

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ КРУГОЗОР

УДК 619:615.371:636.5

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЖИВЫХ ВЕКТОРНЫХ ВАКЦИН В ПТИЦЕВОДСТВЕ

В. А. ЛЁВКИНА, И. Н. ГРОМОВ, Л. Н. ГРОМОВА*УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь, 210026**(Поступила в редакцию 14.01. 2021)*

Одним из наиболее эффективных способов профилактики вирусных и бактериальных болезней птиц является иммунизация живыми и инактивированными вакцинами. Данная работа посвящена перспективам применения живых векторных вакцин в птицеводстве. Эта группа биопрепаратов разработана на основе новейших достижений биотехнологии и молекулярной биологии. В работе рассмотрены: история создания, конструирования, механизм развития иммунного ответа и стратегии повышения эффективности живых векторных (рекомбинантных) вакцин. Отмечены преимущества их применения. Представлена актуальная информация о разрабатываемых и используемых векторных вакцинах против различных инфекционных болезней птиц.

Ключевые слова: иммунизация, живая векторная вакцина, иммунная система, инфекционные болезни, цыплята, куры.

One of the most effective ways to prevent viral and bacterial diseases of birds is immunization with live and inactivated vaccines. This work is devoted to the prospects for the use of live vector vaccines in poultry farming. This group of biological products has been developed based on the latest advances in biotechnology and molecular biology. The work considers: the history of creation, design, the mechanism of development of immune response and strategies for increasing the effectiveness of live vector (recombinant) vaccines. The advantages of their use are noted. The current information on the developed and used vector vaccines against various infectious diseases of birds is presented.

Key words: immunization, live vector vaccine, immune system, infectious diseases, chicks, hens.

Введение

Для профилактики вирусных и бактериальных болезней в промышленном птицеводстве широко применяется вакцинация как один из важнейших технологических приёмов, позволяющих выработать иммунитет у восприимчивой птицы [3; 4; 6; 12].

В настоящее время разработаны и проходят производственные испытания генноинженерные (рекомбинантные, векторные) вакцины против оспы, инфекционного энцефаломиелита и респираторного микоплазмоза. Известно, что наиболее важными по иммуногенным свойствам являются поверхностные белки, отвечающие за индукцию вируснейтрализующих антител [11]. Гены, кодирующие эти белки, могут быть встроены в генетический аппарат относительно безопасного для организма птиц вируса-вектора (например, вируса оспы, вируса герпеса индеек, бакуловируса) могут индуцировать образование белков, которые в очищенном и концентрированном виде будут представлять высокоиммуногенную, но абсолютно безвредную вакцину.

Технология применения векторных вакцин обеспечивает очевидные преимущества в сравнении с традиционными подходами вакцинации с использованием живых и инактивированных вакцин [2, с. 341–359; 11; 13]. Во-первых, иммунизация птиц векторными вакцинами предопределяет отсутствие какого-либо взаимодействия с материнскими антителами, что достигается использованием вектора в клеточно-ассоциированной форме. Во-вторых, векторные вакцины более безопасны, чем живые вирус-вакцины, поскольку при применении живых вакцин часто возникают роллинг-инфекции (роллинг-реакции), которые возникают из-за неполного покрытия птицепоголовья живой вакциной и распространения вакцинного штамма среди восприимчивого птицепоголовья. Например, при вакцинации против ньюкаслской болезни с использованием пневмотропных штаммов («La-Sota», «Hitcher-V1») возможны поствакцинальные осложнения с развитием респираторного синдрома у вакцинированных цыплят. В-третьих, векторные вакцины более безопасны, чем традиционные инактивированные биопрепараты, в особенности масляно-эмульсионные вакцины, предназначенные, которые могут вызывать местную воспалительную реакцию в месте инъекции.

Целью данной работы является обобщение и анализ данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам теоретического обоснования, научных основ разработки и конструирования, иммунологической, экономической и морфологической оценке эффективности применения живых векторных вакцин в птицеводстве.

Основная часть

Представители семейства *Poxviridae* имеют уникальные особенности: относительно большие размеры вирионов и геном, цитоплазматическая локализация размножения, уникальные вирусные ферменты и система транскрипции, позволяющая на высоком уровне осуществлять экспрессию антигенов. В 1982 году впервые была продемонстрирована вставка и экспрессия гена тиаминкиназы (ТК-гена) вируса простого герпеса [1]. В дальнейшем была осуществлена вставка в геном вируса оспы крупного рогатого скота множества генов патогенных микроорганизмов, ответственных за выработку специфического иммунитета. Проведенные ранее исследования по созданию рекомбинантной ДНК вируса оспы крупного рогатого скота [22] дали толчок к использованию вируса оспы кур в качестве вектора экспрессии для генов микроорганизмов, патогенных для птиц. Геном вируса оспы кур имеет длину около 300 тысяч пар нуклеотидов [18]. Следовательно, он достаточно велик для того, чтобы вместить большое количество инородных фрагментов ДНК без соответствующего снижения инфекционности вируса. Физические и биологические свойства вируса оспы кур обуславливают некоторые его преимущества, по сравнению с другими вирусами, при использовании его в качестве вектора экспрессии. Долгое время вакцины на основе вируса оспы кур применялись для иммунизации птиц в промышленных условиях. Установлено, что вакцинные штаммы вируса оспы кур приводят к развитию слабой, локализованной, самоограничивающейся инфекции [1]. Помимо этого, вирус оспы кур имеет узкий круг хозяев и поражает только птиц. Вирус можно выращивать в основных культурах фибробластов куриного эмбриона, в клетках почек куриного эмбриона или в клетках кожи эмбриона, а также в долговременных клеточных линиях, например, в клеточной линии японского перепела «QT 35».

Чтобы создать живой рекомбинантный вирус оспы кур, для создания ассоциированной вакцины в геном данного вируса важно надежно вставить нужные гены от патогенных микроорганизмов, провести их оптимальную экспрессию и поддержать инфекционность вируса. Таким образом, генерирование вектора экспрессии вируса оспы кур требует наличия: подходящей незначимой области в геноме вируса оспы кур, чтобы при вставке генетического материала не нарушалась репликация вируса; инородного гена, несущего информацию о защитном антигене патогенного микроорганизма; сильного промотора (стартовой площадки для начала специфической транскрипции) вируса оспы, который будет оптимально регулировать экспрессию вставленного инородного гена; донорской плазмиды, которая соединяет в себе эти три особенности; метода определения рекомбинантного вируса потомства [1].

В геноме вируса оспы кур выявлено несколько незначимых областей. Часть из них находится в концевых инвертированных повторах [17; 27]. Одним из наиболее часто используемых мест вставки инородной последовательности в геноме вируса оспы кур является ТК-ген (ген тимидинкиназы). Впервые этот ген был идентифицирован по его способности сохранять генетический маркер ТК-вируса оспы крупного рогатого скота. В последующем ТК-гены вирусов оспы кур и индеек идентифицировались олигонуклеотидного зонда. Этот зонд представляет собой консервативную область в 3' части нескольких ТК-генов. Для размножения вируса оспы птиц активность гена тимидинкиназы не важна. Поэтому кодирующий ген обеспечивает удобное место для вставки чужого гена. Кроме того, инактивация ТК-гена при проведении вставки чужого гена снижает вирулентность рекомбинантного вируса оспы кур по сравнению с неизмененным исходным вирусом [29].

Вирус оспы кур кодирует свою ДНК-зависимую РНК-полимеразу, которая отлична от промоторов других микроорганизмов. Следовательно, для экспрессии вставленных чужих генов необходимы промоторы самих вирусов оспы [1]. Промоторы вирусов оспы сравнительно консервативны [17; 30]. Первоначально при создании рекомбинантных вирусов оспы кур вместо элементов, регулирующих транскрипцию вируса оспы кур, использовались промоторы вакцинного вируса осповакцины. В последующем были выявлены гомологичные промоторы вируса оспы кур [20], стал использоваться синтетический «ранний-поздний» элемент регулирования транскрипции [14]. Тем не менее, в настоящее время для создания рекомбинантных вирусов оспы птиц продолжают еще использоваться преимущественно два промотора вируса оспы крупного рогатого скота [1, с. 341–359]. Это «ранний-поздний» промотор Р 7,5 и «поздний» – Р 11.

Для получения рекомбинантного вируса необходимо создать донорскую плазмиду, которая направляет вставку чужой ДНК в геном вируса оспы кур. В такой плазмиде соседние последовательности ДНК вируса оспы прерываются чужими генами, которые регулируются промоторами вируса оспы [1, с. 341–359]. После введения этой плазмиды в инфицированные вирусом клетки между гомологичными последовательностями генома реплицирующего вируса оспы кур в цитоплазме и последовательностями, которые фланкируют чужие гены в ДНК плазмиде, происходит рекомбинация

in vivo. Такое взаимодействие приводит к вставке чужой транскрипционной единицы в геном вируса оспы кур.

Вставка чужого гена в локус тимидинкиназы (ТК-ген) приводит к устранению ее активности [1, с. 341–359]. Тем не менее, в отсутствие клеточной линии птиц с тимидинкиназой невозможно выбрать потомство рекомбинантного вируса на основе этого фенотипа. Рекомбинантные вирусы обычно определяются и отбираются на основе экспрессии маркерного гена, который вставляется рядом с другим чужим геном. Если для этой цели используется ген *lacZ* *Escherichia coli*, то рекомбинантные вирусы проверяются на способность вызывать экспрессию β -галактозидазы (продукт гена *lacZ*) посредством включения гистохимических субстратов (*X-gal* или *Blue-gal*) фермента в инфицированные клетки [24; 28]. На фоне бесцветных бляшек, получающихся от воздействия нереконбинантных вирусов, бляшки, образующиеся от инфицирования рекомбинантными вирусами, выглядят голубыми вследствие гемолиза этих соединений. Есть еще один вариант отбора необходимого рекомбинантного вируса. Так, использование качества маркера гена ксантин-фосфорибозилтрансферазы *E. coli* позволяет определить необходимый рекомбинантный вирус по устойчивости к воздействию микофенольной кислоты [17]. Кроме того, рекомбинантные вирусы оспы птиц идентифицировались по гибридизации бляшек с использованием ДНК-зонда, специфичного для вставленного чужого гена, а также по разнице в морфологии бляшек [21].

С помощью методов молекулярной биологии были созданы рекомбинантные вакцины против вирусов оспы кур и голубей. Эти вакцины способны вызывать экспрессию генов некоторых патогенных микроорганизмов кур. К таким генам относятся ген гемагглютинаина вируса гриппа птиц [16], интегральный мембранный белок и ген гемагглютинаина-нейроминидазы вируса ньюкаслской болезни [21; 23; 27], ген *gB* вируса болезни Марека [25; N. 96], ген *VP2* вируса ИББ [15; 19], ген *gB* вируса инфекционного ларинготрахеита [26] и оболочечный ген гликопротеина вируса ретикулоэндотелиоза [14]. В большинстве случаев инородные гены болезнетворных микроорганизмов, вставленные в геном вируса оспы птиц, подвергаются экспрессии и также обеспечивают специфическую защиту.

Технология применения векторных вакцин имеет существенные преимущества, по сравнению с традиционными способами вакцинации [1, с. 341–359]. Гарантированность успешной вакцинации векторными вакцинами определяется отсутствием перекрестного взаимодействия с материнскими антителами, что достигается использованием рекомбинантного вируса в клеточно-ассоциированной форме (то есть вакцина представляет собой клетки макроорганизма, чаще лимфоциты, инфицированные рекомбинантным вирусом и замороженные жидким азотом). Данная особенность очень важна в условиях вакцинации как в инкубаторе (метод *in ovo*), так и в суточном возрасте сразу после вывода. Векторные вакцины являются намного более безопасными, чем традиционные живые вирус-вакцины. Это связано с тем, что при использовании аттенуированных вакцин птице с ослабленной иммунной реактивностью (например, на фоне эмбрионального или хронического кормового токсикоза) происходит реверсия вакцинного штамма вируса. Существенным недостатком классических приемов иммунизации цыплят против ньюкаслской болезни (НБ) живыми вакцинами являются «роллинги-инфекции», когда невакцинированные цыплята получают большую дозу вакцинного вируса от соседних цыплят после нескольких пассажей. Например, при вакцинации против НБ пневмотропными вакцинными штаммами («*La-Sota*») возможно развитие респираторных явлений у цыплят. Векторные вакцины также более безопасны, по сравнению с инактивированными эмульгированными вакцинами, которые могут вызывать местную реакцию после инъекции.

Векторные вакцины помогают дифференцировать инфицированных (зараженных) от вакцинированных животных [1, с. 341–359; 38]. Это особенно важно при иммунизации цыплят и ремонтного молодняка против респираторного микоплазмоза. При использовании векторной вакцины птица будет защищена, но все еще будет оставаться негативной при исследовании сыворотки крови в ИФА.

Учеными компании «*Merial*» (в настоящее время является подразделением концерна «*Boehringer Ingelheim*», Германия) разработана живая векторная вакцина «*VAXXITEK HVT + IBD*», которая представляет собой вакцинный штамм вируса болезни Марека, в геном которого встроены гены *VP2* вируса ИББ, штамм «52/70». А. С. Алиевым и др. [13] проведена сравнительная оценка эффективности специфической профилактики ИББ живой векторной вакциной «*VAXXITEK HVT + IBD*» и инактивированной вакциной против ИББ. В состав инактивированной вакцины входил гомогенат фабрициевых сумок цыплят, экспериментально зараженных вирулентным штаммом «52/70-М» вируса ИББ, инактивированный формалином и эмульгированный в масляный адьювант. Эффективность вакцин оценивали по благополучию хозяйства по ИББ, общей сохранности, продуктивности, деловому выходу ремонтного молодняка и по результатам периодических исследований сыворотки крови на наличие специфических антител в ИФА. Одновременно контролировали бурсальный индекс (БИ), характер морфологических изменений и наличие генома вируса в фабрициевой сумке количественно-

ным методом ОТ-ПЦР. Установлено, что векторная вакцина «VAXXITEK HVT + IBД» обладает высокими антигенными и иммуногенными свойствами. Она почти при равных производственных показателях по антигенной активности существенно превосходит отечественную инактивированную вакцину. Векторная вакцина рекомендуется в качестве надежного средства для активной специфической профилактики инфекционной бурсальной болезни.

Вакцины «ВЕКТОРМУН» являются новым поколением векторных вакцин для профилактики инфекционных болезней птиц. Они разработаны учеными французской международной ветеринарной фармацевтической компании «Seva Sante Animale», основанной в 1999 г.

Вакцины «ВЕКТОРМУН» производятся с использованием генных технологий и содержат ключевые защитные антигены против таких вирусных заболеваний птицы, как оспа, ньюкаслская болезнь, болезнь Марека, ИББ, грипп птиц, инфекционный энцефаломиелит, респираторный микоплазмоз. Накоплен определенный положительный опыт использования вакцин этой линейки в промышленном птицеводстве [9; 10].

Нами установлены иммуноморфологические изменения у молодняка кур, иммунизированного живой векторной вакциной «ВЕКТОРМУН FP-MG+AE» против оспы, респираторного микоплазмоза и инфекционного энцефаломиелита [5; 8]. Показано, что иммунизация цыплят данной вакциной обуславливает развитие выраженных иммуноморфологических изменений в месте ее инъекции, а также в тимусе, фабрициевой сумке и селезенке, что свидетельствует о высокой иммуногенной активности данной вакцины. Получены результаты [9], свидетельствующие о достаточно высокой морфологической и иммунологической эффективности векторной вакцины «VECTORMUNE FP-LT».

Заключение

Таким образом, живые рекомбинантные (векторные) вакцины обладают целым рядом неоспоримых преимуществ, по сравнению с традиционными вирус-вакцинами и инактивированными вакцинами, применяемыми в птицеводстве: отсутствием перекрестного взаимодействия с материнскими антителами, безопасностью, отсутствие поствакцинальных осложнений, «роллинг-реакций»; менее выраженная воспалительная реакция в месте инъекции; экологическая безопасность, обусловленная низкой вирулентностью вируса-вектора, встроенными в него генами, ответственными за выработку иммунитета против опасных и особо опасных инфекций (ньюкаслская болезнь, ИББ, ИЭМ, РМ); дифференцировка зараженных птиц от вакцинированных животных – птица будет защищена, но все еще будет оставаться негативной при исследовании сыворотки крови в ИФА (активизация клеточного иммунитета, формирование пула цитотоксических Т-киллеров); экономическая эффективность, за счет одновременной иммунизации против нескольких болезней. Имеющие публикации (единичные отечественные и большое число зарубежных) посвящены молекулярно-биологическим аспектам создания векторных вакцин, оценке эпизоотической ситуации при их применении, определению сравнительной иммунологической и экономической эффективности использования рекомбинантных, живых и инактивированных биопрепаратов в птицеводстве. Отсутствуют данные о морфологической перестройке иммунной системы птиц под влиянием нового поколения биопрепаратов – живых векторных вакцин. Известно, что продукты иммунного ответа на введение оригинальных («полевых») и вакцинных (ослабленных, измененных) штаммов инфекционных агентов (цитотоксические Т-киллеры, антитела) вырабатываются на основе морфологического базиса – микро- и макрофагальная (при введении бактериальных антигенов), лимфоидно-макрофагальная (при введении вирусных антигенов) реакции, бласттрансформация Т- и В-лимфоцитов, плазмоцитарная реакция (плазматизация), формирование гранулем. Напряженность этих специфических иммуноморфологических реакций напрямую коррелирует с уровнем клеточного и гуморального иммунного ответа. Согласно общепринятой теории иммунитета [17], главные клетки иммунной системы макроорганизма (Т- и В-лимфоциты) готовы к контакту и адекватно реагируют на все, сформировавшиеся в процессе эволюции антигены (вирусы, бактерии, паразиты, белковые молекулы и др.). Рекомбинантные вирусы являются новыми, искусственными, химерными микроорганизмами. Реакция иммунной системы, не запрограммированной на контакт с такими микроорганизмами (или с таким набором антигенов), опираясь на упомянутую теорию, остается мало предсказуемой. Эффективный иммунный ответ на все антигены рекомбинантного вируса не гарантирует нормального функционирования иммунной системы в отдаленные сроки после проведения вакцинации, возможного развития иммунопатологических процессов (иммунологическая толерантность или наоборот, аллергия, аутоиммунные реакции, иммунный дефицит). В связи с этим возникает необходимость изучения иммуногенеза при использовании векторных вакцин на всех уровнях, включая органный, тканевой и клеточный. Применение рекомбинантных вакцин должно быть морфологически обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни домашних и сельскохозяйственных птиц: пер. с англ. / Б. У. Кэлнек [и др.] ; ред.: Б. У. Кэлнек [и др.], пер.: И. Григорьев [и др.]. – 9-е изд. – М.: АКВАРИУМ БУК, 2003. – С. 224–243, 658–671, 743–761.

2. Болезни домашних и сельскохозяйственных птиц: пер. с англ.: в 3 ч. Ч. 2 / Б. У. Кэллек [и др.]; ред.: Б. У. Кэллек [и др.], пер.: И. Григорьев [и др.]. – 10-е изд. – М.: Аквариум Принт, 2011. – С. 256–259, 341–359.
3. Борисов, В. В. Некоторые вопросы специфической профилактики вирусных болезней птиц / В. В. Борисов, А. В. Борисов // Актуальные проблемы в промышленном птицеводстве : материалы междунар. науч.-практ. конф., Москва, 17–18 апреля 2013 г. / МСХ РФ, Росптицесоюз. – М., 2013. – С. 59–64.
4. Вакцинация – основа эпизоотического благополучия птицеводств / О. Ф. Хохлачев [и др.] // Био. – 2008. – № 5. – С. 23–24.
5. Громов, И. Н. Особенности иммуноморфогенеза у птиц при иммунизации против инфекционных болезней живыми, векторными и инактивированными вакцинами / И. Н. Громов // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: сб. науч. тр.: Т. 48 / под ред. В. К. Пестиса. – Гродно : ГГАУ, 2020. – С. 64–72.
6. Груздев, К. Н. Ветеринарные проблемы в промышленном птицеводстве России / К. Н. Груздев // материалы I междунар. вет. конгр. по птицеводству, Москва, 18–22 апреля 2005 г. / МСХ РФ, Федер. служба по вет. и фитосанитарному надзору РФ, Росптицесоюз. – М., 2005. – С. 1–5.
7. Дранник, Г. Н. Современные представления о механизмах врожденного и приобретенного иммунитета и их взаимодействии (часть 1) / Г. Н. Дранник // Лікі України. – 2013. – № 4. – С. 22–28.
8. Иммуноморфогенез у ремонтного молодняка кур, иммунизированного живой векторной вакциной «ВЕКТОРМУН FP-MG+AE» / И. Н. Громов [и др.] // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: сб. науч. тр.: Т. 48 / под ред. В. К. Пестиса. – Гродно : ГГАУ, 2020. – С. 82–89.
9. Лёвкина, В. А. Морфологические и иммунологические показатели эффективности живой векторной вакцины «VECTORMUNE FP-LT» / В. А. Лёвкина, И. Н. Громов, А. С. Астапенко // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны : материалы междунар. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, Санкт-Петербург, 19–20 ноября 2019 г. / СПбГАВМ; редкол.: Л. Ю. Карпенко [и др.]. – Санкт-Петербург: Издательство ФГБОУ ВО СПбГАВМ, 2019. – С. 161–162.
10. Похвальный, С. А. Исследование гуморальной иммунной реакции на применение живой вакцины против ИЛТ у птиц, ранее иммунизированных рекомбинантной вирусной векторной вакциной / С. А. Похвальный, В. Ю. Кулаков, В. Н. Решетникова // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2016. – № 2. – С. 25–27.
11. Придыбайло, Н. Д. Нанотехнологии – путь к созданию новых вакцин для птицеводства / Н. Д. Придыбайло // материалы V междунар. вет. конгр. по птицеводству, Москва, 21–24 апреля 2009 г. / МСХ РФ, Федер. служба по вет. и фитосанитарному надзору РФ, Росптицесоюз. – М., 2009. – С. 26–29.
12. Эффективность ассоциированных вакцин против вирусных и микоплазменных инфекций / Т. Н. Рождественская [и др.] // 20 лет на службе птицеводства России. Вакцины серии «АВИВАК» – гарантия здоровья вашей птицы: сб. науч. трудов / сост. Е. В. Кононенко; ред. Т. Н. Рождественская. – Санкт-Петербург: Фирма Алина, 2010. – С. 52–55.
13. Эффективность векторной и ассоциированной вакцин для специфической профилактики инфекционной бурсальной болезни / А. С. Алиев [и др.] // Ветеринария. – 2015. – № 3. – С. 12–16.
14. A fowl pox virus recombinants expressing the envelop glycoprotein of an avian reticuloendotheliosis retrovirus induce neutralizing antibodies and reduce viremia in chickens / J. G. Calvert [et al.] // J. Virol. – 1993. – Vol. 67. – P. 3069–3076.
15. A recombinant fowl pox virus that expresses the VP2 antigen of infectious bursal disease virus induces protection against mortality caused by the virus / C. D. Bayliss [et al.] // Arch. Virol. – 1991. – Vol. 120. – P. 193–205.
16. Beard, C. W. Protection of chickens against highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) by recombinant fowl pox viruses / C. W. Beard, W. M. Schnitzlein, D. N. Tripathy // Avian Diseases. – 1991. – Vol. 35. – P. 356–359.
17. Boyle, D. Construction of recombinant fowl pox viruses as vectors for poultry vaccines / D. Boyle, B. E. H. Couper // Virus Res. – 1988. – Vol. 10. – P. 343–356.
18. Coupar, B. E. H. Restriction endonuclease mapping of the fowl pox virus genome / B. E. H. Coupar, T. Teo, D. B. Boyle // Virology. – 1990. – Vol. 179. – P. 159–167.
19. Heine, H. G. Infectious bursal disease virus structural protein VP2 expressed by a fowl pox virus recombinant confers protection against disease in chickens / H. G. Heine, D. B. Boyle // Arch. Virol. – 1993. – Vol. 131. – P. 277–292.
20. Kumar, S. A poxvirus bidirectional promoter element with early/late and late functions / S. Kumar, D. B. Boyle // Virology. – 1990. – Vol. 179. – P. 151–158.
21. Letellier, C. Construction of a pigeon pox virus recombinant: expression of the Newcastle disease virus (NDV) fusion glycoprotein and protection of chickens against NDV challenge / C. Letellier, A. Burny, G. Meulemans // Arch. Virol. – 1991. – Vol. 118. – P. 43–56.
22. Moss, B. Vaccinia virus: a tool for research and vaccine development / B. Moss // Science. – 1991. – Vol. 252. – P. 1662–1667.
23. Newcastle disease virus fusion protein expressed in a fowl pox virus recombinant confers protection in chickens / J. Taylor [et al.] // J. Virol. – 1990. – Vol. 64. – P. 1441–1450.
24. Prideaux, C. T. Comparative analysis of vaccinia virus promoter activity in fowl pox and vaccinia virus recombinants / C. T. Prideaux, S. Kumar, D. B. Boyle. – Virus Res. – 1990. – Vol. 16. – P. 43–58.
25. Protection against Marek's Disease by a fowl pox virus recombinant expressing the glycoprotein B of Marek's Disease virus / K. Nazerian [et al.] // J. Virol. – 1992. – Vol. 66. – P. 1409–1413.
26. Protection of chickens from infectious laryngotracheitis with a recombinant fowl pox virus expressing glycoprotein B of infectious laryngotracheitis virus / Guang-Zhi Tong [et al.] // Avian Pathology. – 2001. – Vol. 30, № 2. – P. 143–148.
27. Recombinant fowl pox viruses inducing protective immunity against Newcastle disease and fowl pox viruses / R. Ogawa [et al.] // Vaccine. – 1990. – Vol. 8. – P. 486–490.
28. Schnitzlein, W. M. Utilization of vaccinia virus promoters by fowl pox virus recombinants / W. M. Schnitzlein, D. N. Tripathy // Anim. Biotech. – 1990. – Vol. 1. – P. 161–174.
29. Tripathy, D. N. Expression of avian influenza virus hemagglutinin by recombinant fowl pox virus / D. N. Tripathy, W. M. Schnitzlein // Avian Diseases. – 1991. – Vol. 35. – P. 186–191.
30. Tripathy, D. N. Regulation of foreign gene in fowl pox virus by a vaccinia virus promoter / D. N. Tripathy, R. Wittek // Avian Diseases. – 1990. – Vol. 34. – P. 218–220.