

УДК: 619:616.98:[578.832.91+579.842.11]:615.371

DOI: 10.31073/vet\_biotech35-11

**КРАСОЧКО П.А.**, д-р вет. наук, д-р биол. наук, проф., e-mail: krasochko@mail.ru,

**ЯРОМЧИК Я.П.**, канд. вет. наук, доц., e-mail: yaromchykyrosrau@mail.ru,

**КРАСОЧКО П.П.**, д-р биол. наук, канд. вет. наук, доц., e-mail: 7696695@gmail.ru,

**КРАСОЧКО В.П.**, канд. вет. наук, e-mail: 7696695@gmail.ru,

**СИНИЦА Н.В.**, канд. вет. наук, доц., e-mail: sinitsa46@mail.ru

*УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия  
ветеринарной медицины»*

**ШАШКОВА Ю.А.**, e-mail: belvitunifarm.okk@gmail.ru

*ОАО «БелВитунифарм»*

**ТАРАСОВ А.А.**, канд. вет. наук, с. н. с., e-mail: tarasovaleksandr003@gmail.com

*Институт ветеринарной медицины НААН*

## **АДЬЮВАНТЫ ПРИ КОНСТРУИРОВАНИИ АССОЦИИРОВАННЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ИНФЕКЦИОННЫХ ЭНТЕРИТОВ МОЛОДНЯКА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА**

*Цель работы – провести подбор оптимальных адьювантов при конструировании ассоциированных вакцин против вирусно-бактериальных гастроэнтеритов молодняка крупного рогатого скота. Приведены результаты серологических исследований сывороток крови морских свинок, использованных для определения иммуногенности экспериментальных образцов ассоциированных вакцин против вирусно-бактериальных энтеритов телят, сконструированных с использованием разных адьювантов. Полученные приросты титров специфических антител свидетельствуют о предпочтении дальнейшего выбора вспомогательного вещества, повышающего выработку антител к антигенным монокомпонентам разрабатываемых вакцин против инфекционных энтеритов молодняка крупного рогатого скота.*

**Ключевые слова:** вакцина, сыворотка крови, антитела, адьюванты.

**Введение.** Одними из наиболее распространенных причин непроизводительного отхода молодняка крупного рогатого скота являются инфекционные гастроэнтериты новорожденных телят. По полученным результатам мониторинговых исследований уровня распространения инфекционных болезней телят, сопровождающихся преимущественно поражением органов желудочно-кишечного тракта, установлено, что наиболее часто регистрируют эшерихиоз, сальмонеллез, протейную, рота- и коронавирусную инфекции, вирусную диарею крупного рогатого скота, которые являются факторными инфекциями [5, 10, 11].

Вакцинация стельных коров приводит к созданию у новорожденных

телят колострального імунітета, що забезпечує захист молодняка від найбільш розповсюджених збудителів інфекційних захворювань тварин [4, 6, 7, 11, 12].

Ціленаправлене проведення профілактичних заходів при вірусно-бактеріальних ентерітах необхідно проводити на основі постійного аналізу даних бактеріологічних і вірусологічних досліджень, складової епізоотичної ситуації і етіологічної структури збудителів інфекційних ентеритів телят. Для цього необхідний підбір антигенних компонентів в розроблюваних вакцинах, що дозволить підвищити якість проводимої специфічної профілактики вищезазначених захворювань новонароджених телят, значно скоротити невиробничий вихід молодняка великої рогатої худоби [4, 7, 10].

При конструюванні вакцин поряд з підбором антигенів, важливим етапом є вибір оптимальних депонуючих речовин. Ад'ювантне дієння депонуючих речовин має здатність стимулювати імуногенез, під їх впливом змінюється структура антигену, його молекулярна маса, полімерність, розчинність. Дієння більшості ад'ювантів обумовлено властивістю утримання антигенів в місці введення, де вони поступово експонуються лімфоцитами, і здатністю викликати синтез цитокінів, регулюючих лімфоцитарні функції [2, 3, 8, 9].

В зв'язі з високою токсичністю деяких розчинних антигенів, одним з необхідних умов конструювання вакцин виявилась розробка методів функціональної детоксикації антигенів, забезпечуваної зв'язуванням їх з допомогою імунологічних ад'ювантів. Поступове звільнення антигенів в організмі забезпечує достатньо низьку концентрацію токсичного початку антигенних компонентів, що і запобігає проявленню токсичного ефекту, а також підвищує специфічний імунний відгук на антигени. Таким чином, застосування сорбента дозволяє значно підвищити якісні характеристики депонуваних вакцин, що забезпечує кращу переносимість антигеносодержачих препаратів [2, 3, 8, 14].

Використання масляних ад'ювантів призводить до індукції інтенсивної продукції антитіл, активації Т-хелперів і цитотоксичних Т-лімфоцитів, специфічних в стосовно відповідних епітопів антигену, використаного для імунізації. Водно-масляна емульсія створює так зване «депо» антигенів і їх достатньо повільне розсмоктування. Розпад емульсії, в результаті ферментативного розщеплення емульгатора, дозволяє поступово виділяти антиген, включений в невеликі краплі емульсії, створюючи більш тривалий імунний відгук, ніж при використанні мінерально-

солевых депонирующих веществ [2, 3, 8, 14].

При несоблюдении точных соотношений масляных адьювантов и антигенов, нарушении технологии введения антигенов в эмульсии, а также при введении животным повышенных объемов, приготовленных экспериментальных образцов биопрепаратов, отмечены случаи повышенной реактогенности эмульгированных вакцин в виде стерильных гранулам в местах инъекции [2, 3].

Исходя из современных представлений о механизмах активации поствакцинального иммунитета, возможных местных и системных повреждающих эффектах при конструировании депонированных вакцин, актуальным направлением научно-исследовательских работ при разработке биологических препаратов остается поиск и выбор оптимальных адьювантов, обладающих наиболее выраженными иммуностимулирующими свойствами и низкой реактогенностью [1–3, 8, 14].

**Цель работы** – провести подбор оптимальных адьювантов при конструировании ассоциированных вакцин против вирусно-бактериальных гастроэнтеритов молодняка крупного рогатого скота.

**Материалы и методы исследований.** Исследования проводились в условиях научной лаборатории кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», ОАО «БелВитунифарм».

Для изучения иммунного ответа у лабораторных животных после введения им экспериментальных образцов ассоциированных вакцин против вирусно-бактериальных энтеритов телят с применением в качестве депонирующих веществ: геля гидроокиси алюминия и масляных адьювантов ИЗА-15 и ИЗА-25 (Montanide, Seppic, Франция), использовали морских свинок. Всего для проведения опыта было взято 35 морских свинок, по 5 голов в группе. Животным вводили экспериментальные образцы ассоциированных вакцин внутримышечно, в объеме 0,2 см<sup>3</sup> во внутреннюю поверхность бедра, двукратно, с интервалом в 14 дней. Также была сформирована группа контроля, состоящая из морских свинок, которым вводили плацебо.

При конструировании экспериментальных образцов ассоциированных вакцин против вирусно-бактериальных энтеритов были выбраны два варианта биопрепаратов, которые по своему антигенному составу наиболее соответствовали регистрируемым случаям ассоциативных течений болезней молодняка инфекционной патологией.

В состав ассоциированной вакцины №1 входили вакцинные штаммы вирусов инфекционного ринотрахеита, диареи, рота- и коронавируса, штаммы сальмонелл и эшерихий, а в состав ассоциированной вакцины №2: входили

вакцинні штамми рота- і коронавірусів, ешерихій.

При изготовленні експериментальних образців асоційованих вакцин застосовували інактивовані 0,2% формаліном віруси діареї і інфекційного ринотрахеїта крупного рогатого скота (титр вірусу діареї не менше 7,0 lg ТЦД<sub>50/мл</sub>, а для вірусу інфекційного ринотрахеїта не менше 7,5 lg ТЦД<sub>50/мл</sub>), рота-коронавіруси крупного рогатого скота (титр ротавірусів не менше 5 lg ТЦД<sub>50/мл</sub>, а для коронавірусів не менше 4,5 lg ТЦД<sub>50/мл</sub>), ешерихії з адгезивними антигенами А20, К88, К99, F41 і 987Р і сальмонелли *S.dublin*, *S. enteritidis* (концентрація бактеріальних кліток – від 1,5 до 2,5 млрд. м.к./мл) в співвідношенні 1:1 [1–3].

Вводимі ад'юванти застосовували в наступних кількостях: ІЗА-15 – 15%, ІЗА-25 – 25%, гель гідроксици алюмінія – 30% від загального об'єму приготуваного біопрепарату.

До імунізації і через 21 день після двократної імунізації у морських свинок для серологічних досліджень були відібрані сироватки крові, в яких визначали рівень противірусних антител в РНГА, а для визначення рівня антибактеріальних антител використовували РА [9, 10, 11].

Статистическу обробку отриманих результатів проводили з допомогою комп'ютерної програми Excel.

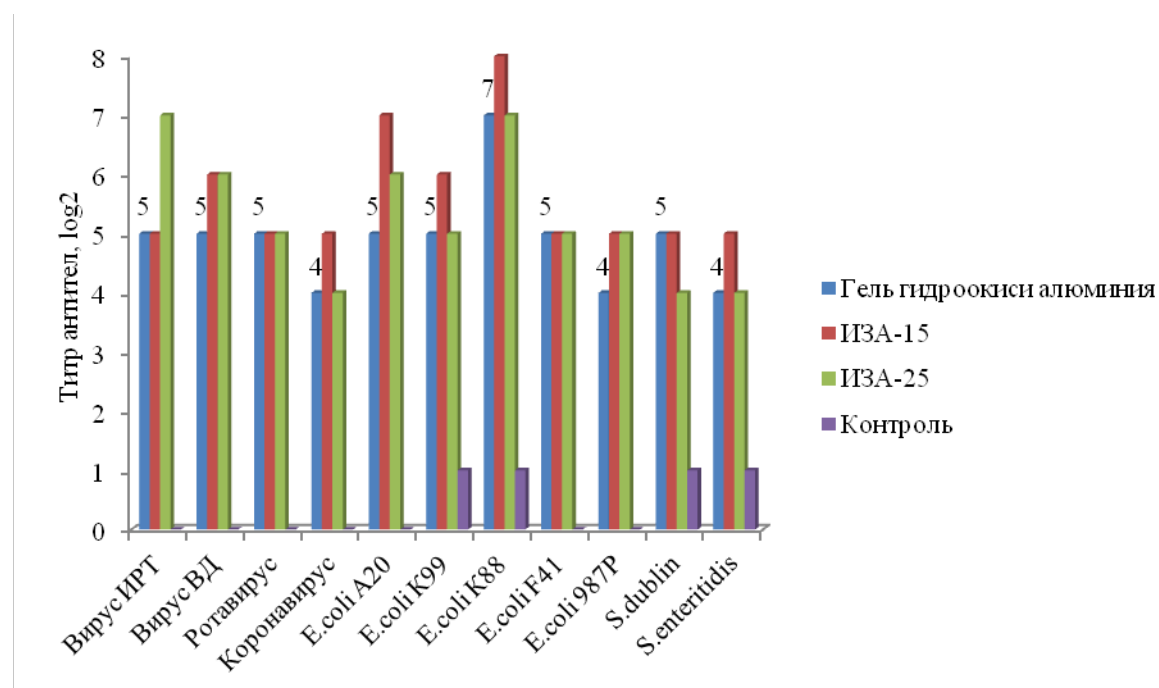
**Результати досліджень і їх обговорення.** При введенні морським свинкам асоційованих вакцин з різними ад'ювантами, во всіх експериментальних групах встановлено прирост специфічних антител до використовуваних вакцинних антигенів. Животні були клінічно здорові, охотно приймали корм і воду.

Результати експерименту по виборі оптимальних ад'ювантів при конструюванні асоційованих вакцин на морських свинках, яким вводили експериментальний зразок асоційованої вакцини проти інфекційного ринотрахеїта, вірусної діареї, рота- і коронавірусної інфекції, колибактеріоза з адгезивними антигенами (А20, К99, F42, 987Р) і сальмонеллези, зображені на малюнку 1.

При використанні гелю гідроксици алюмінія, встановлено прирост антивірусних антител до значення  $5 \pm 0,25 \log_2$  і тільки до коронавірусів титр антител досяг значення  $4 \pm 0,13 \log_2$ .

Противірусні антитела в сироватках крові імунізованих морських свинок були встановлені в значеннях: для *E.coli* К88 –  $7 \pm 0,46 \log_2$ ; *E.coli* А20 –  $5 \pm 0,25 \log_2$ ; *E.coli* К99 –  $5 \pm 0,18 \log_2$ ; *E.coli* F41 –  $5 \pm 0,23 \log_2$ ; *E.coli* 987Р –  $4 \pm 0,13 \log_2$ .

Використання гідроксалу дозволило отримати прирост рівня противірусних антител до значень  $5 \log_2$  до *S.dublin* і  $4 \log_2$  до *S.enteritidis*.



**Рис. 1. Уровень специфических антител в сыворотках крови морских свинок, иммунизированных экспериментальным образцом вакцины против инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи, рота- и коронавирусной инфекции, колибактериоза с адгезивными антигенами и сальмонеллеза.**

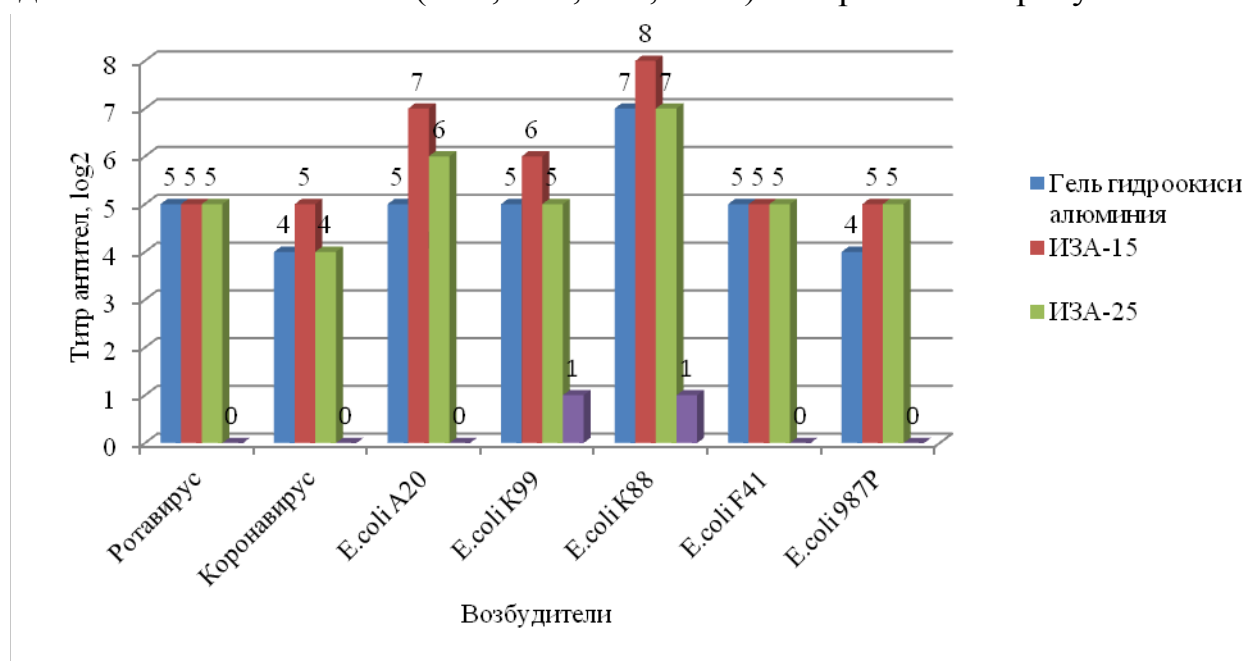
При применении масляного адьюванта ИЗА-15, получено повышение уровня титра антител в сыворотках крови морских свинок к вирусу диареи до значения –  $6,0 \pm 0,46 \log_2$ , к остальным вирусным монокомпонентам этот показатель был определен в значении  $5,0 \pm 0,23 \log_2$ . Уровень антибактериальных антител в сыворотках крови морских свинок этой группы был выявлен в значениях: для *E.coli* K88 –  $8 \pm 0,86 \log_2$ ; *E.coli* A20 –  $7 \pm 0,46 \log_2$ ; *E.coli* K99 –  $6 \pm 0,58 \log_2$ ; *E.coli* F41  $5 \pm 0,25 \log_2$  и *E.coli* 987P –  $5 \pm 0,28 \log_2$ ; *S.dublin*  $5 \pm 0,26 \log_2$  и *S.enteritidis* –  $5 \pm 0,36 \log_2$ .

При использовании масляного адьюванта ИЗА-25 получен результат в значении  $7 \pm 0,69 \log_2$  – к вирусу инфекционного ринотрахеита,  $6 \pm 0,46 \log_2$  – к вирусу диареи крупного рогатого скота,  $5 \pm 0,23 \log_2$  и  $4 \pm 0,18 \log_2$  – к рота- и коронавирусам соответственно. Уровень противозщерихозных антител в сыворотках крови иммунизированных морских свинок был определен в значениях: для *E.coli* K88 –  $7 \pm 0,96 \log_2$ ; *E.coli* A20 –  $6 \pm 0,88 \log_2$ ; а к адгезивным штаммам K99, F41 и 987P в значении по  $5 \pm 0 \log_2$  к каждому антигену.

Использование в качестве адьюванта ИЗА-25 привело к накоплению специфических антител к *S.dublin*  $4 \pm 0,18 \log_2$  и *S.enteritidis* в значении  $4 \pm 0,23 \log_2$ .

На протяжении опыта у животных группы контроля изменение обнаруженных в сыворотках крови титров антител в разведении 1:2 к *E. coli* K88, K99 и к *S. dublin* и *S. enteritidis* не наблюдали.

Результаты серологических исследований сывороток крови морских свинок, которым вводили экспериментальные образцы ассоциированной вакцины против рота- и коронавирусной инфекции и эшерихиоза телят с адгезивными антигенами (A20, K99, F42, 987P) отображены на рисунке 2.



**Рис. 2. Уровень специфических антител в сыворотках крови морских свинок, иммунизированных экспериментальным образцом ассоциированной вакцины против против рота- и коронавирусной инфекции и эшерихиоза телят с адгезивными антигенами**

Серологические исследования сывороток крови морских свинок показали, что до иммунизации во всех опытных группах произошло увеличение титров противоротавирусных антител до значения  $5 \log_2$ .

Прирост специфических антител к коронавирусу составил  $5 \pm 0,46 \log_2$  только при использовании образца вакцины с адъювантом ИЗА-15. Применение гидроксала и ИЗА-25 привело к росту антивирусных антител до значения  $4 \log_2$ .

У морских свинок, которым вводили образец биопрепарата с адъювантом гель гидроокиси алюминия, показатель уровня противобактериальных антител к *E. coli* A20 составил  $5 \pm 0,18 \log_2$ , в то время как при использовании масляных депонирующих веществ ИЗА-15 и ИЗА-25, этот показатель составил  $7 \pm 0,33$  и  $6 \pm 0,18 \log_2$  соответственно. Уровень специфических антител в сыворотках крови к эшерихиям с адгезивными антигенами 987 P был также на  $1 \log_2$  выше при применении масляных адъювантов.

Наиболее высокие показатели увеличения титров противоэшерихиозных антител были получены к *E.coli* K88 достигнув  $7 \pm 0,46 \log_2$  и  $8 \pm 0,58 \log_2$  для опытных групп лабораторных животных, которым вводили экспериментальные образцы вакцины с адьювантами гидроксал, ИЗА-15 и ИЗА-25 соответственно.

К эшерихиям с адгезивными антигенами F41 увеличение титров антибактериальных антител было равнозначным во всех опытных группах.

В сыворотках крови морских свинок группы контроля специфических антител не выявлено. Установлено наличие антибактериальных антител к эшерихиям с адгезивным антигеном K88 и K99 в разведении 1:2.

**Выводы и перспективы дальнейших исследований.** На основании анализа полученных результатов при проведении серологических исследований сывороток крови морских свинок, иммунизированных экспериментальными образцами ассоциированных вакцин против инфекционных гастроэнтеритов телят, установлено, что все испытываемые депонирующие вещества оказывают положительное влияние на синтез специфических антител.

При подборе оптимального адьюванта при изготовлении конструируемых вакцин против гастроэнтеритов инфекционной этиологии молодняка крупного рогатого скота, более высокие показатели иммуногенности, отражающие стимулирование гуморального иммунного ответа, были получены при применении масляных депонирующих веществ ИЗА-15 и ИЗА-25.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулов А.И. Использование хитозана при получении вакцин ветеринарного назначения / А.И. Албулов [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. Т.54-5, М.: Российская академия наук, 2018. – С. 520–524.
2. Адьюванты / Самуйленко [и др.] // ВНИТИБП, Москва, 2016. – 171 с.
3. Вакцинология / Н.В. Медуницын. – М.: Триада-Х, 2004. – 448 с.
4. Гурьева А.Г. Эффективность живой и инактивированной вакцин при иммунизации телят против инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота / А.Г. Гурьева, Н.В. Сеница. Я.П. Яромчик // материалы международной научно-практической конференции молодых ученых «Молодые ученые – науке и практике АПК», УО ВГАВМ, Витебск, 5–6 июня 2018 г. – Витебск: ВГАВМ, 2018 г. – С. 12–14.
5. Жуков М.С. Причины выбытия молодняка крупного рогатого скота на предприятиях молочного и мясного направления / М.С. Жуков // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка: материалы международной научно-практической конференции, Витебск, 28-31 октября 2018 г., Витебск: ВГАВМ, 2018 г. – С. 17–21.
6. Красочко П.А. Профилактическая эффективность вакцины сухой живой культуральной против вирусной диареи крупного рогатого скота / П.А. Красочко [и др.] // материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии у животных и людей», посвященной 90-летию кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней животных, Витебск, 23–24 октября 2017 г. / УО ВГАВМ. – Витебск, 2017. – С. 108–110.

7. Ламан А.М. Современные аспекты специфической профилактики вирусно-бактериальных пневмоэнтеритов телят крупного рогатого скота / А.М. Ламан, Д.Н. Харитоник, Г.А. Тумилович // Современные технологии сельскохозяйственного производства: сборник научных статей по материалам Международной научно-практической конференции, Гродно, ГГАУ, 2018 г. – С. 54-58.
8. Красочко В.П. Обзор современных групп адъювантов / В.П. Красочко, Я.П. Яромчик / УО ВГАВМ. – Витебск, 2014 // Научно-практический журнал «Ученые записки УО ВГАВМ» – 2014. – Т. 50, Выпуск 2. Ч. 1. – С. 39–41.
9. Сывороточные и вакцинные препараты для профилактики и терапии инфекционных заболеваний животных / Е.В. Сусский [и др.]. Армавир, 2013. – 338 с.
10. Оценка эпизоотической ситуации по инфекционным энтеритам телят в хозяйствах Витебской области / П.А. Красочко [и др.] // Ветеринарный журнал Беларуси. Выпуск 2(9), 2018. УО ВГАВМ, 2018. – С. 35–39.
11. Средства специфической профилактики инфекционных болезней крупного рогатого скота и свиней: практ. пособие / П.А. Красочко [и др.]. – Минск: ИВЦ Минфина, 2018. – 368 с.
12. Биологические препараты для профилактики вирусных заболеваний животных: разработка и производство в Беларуси / П.А. Красочко [и др.]; под ред. Н.А. Ковалева. – Минск: Беларуская навука, 2016. – 492 с.
13. Яромчик Я.П. Подбор адъювантов при конструировании вакцины против ротавирусной инфекции и колибактериоза крупного рогатого скота / Я.П. Яромчик // Молодежь и инновации – 2009. Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых. В 2-х ч. / Гл. ред. А.П. Курдеко. – Горки: Белорусская государственная сельскохозяйственная академия, 2009. – Ч.1. – С. 434–437.
14. Lizon I. New safe and efficient oil adjuvants for veterinary vaccines / I. Lizon // 12<sup>th</sup> I.P.V.S. Congress, August 17–20. – 1992. – P. 32–34.

**АДЮВАНТЫ ПРИ КОНСТРУЮВАННІ АСОЦІЙОВАНИХ ВАКЦИН ПРОТИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЕНТЕРИТИВ МОЛОДНЯКА ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ** / Красочко П.А., Яромчик Я.П., Красочко П.П., Красочко В.П., Шашкова Ю.А., Синиця Н.В., Тарасов О.А.

*Мета роботи – провести підбір оптимальних ад'ювантів при конструюванні асоційованих вакцин проти вірусно-бактеріальних гастроентеритів молодняка великої рогатої худоби. Наведено результати серологічних досліджень сироваток крові морських свинок, використаних для визначення імуногенності експериментальних зразків асоційованих вакцин проти вірусно-бактеріальних ентеритів телят, сконструйованих з використанням різних ад'ювантів. Отримані прирости титрів специфічних антитіл свідчать про перевагу подальшого вибору допоміжної речовини, що підвищує вироблення антитіл до антигенних монокомпонентів розроблюваних вакцин проти інфекційних ентеритів молодняка великої рогатої худоби.*

**Ключові слова:** вакцина, сироватка крові, антитіла, ад'юванти.



## ADJUVANTAS IN CONSTRUCTION OF MIXED VACCINES AGAINST INFECTIOUS ENTERITES OF CALVES / Krasochko P.A., Yaromchyk Y.P., Krasochko P.P., Krasochko V.P., Shashkova Y.A., Sinita N.V., Tarasov O.A.

**Introduction.** In an etiology of gastrointestinal tract diseases of calves the main role is played by viruses of infectious rhinotracheitis, diarrhea, rotavirus and coronavirus infection, escherichiosis and salmonellosis. The main method of their control means of specific prevention. Modern methods of production of the inactivated virus and bacterial vaccines include use of adjuvants to increase their immunogenicity. A number of adjuvants – mineral (an aluminum hydroxide, potassium alum), oil (an incomplete Freund's adjuvant, эмульсиген, montanida, Marcala), natural polysaccharides is known (bacterial lipopolysaccharides, the activated cellulose) are known. In this regard selection of optimum adjuvant when designing vaccines is a current problem in biotechnology.

**The goal of the work** – to carry out selection of optimum adjuvants when designing mixed vaccines against a viral and bacterial gastroenteritis of young cattle.

**Materials and methods.** Experimental works were carried out to JSC Belvitunifarm and UO "Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine". For work were used the vaccine against infectious rhinotracheitis, diarrhea, rotavirus and coronavirus infection, salmonellosis and escherichiosis with various adjuvants, used in the conditions of JSC Belvitunifarm. Experimental samples of vaccines with various adjuvants in test dose were introduced to laboratory animals and the results of their immunogenicity were estimated in blood sera.

**Results of a research and discussion.** On the basis of the analysis of the received results of serological researches of laboratory animals blood sera, which were immunized with experimental sample of mixed vaccines against infectious gastroenteritis of calves, was established that all adjuvants had a positive impact on biosynthesis of specific antibodies. At the same time a vaccinated animals antiserum capacity increased by 4-7 log<sub>2</sub>.

**Conclusions and prospects of further researches.** When choosing optimum adjuvant in the designed vaccines against gastroenteritis of an infectious etiology of calves, more pronounced stimulation of a humoral immune response were received when using oil IZA-15 and IZA-25 adjuvant.

**Keywords:** vaccine, blood serum, antibodies, adjuvants.

### REFERENCES

1. Abdulov, A.I., Frolova, M.A., Hryn, A.V., Kovalova, Ye.I., Melnyk, N.V. & Krasochko, P.A. (2018). Ispolzovaniye khitozana pri poluchenii vaktsin veterinarnogo naznacheniya [Usage of chitosan in obtaining vaccines for veterinary use]. *Prikladnaya biohimiya i mikrobiologiya – Applied biochemistry and microbiology*, 54(5), 520-524 [in Russian].
2. Samuilenko, A.Ia., Hryn, S.A., Eremets, V.Y. et al. (2016). *Adyuvanty [Adjuvants]*. Moscow: VNITIBP [in Russian].
3. Medunitsyn, N.V. (2004). *Vakcinologiya [Vaccinology]*. Moscow: Triada-H [in Russian].
4. Hurieva, A.H., Sinita, N.V. & Yaromchyk, Ya.P. (2018). Effektivnost zhivoj i inaktivirovannoj vakcin pri immunizacii telyat protiv infekcionnogo rinotraheita krupnogo rogatogo skota [Efficacy of live and inactivated vaccines against infectious bovine rhinotracheitis of calves]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya molodykh uchenykh «Molodyye uchenyye – nauke i praktike APK» (5–6 iyunya 2018) – International Scientific and Practical*

*Conference of Young Scientists “Young Scientists to the Science and Practice of the Agro-Industrial Complex”*. (pp. 12-14). Vitebsk: VGAVM [in Russian].

5. Zhukov, M.S. (2018). Prichiny vybytiya molodnyaka krupnogo rogatogo skota na predpriyatiyah molochnogo i myasnogo napravleniya [The reasons for the disposal of young cattle in dairy and meat plants]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya (28-31 oktyabrya 2018) – International Scientific and Practical Conference*. (pp. 17-21). Vitebsk: VGAVM [in Russian].

6. Krasochko, P.A., Yaromchyk, Ya.P., Krasochko, P.P., Sinitza, N.V. et al. (2017). Profilakticheskaya effektivnost vakciny suhoj zhivoj kulturalnoj protiv virusnoj diarei krupnogo rogatogo skota [Preventive efficacy of dry live culture vaccine against bovine viral diarrhea]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sovremennye problemy infekcionnoj patologii u zhivotnyh i lyudej» (23-24 oktyabrya 2017) – International Scientific and Practical Conference “Current problems of infectious pathology of animals and humans”*. (pp. 108-110). Vitebsk: VGAVM [in Russian].

7. Laman, A.M., Haritonik, D.N. & Tumilovich, G.A. (2018). Sovremennye aspekty specificheskoy profilaktiki virusno-bakterialnyh pnevmoenteritov telyat krupnogo rogatogo skota [Modern aspects of specific prevention of viral and bacterial pneumoenteritis of calves]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya – International Scientific and Practical Conference*. (pp. 54-58). Grodno: GGAU [in Russian].

8. Krasochko, V.P. & Yaromchik, Ya.P. (2014). Obzor sovremennyh grupp adyuvantov [Overview of modern adjuvant groups]. *Nauchno-prakticheskij zhurnal «Uchenye zapiski UO VGAVM» – Scientific and practical journal “Scientific notes of UO VGAVM”*, 50(2), 39-41 [in Russian].

9. Susskiy, Ye.V. (2013). Syvorotochnyye i vakcinnyye preparaty dlya profilaktiki i terapii infekcionnyh zabojevanij zhivotnyh [Serum and vaccine preparations for the prevention and treatment of infectious animal diseases]. *Armavir* [in Russian].

10. Krasochko, P.A., Yaromchik, Ya.P., Shashkova, Yu.A., Darovskikh, S.V. & Misnik, A.M. (2018). Ocenka epizooticheskoy situatsii po infekcionnym enteritam telyat v hozyajstvakh Vitebskoj oblasti [Assessment of the epizootic situation of calves infectious enteritis in farms of the Vitebsk region]. *Veterinarnyj zhurnal Belarusi – Veterinary Journal of Belarus*, 2(9), 35-39 [in Russian].

11. Krasochko, P.A. (Eds.). (2018). *Sredstva specificheskoy profilaktiki infekcionnyh boleznej krupnogo rogatogo skota i svinej: prakt. posobie [Means of specific prevention of infectious diseases of cattle and pigs]*. Minsk: IVC Minfina [in Russian].

12. Kovalev, N.A. (Eds.). (2016). *Biologicheskie preparaty dlya profilaktiki virusnyh zabojevanij zhivotnyh: razrabotka i proizvodstvo v Belarusi [Biological preparations for the prevention of viral diseases of animals: development and production in Belarus]*. Minsk: Belaruskaya navuka [in Russian].

13. Yaromchik, Ya.P. (2009). Podbor adyuvantov pri konstruirovani v vakciny protiv rotavirusnoj infekcii i kolibakterioza krupnogo rogatogo skota [Selection of adjuvants in the design of a vaccine against rotavirus infection and cattle colibacillosis]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya molodykh uchenykh “Molodezh i innovatsii” – International Scientific and Practical Conference of Young Scientists “Youth and Innovations”* (pp. 434-437). Gorki: Belarusian State Academy of Agriculture [in Russian].

14. Lizon, I. (1992). New safe and efficient oil adjuvants for veterinary vaccines. *12th International Pig Veterinary Society Congress (17-20 August 1992)*. (pp. 32-34). Hague: Boxtel.