетелей, инфицирующих других животных в группе в период транспортировки и по прибытию в страну-импортер. Такие нетели подвержены риску рождения ПИ потомства, которое в стаде становится, в свою очередь, постоянным эндогенным источником вируса для телят и маточного поголовья. Этот период мог затягиваться до 2-3 лет в зависимости от условий содержания животных, их размещения, длительности комплектования, помещений, количества поступающих животных и источников, откуда их завезли, частоты ввода новых животных, совместного содержания стельных животных с молодняком, отсутствия специфической профилактики болезни.

По мере увеличения доли животных с иммунитетом к вирусу снижалось число восприимчивых к заражению особей и инцидентность болезни. В связи с этим со временем менялось и ее проявление (частота репродуктивных патологий снижалась, болезней телят — возрастала). Однако наличие постоянного эндогенного источника возбудителя обеспечивало непрерывность эпизоотического процесса, при котором создавались стационарно неблагополучные очаги по ВД-БС КРС с низкой инцидентностью репродуктивной патологии.

Большое значение при формировании стационарного неблагополучия по ВД-БС КРС и непрерывности эпизоотического процесса имеет замкнутый цикл «мать—теленки», приводящий к рождению персистентно инфицированного потомства. Определение маркеров активной циркуляции возбудителя в стаде играет важную роль при планировании и реализации программ контроля болезни.

Таким образом, мы определили основные половозрастные группы крупного рогатого скота, которые могут использоваться в качестве индикаторных, или маркерных, и отражают циркуляцию возбудителя вирусной диареи (болезни слизистых оболочек) крупного рогатого скота (ВД-БС КРС) на молочных комплексах с высокопродуктивным импортным поголовьем. При завозе животных на партию нетелей в 100 гол. может приходиться в среднем 8,8 % персистентно инфицированных (ПИ) вирусоносителей и 5,5 % рожденных от них ПИ телят. В течение последующих лет наиболее восприимчивы к инфицированию телки первого поколения, реа-

гирующие в 71,4 % случаев сероконверсией к вирусу через 1-3 мес после искусственного осеменения, а также нетели. Этот показатель может быть индикатором циркуляции вируса в молочном стаде и риска рождения ПИ телят, которые служат постоянным источником инфекции. Количество ПИ животных среди коров второго-третьего отелов и рожденных от них телят значительно снижается по мере повышения иммунного статуса стада. Однако наличие постоянного эндогенного источника возбудителя в стаде приводит к формированию стационарного неблагополучия хозяйств по ВД-БС КРС, что выражается в поддержании циркуляции вируса, которая, хотя и происходит с относительно невысокой частотой, тем не менее, создает угрозу возникновения и распространения патологий репродукции, снижающих экономические показатели молочного стада. Для установления роли вируса в патологии воспроизводства необходимо проводить комплекс диагностических исследований на наиболее восприимчивых к заражению группах животных. Наличие этих групп нужно учитывать при эпизоотологических обследованиях стад с целью определения их статуса в отношении инфекции, а также при разработке региональных программ контроля инфекции, выборе подходящих вакцин и оптимальных схем их применения для снижения циркуляции вируса среди восприимчивых животных.

*ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии  
Сибири и Дальнего Востока,*

630501 Россия, Новосибирская обл., Новосибирский р-н,  
пос. Краснообск, а/я 463,  
e-mail: glotov\_vet@mail.ru, t-glotova@mail.ru, k-olga-83@mail.ru,  
koteneva-sv@mail.ru, Asenok2012@mail.ru

*Поступила в редакцию  
25 марта 2016 года*

*Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2016, V. 51, № 4, pp. 483-490*

## THE BOVINE VIRAL DIARRHEA INDICATORS IN THE CATTLE ON THE BIG DAIRY FARMS IN SIBERIA

*A.G. Glotov, T.I. Glotova, O.V. Semenova, S.V. Koteneva, A.A. Nikonova*

*Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East, Federal Agency of Scientific Organizations, pos. Krasnoobsk, PO box 463, Novosibirskii Region, Novosibirsk Province, 630501 Russia, e-mail glotov\_vet@mail.ru, t-glotova@mail.ru, k-olga-83@mail.ru, koteneva-sv@mail.ru, Asenok2012@mail.ru*

*Received March 25, 2016*

*doi: 10.15389/agrobiolgy.2016.4.483eng*

### Abstract

The Russian livestock industry, notably the dairy cattle industry, is currently facing serious changes. The number of large dairy farms, counting from up 1,500 dairy cows with an average annual milk production of about 12,000 kg, is increasing. Extensive movement of animals from multiple sources bears the risk of introduction of infectious diseases including bovine viral diarrhoea (BVD), an economically significant disease caused by BVD virus (BVDV). BVDV is a member of the *Pestivirus* genus of the family *Flaviviridae*, and presented the types 1 and 2 and cytopathic or noncytopathic biotypes. Infection of not immune to the virus heifers and cows results in an unsuccessful fertilization, repeated coming in heat, and, at early stages of pregnancy, in infertility, fetal mortality, abortion and stillbirth, arising due to the dysfunction of the ovaries, uterus inflammation and direct impact on the embryo. The pathogen also causes fetal immunotolerance infection, leading to the birth of persistently infected (PI) calves becoming permanent endogenous source of the pathogen in the herd. The aim of our work was to identify the main gender and age groups of cattle at the highest risk of virus infection to be a kind of indicators for type 1 BVDV circulation on dairy complexes. This research was carried out in 2006-2014 on Holstein-Friesian cows from six large dairy farms in Siberia (Tyumen region), where the specific prevention of the disease has not been conducted. Model age and gender groups of 100-400 cows were tested for the presence of PI animals. In this, the imported animals at quarantine and during the next 5 years were epizootically surveyed with regard to health parameters, morbidity, mortality, and gynaecologic pathology including repeated coming in heat, barrenness, abortion and stillbirth. Additionally, we used serological tests and PCR. It was found that up to 8.8 % per 100 imported heifers were PI BVDV carriers at risk to produce PI calves. The first generation heifers respond to 71.4 % seroconversion to the virus within 1-3 months after artificial insemination, and dry heifers are the most susceptible to infection. These animals may be

an indicator of virus circulation in the dairy herd and the risk of producing PI calves. A total of 10.6 % heifers, 8.8 % dry heifers and 5.5 % calves born from them were the PI carriers, which is higher than in cows of lactations 2 and 3. The portion of PI animals among these cows was 1.6 %, while in calves born from them it reached 3.7 %. For heifers, the virus genome was mostly detected in organs of aborted fetuses on months 4 to 6 (40.0 %) and 6 to 9 (24.0 %) of gestation, and in still-birth calves (29.2 %). For cows, these parameters were 17.5 %, 10.3 % and 20.5 %, respectively. The frequency of viral RNA detection in the vaginal and uterine discharge amounted to 29.0 % and 13.5 %, respectively. Thus, when importing animals for big dairy farms, mass reproductive problems occur for a certain period. Its duration depends on a number of factors. These are animal welfare, the time required for the herd formation, the number of incoming animals, the number of sources from which they have been delivered, the frequency of input of new heifers, the separation of pregnant cows from young animals, lack of vaccination, etc. Testing more susceptible animal groups in the herd may be helpful to establish the role of BVDV in the reproduction pathology.

Keywords: viral diarrhea-mucosal disease, cattle, heifer, dry heifers, cows, reproductive pathology, serological investigations, polymerase chain reaction.

## REFERENCES

1. Glotov A.G., Kelling K.L. *Rossiiskii veterinarnyi zhurnal. Sel'skokhozyaistvennye zhivotnye*, 2007, 4: 19-22 (in Russ.).
2. *OIE. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. P. 2, S. 2.4. Ch. 2.4.8. Bovine viral diarrhoea*. Paris, France, 2015.
3. Yurov K.P., Anoyatbekova A.M., Dias Khimenes K.A., Alekseenkova S.V. *Veterinariya*, 2015, 9: 3-8 (in Russ.).
4. Houe H. Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Vet. Microbiol.*, 1999, 64: 89-107 (doi: 10.1016/S0378-1135(98)00262-4).
5. Almeida L.L., Miranda I.C.S., Hein H.E., Santiago N.W., Costa E.F., Marks F.S., Rodenbusch C.R., Canal C.W., Corbellini L.G. Herd-level risk factors for bovine viral diarrhoea virus infection in dairy herds from Southern Brazil. *Res. Vet. Sci.*, 2013, 93: 901-907 (doi: 10.1016/j.rvsc.2013.08.009).
6. Glotov A.G., Glotova T.I. *Veterinariya*, 2015, 4: 3-8 (in Russ.).
7. Gates M.C., Woolhouse M.E., Gunn G.J., Humphry R.W. Relative associations of cattle movements, local spread, and biosecurity with bovine viral diarrhoea virus (BVDV) seropositivity in beef and dairy herds. *Prev. Vet. Med.*, 2013, 112(3-4): 285-295 (doi: 10.1016/j.prevetmed.2013.07.017).
8. Ridpath J.F. Bovine viral diarrhoea virus: global status. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.*, 2010, 26(1): 105-121 (doi: 10.1016/j.cvfa.2009.10.007).
9. Glotov A.G., Glotova T.I., Petrova O.G., Nefedchenko A.V., Tatarchuk A.T., Koteneva S.V., Vetrov G.V., Sergeev A.N. *Veterinariya*, 2002, 3: 17-21 (in Russ.).
10. Zhidkov S.A., Lebedev A.I., Gogolev M.M. *Vestnik Rossiiskoi akademii sel'skokhozyaistvennykh nauk*, 1995, 3: 50-53 (in Russ.).
11. Chaves N.P., Bezerra D.C., Sousa V.E., Santos H.P., Pereira H.M. Frequency of antibodies and risk factors of bovine viral diarrhoea virus infection in non-vaccinated dairy cows in the Maranhense Amazon region, Brazil. *Ciência Rural*, 2010, 40: 1448-1451 (doi: 10.1590/S0103-84782010005000089).
12. *Virus Taxonomy: 2015 Release*. Available <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>. Accessed March 15, 2016.
13. Ridpath J.F., Bolin S.R. Differentiation of types 1a, 1b and 2 bovine viral diarrhoea virus (BVDV) by PCR. *Mol. Cell. Probes*, 1998, 12(2): 101-106 (doi: 10.1006/mcpr.1998.0158).
14. Ridpath J.F. Bovine viral diarrhoea virus: global status. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.*, 2010, 26(1): 105-121 (doi: 10.1016/j.cvfa.2009.10.007).
15. Giangaspero M., Apicellab S., Harasawa R. Numerical taxonomy of the genus *Pestivirus*: New software for genotyping based on the palindromic nucleotide substitutions method. *J. Virol. Methods*, 2013, 192: 59-67 (doi: 10.1016/j.jviromet.2013.04.023).
16. Giangaspero M., Harasawa R. Characterization of genotypes among bovine viral diarrhoea virus type1 strains according to palindromic nucleotide substitutions in the genomic 5'-untranslated region. *J. Virol. Methods*, 2014, 195: 34-53 (doi: 10.1016/j.jviromet.2013.10.003).
17. Evermann J.F., Ridpath J.F. Clinical and epidemiologic observations of bovine viral diarrhoea virus in the northwestern United States. *Vet. Microbiol.*, 2002, 89: 129-139 (doi: 10.1016/S0378-1135(02)00178-5).
18. Gonzalez Altamiranda E.A., Kaiser G.G., Mucci N.C., Verna A.E., Campero C.M., Odeyn A.C. Effect of Bovine Viral Diarrhoea Virus on the ovarian functionality and in vitro reproductive performance of persistently infected heifers. *Vet. Microbiol.*, 2013, 165:

- 326-332 (doi: 10.1016/j.vetmic.2013.04.007).
19. Grooms D.L. Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.*, 2004, 20: 5-19 (doi: 10.1016/j.cvfa.2003.11.006).
  20. McGowan M.R., Kirkland P.D. Early reproductive loss due to bovine pestivirus infection. *Brit. Vet. J.*, 1995, 151: 263-270.
  21. Munoz-Zanzi C.A., Thurmond M.C., Hietala S.K. Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on fertility of dairy heifers. *Theriogenology*, 2004, 61: 1085-1099 (doi: 10.1016/j.theriogenology.2003.06.003).
  22. Fray M.D., Mann G.E., Clarke M.C., Charleston B. Bovine viral diarrhoea virus: its effects on ovarian function in the cow. *Vet. Microbiol.*, 2000, 77: 185-194.
  23. Gates M.C., Humphry R.W., Gunn G.J. Associations between bovine viral diarrhoea virus (BVDV) seropositivity and performance indicators in beef suckler and dairy herds. *Vet. J.*, 2013, 198: 631-637 (doi: 10.1016/j.tvjl.2013.09.017).
  24. Kelling C.L., Topliff C.L. Bovine maternal, fetal and neonatal responses to bovine viral diarrhoea virus infections. *Biologicals*, 2013, 41: 20-25 (doi: 10.1016/j.biologicals.2012.09.006).
  25. Kelling C.L., Grotelueschen D.M., Smith D.R., Brodersen B.W. Testing and management strategies for effective beef and dairy herd BVDV biosecurity programs. *The Bovine Practitioner*, 2000, 34: 13-22.
  26. Lindberg A.L.E., Alenius S. Principles for eradication of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infections in cattle populations. *Vet. Microbiol.*, 1999, 64: 197-222 (doi: 10.1016/S0378-1135(98)00270-3).
  27. Luzzago C., Frigerio M., Piccinini R., Dapra V., Zecconi A. A scoring system for risk assessment of the introduction and spread of bovine viral diarrhoea virus in dairy herds in Northern Italy. *Vet. J.*, 2008, 177: 236-241 (doi: 10.1016/j.tvjl.2007.04.017).
  28. Rodning S.P., Givens M.D., Marley M.S.D., Zhang Y., Riddell K.P., Galik P.K., Hathcock T.L., Gard J.A., Prevatt J.W., Owsley W.F. Reproductive and economic impact following controlled introduction of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus into a naive group of heifers. *Theriogenology*, 2012, 78: 1508-1516 (doi: 10.1016/j.theriogenology.2012.05.031).
  29. Viet A.F., Fourichon C., Seegers H. Review and critical discussion of assumptions and modeling options to study the spread of the bovine viral diarrhoea virus (BVDV) within a cattle herd. *Epidemiol. Infect.*, 2007, 135(5): 706-721 (doi: 10.1017/S095026880600745X).
  30. Humphry R.W., Brülisauer F., McKendrick I.J., Nettleton P.F., Gunn G.J. Prevalence of antibodies to bovine viral diarrhoea virus in bulk tank milk and associated risk factors in Scottish dairy herds. *Vet. Rec.*, 2012, 171(18): 445 (doi: 10.1136/vr.100542).
  31. Zaks L. *Statisticheskoe otsenivanie* [Statistical estimation]. Moscow, 1976 (in Russ.).