

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201300915 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2014.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 39/12* (2006.01)
C12N 7/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2012.02.14

(54) НОВЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ ШТАММ PRRSV

(31) 61/444,074

(32) 2011.02.17

(33) US

(86) PCT/EP2012/052475

(87) WO 2012/110489 2012.08.23

(88) 2012.10.11

(71) Заявитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

Бургард Ким (DE), Кролл Джереми,
Лейтон Сэра М. (US), Олингер
Фолькер, Орвейон Франсуа-Ксавьер,
Пеш Штефан (DE), Пёнтковский
Майкл Деннис, Руф Майкл Б., Атли
Филип, Вон Эрик Мартин (US)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В. (RU)

(57) В заявке описаны улучшенные модифициро-
ванные живые вакцины против PRRS, содержащие
новые штаммы европейского PRRSV, и способы
применения и получения таких вакцин.

A1

201300915

201300915

A1

5

10

15

Заявка № 201300915

Заявитель Бёрингер Ингельхайм

Ветмедика ГмбХ, DE

НОВЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ ШТАММ PRRSV

20

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к живому ослабленному штамму вируса европейского репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV), способам получения таких штаммов, вакцинам на их основе и способам

25 получения указанных вакцин и их применению для лечения свиней.

Предпосылки создания изобретения

Репродуктивно-респираторный синдром свиней (PRRS) рассматривается многими специалистами как наиболее важное заболевание, которое в настоящее время наносит вред свиноводству во всем мире. Синдром был описан впервые в

30 1987 г. в Соединенных Штатах как «загадочная болезнь свиней» и он быстро распространился по всему миру. Этот синдром вызывает значительные репродуктивные потери, он ассоциирован с повышенным уровнем смертности от вторичных инфекций и связан со снижением конверсии корма и среднего

суточного прироста массы. К сожалению, оказалось, что осуществление контроля вируса, вызывающего PRRS, является затруднительным.

Вирус PRRS (PRRSV) представляет собой покрытый оболочкой одноцепочечный РНК-овый вирус, который согласно классификации относится к семейству *Arteriviridae* (Cavanaugh, 1997). Он вызывает широко распространенное заболевание свиней, которое было впервые описано в США в 1987 г. как «загадочная болезнь свиней» (Hill, 1990). Болезнь проявляется в форме респираторного заболевания во всех возрастных группах свиней, приводя к гибели некоторых более молодых свиней и к серьезным проблемам, связанным с репродуктивной способностью у самок случного возраста.

Передача PRRSV может происходить и часто происходит путем непосредственного контакта между инфицированными и восприимчивыми свиньями. Перенос вируса может происходить также по воздуху на очень короткие расстояния или вместе со спермой. После заражения вирус может сохраняться в крови взрослых животных в течение примерно двух недель, а в организме зараженных молодых свиней в течение одного-двух месяцев или более. Зараженные хряки могут передавать вирус со спермой в течение более чем 100 дней. Такой длительный период виремии значительно повышает возможность трансмиссии заболевания. Кроме того, вирус PRRS может проникать через плаценту в течение последней трети периода беременности, заражая поросят в матке и приводя к рождению мертвых или ослабленных поросят.

Вирус PRRS может заражать стада всех типов и размеров, включая стада, характеризующиеся высоким или обычным статусом здоровья, а также содержащиеся в закрытых помещениях или на открытом воздухе. В зараженных стадах могут иметь место значительные потери репродуктивности, а также повышенные уровни постотъемной пневмонии, сопровождающейся слабым ростом. Репродуктивная фаза, как правило, продолжается в течение двух-трех месяцев; однако проблемы в постотъемный период часто приобретают эндемичный характер. Репродуктивное заболевание характеризуется вспышкой выкидышей, поражающей как свиноматок, так и подсвинок на последнем триместре беременности. Имеют место преждевременные опоросы в период примерно с 109 по 112 день беременности. Возрастает количество

мертворожденных плодов и случаев рождения ослабленных поросят, что приводит к значительному увеличению смертности в предотъемный период.

Традиционно респираторная фаза наблюдалась в питомниках, прежде всего в питомниках с непрерывно-поточковой системой производства. Однако
5 респираторные проблемы, вызываемые вирусом PRRS, могут проявляться также у свиней на завершающем периоде откорма в форме компонента респираторного симптомо-комплекса свиней (PRDC). Может иметь место снижение скорости роста, увеличение процента нетоварных свиней и повышение постотъемной смертности. Результаты диагностических исследований свидетельствуют о
10 высоких уровнях пневмонии, ассоциированной с вирусом PRRS, а также с широким разнообразием других микроорганизмов, которые обычно выступают в роли вторичных возбудителей инфекции. Бактериальные изоляты могут включать среди прочего *Streptococcus suis*, *Haemophilus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* и *Pasteurella*
15 *multocida*. Обычно встречающимися в этом случае вирусными агентами являются вирус свиного гриппа и респираторный коронавирус свиней. Пораженные свиньи редко дают ответ на применяемые в высоких дозах лекарственные средства, и заболевание не удастся контролировать с помощью систем одновременного заполнения помещения животными и одновременного их
20 удаления.

Вирус PRRSV существует в виде двух генотипов, обозначенных как «US-тип»- и «EU-тип», характеризующихся примерно 50%-ной гомологией последовательностей (Dea S. и др., Arch Virol 145, 2000, сс. 659-688). Эти два генотипа можно различать также по их иммунологическим свойствам.
25 Наибольший объем информации при секвенировании различных изолятов получают на основе структурных белков, а именно, оболочечного белка GP5, на долю которого приходится лишь примерно 4% вирусного генома, в то время как о неструктурных белках (nsр) имеется очень мало сведений. Выделение PRRSV и получение вакцин описано в многочисленных публикациях (WO 92/21375, WO
30 93/06211, WO93/03760, WO 93/07898, WO 96/36356, EP 0 676 467, EP 0 732 340, EP 0 835 930).

Вакцинация представляет собой имеющий решающее значение метод снижения связанной с PRRS нагрузки, поскольку у свиней, которые выздоровели

после PRRS-инфекции, должен развиваться иммунный ответ, который в обычных условиях должен защищать их от повторного заражения тем же штаммом вируса. Однако вирус PRRS обладает способностью изменяться (посредством мутации или рекомбинации); и, следовательно, могут возникать новые вирусные штаммы. В таких случаях может не иметь место перекрестная защита от различных штаммов и на фермах, которые были инфицированы ранее, могут происходить новые вспышки заболевания. Таким образом, все еще существует необходимость в разработке дополнительных вакцин.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенным модифицированным живым вакцинам против PRRS на основе вируса европейского генотипа и к новым штаммам PRRSV, которые можно применять для приготовления таких вакцин. В частности, изобретение относится к улучшенным штаммам вируса PRRS, депонированным в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационными номерами ECACC 11012501 и ECACC 11012502, каждый из которых был депонирован 25 января 2011 г. в соответствии с Будапештским договором, или к любому потомству или поколению любого из вышеуказанных штаммов.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к вирусу репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV) Европейского типа, который представляет собой штамм, депонированный в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационным номером ECACC 11012501 или регистрационным номером ECACC 11012502.

Указанный PRRSV характеризуется тем, что вирус ослаблен посредством осуществления по меньшей мере 36 пассажей в клеточной культуре, в результате чего в том случае, когда модифицированный вирус вводят свинье или другому млекопитающему, восприимчивому к PRRSV, он оказывается неспособным приводить к появлению клинических признаков вызываемого PRRSV заболевания, но способным индуцировать иммунный ответ, который иммунизирует млекопитающее к патогенным формам PRRSV.

Предложен также способ получения живого ослабленного PRRSV, депонированного в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационным номером ECACC 11012502, или вируса, полученного путем

ослабления родительского штамма, который депонирован под регистрационным номером ECACC 11012501, заключающийся в том, что осуществляют адаптацию выращенного на клетках линии MA 104 PRRSV Европейского типа к клеткам млекопитающих, не представляющим собой MA 104-клетки.

5 Другой объект изобретения относится к вакцине, предназначенной для защиты свиней от инфекции PRRSV, которая содержит живой ослабленный PRRSV, депонированный в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационным номером ECACC 11012502, или вирус, полученный путем
10 ослабления родительского штамма, который депонирован под регистрационным номером ECACC 11012501, и фармацевтически приемлемый носитель. Такая вакцина предпочтительно может содержать также один или несколько не относящихся к PRRSV ослабленных или инактивированных патогенов или их антигенных компонентов. Например, не относящиеся к PRRSV патогены могут быть выбраны из вируса псевдобешенства, вируса свиного гриппа, свиного
15 парвовируса, вируса инфекционного гастроэнтерита, *Escherichia coli*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Salmonella choleraesuis*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* и *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

В других вариантах осуществления изобретения вакцина может содержать
20 также один или несколько дополнительных штаммов европейского PRRSV, выбранного(ых) из группы, состоящей из штамма PRRSV, депонированного под регистрационными номерами вирусного штамма Лелистад (агент Лелистад (CDI-NL-2.91)), или других штаммов, таких как штаммы, депонированные под регистрационными номерами ECACC 04102703, ECACC 04102702, ECACC
25 04102704, регистрационным номером CNCM I-1140, регистрационным номером CNCM I-1387, регистрационным номером CNCM I-1388, ATCC VR 2332, VR 2385, VR 2386, VR 2429, VR 2474 и VR 2402; CNCM I-1102, CNCM I-1140, CNCM I-1387, CNCM I-1388 или ECACC V93070108, или который в действительности может представлять собой штамм US-генотипа, такой как
30 североамериканский вирус PRRS, рТ7Р129А; ATCC-депозит VR-2332, ATCC-депозит VR-2368; ATCC VR-2495; ATCC VR 2385, ATCC VR 2386, ATCC VR 2429, ATCC VR 2474 и ATCC VR 2402.

Подразумевается также, что вакцина может содержать носитель, пригодный для внутрикожного или внутримышечного введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина находится в высушенной вымораживанием форме. В конкретных вариантах осуществления изобретения вакцина содержит по меньшей мере примерно 10^7 вирусных частиц.

Следующий объект изобретения относится к способу получения живой ослабленной вакцины для борьбы с PRRS, заключающемуся в том, что смешивают живой ослабленный вирус PRRSV, депонированный в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационным номером ECACC 11012502, или вирус, полученный путем ослабления родительского штамма, депонированного под регистрационным номером ECACC 11012501, с фармацевтически приемлемым носителем. В таких способах живой ослабленный PRRSV предпочтительно может дополнительно содержать один или несколько европейских штаммов PRRSV, выбранных из группы, содержащей штамм PRRSV, депонированный под регистрационными номерами ECACC 04102703, ECACC 04102702, ECACC 04102704, регистрационным номером CNCM I-1140, регистрационным номером CNCM I-1387 и регистрационным номером CNCM I-1388.

В некоторых вариантах осуществления изобретения живой ослабленный PRRSV может дополнительно содержать адъювант.

Предложен также способ иммунизации свиньи против репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRS), где способ заключается в том, что осуществляют стадию, на которой вводят свинье композицию вакцины, включающую живой вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней, смешанный с фармакологически совместимым носителем, где вирус представляет собой вирус PRRS 94881, полученный путем осуществления по меньшей мере 36 пассажей в клеточной культуре с целью модификации вируса таким образом, чтобы при введении модифицированного вируса свинье или другому млекопитающему, восприимчивому к PRRS, он не обладал способностью вызывать клинические симптомы заболевания PRRS, но был способен индуцировать иммунный ответ, который иммунизирует млекопитающее против патогенных форм PRRS.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ осуществляют таким образом, что у свиньи отсутствуют повреждения легких после вакцинации. В других вариантах осуществления изобретения после вакцинации у свиньи имеют место меньшие повреждения легких, чем в случае использования вакцины Porcilis.

Следующий объект изобретения относится к вирусу PRRS, нуклеотидная последовательность которого, по меньшей мере на 95% гомологична последовательности, представленной либо в SEQ ID NO: 1, либо в SEQ ID NO: 10.

Предложен также вирус PRRS, который содержит по меньшей мере одну ОРС, которая кодирует белок, последовательность которого идентична по меньшей мере на 98% любой из последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 2 - SEQ ID NO: 9 или в SEQ ID NO: 11 - SEQ ID NO: 18.

Предложен также вирус PRRS, который имеет нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 10, или фрагмент либо SEQ ID NO: 1, либо SEQ ID NO: 2, где фрагмент кодирует ОРС, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18.

Изобретение относится также к субъединичной вакцине, предназначенной для вакцинации свиньи, где вакцина содержит один или несколько нуклеотидов, выбранных из группы, состоящей из нуклеотидов, кодирующих ОРС, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18.

Другой объект изобретения относится к субъединичной вакцине, предназначенной для вакцинации свиньи, где вакцина содержит один или несколько нуклеотидов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33 и SEQ ID NO: 34.

Предложена также композиция, содержащая один или несколько белков, выбранных из группы, которая состоит из белков, имеющих последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18.

Предложена также выделенная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 34.

Изобретение относится также к рекомбинантному экспрессионному вектору и/или вакцине, содержащей такие экспрессионные векторы, где указанные векторы содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую одну или несколько OPC PRRSV, которая(ые) выбрана(ы) из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18, функционально связанную(ые) с промотором. В таких вариантах осуществления изобретения нуклеиновая кислота, кодирующая OPC, предпочтительно может быть выбрана из группы, содержащей SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33 и SEQ ID NO: 34.

Краткое описание нескольких аспектов чертежей

На чертежах показано:

на фиг. 1А: балльная оценка кашля, установленная по результатам клинических обследований, при использовании модели респираторного контрольного заражения с применением европейского штамма для контрольного заражения;

на фиг. 1Б: общий клинический балл, установленный по результатам клинических обследований, при использовании модели респираторного

контрольного заражения с применением европейского штамма для контрольного заражения;

на фиг. 2: результаты измерений ректальной температуры при использовании модели респираторного контрольного заражения с применением европейского штамма для контрольного заражения;

на фиг. 3: результаты измерений среднего суточного прироста массы при использовании модели респираторного контрольного заражения с применением европейского штамма для контрольного заражения;

на фиг. 4: уровень PRRS-виремии по данным анализа методом количественной ПЦР при использовании модели респираторного контрольного заражения с применением европейского штамма для контрольного заражения;

на фиг. 5: результаты серологического анализа на PRRS методом ELISA при использовании модели респираторного контрольного заражения с применением европейского штамма для контрольного заражения;

на фиг. 6: результаты макроскопического исследования повреждений легких при использовании модели респираторного контрольного заражения с применением европейского штамма для контрольного заражения;

на фиг. 7А-7В: результаты гистопатологических анализов. На фиг. 7А представлены результаты оценки средних макроскопических повреждений; на фиг. 7Б представлены результаты гистопатологического исследования контрольного животного; на фиг. 7В представлены результаты гистопатологического исследования животного, зараженного PRRS.

на фиг. 8: результаты ОТ-ПЦР в реальном времени, демонстрирующие % виремии у животных, вакцинированных EU PRRS 94881.

на фиг. 9: параллельный процесс крупномасштабного получения EU PRRS 94881.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены способы лечения или снижения серьезности инфекции, вызываемой вирусом репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV), а также способы предупреждения инфекции, вызываемой PRRSV. В целом способ предназначен для лечения или снижения серьезности инфекции или коэффициента заболеваемости, вызываемой вирусом репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV). Понятие «лечение

или снижение серьезности или встречаемости» относится к снижению серьезности клинических признаков, симптомов и/или патологических признаков, которые, как правило, ассоциированы с инфекцией, вплоть до их прекращения и включая предупреждение возникновения любых таких признаков или симптомов. Понятие «патологические признаки» относится к проявлению инфекции, которое обнаруживают путем микроскопического обследования или при аутопсии (например, повреждения легких).

Способ, как правило, включает осуществление стадии, на которой вводят в терапевтически эффективном количестве антиген PRRSV свинье определенного возраста или находящейся в определенном возрастном диапазоне. Например, согласно одному из объектов изобретения антиген PRRSV можно вводить в одном терапевтическом количестве поросят возрастом примерно три недели или менее, а свинье возрастом от примерно 3 недель до 4 недель можно вводить антиген в других терапевтических количествах. Аналогично этому его можно вводить в совершенно других терапевтических количествах свинье возрастом от примерно четырех недель до шестнадцати недель (или в любом возрасте, находящемся в указанном диапазоне, например, в возрасте от пяти недель до шести недель, в возрасте от девяти недель до пятнадцати недель, в возрасте от семи недель до десяти недель и т.д.), или свинье старше шестнадцати недель, такой, как взрослая свиноматка.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к ослабленному атипичному штамму PRRSV и соответствующим улучшенным модифицированным живым вакцинам, которые обеспечивают эффективный иммунитет к указанному новому открытому типичному штамму PRRSV.

Понятие «эффективный иммунитет» относится к способности вакцины предупреждать инфекции, вызываемые PRRSV у свиней, включая инфекции, вызываемые атипичным PRRSV, которые приводят к выраженным клиническим признакам заболевания. Следует понимать, что иммунизированная свинья может иметь, но может и не иметь PRRSV-позитивный серологический статус, но при этом у свиньи не проявляются никакие выраженные клинические симптомы.

Предпочтительные формы вакцины, предлагаемой в изобретении, включают живой вирус PRRS европейского типа, у которого ослаблена вирулентность. В опытах на животных-хозяевах с использованием контрольного

заражения было продемонстрировано, что полученный таким путем ослабленный вирус является авирулентным и обеспечивает эффективный иммунитет. Указанный конкретный штамм EU PRRS не обладает такой вирулентностью, как другие, и, следовательно, является предпочтительным в качестве кандидата для получения вакцины. Родительский штамм PRRSV 94881 не вызывает ни серьезного атипического заболевания PRRS у беременных самок, ни серьезных повреждений легких у молодых свиней. Этот штамм первоначально был выделен в области Северный Рейн-Вестфалия, Германия, из организма поросенка 3-недельного возраста с серьезным респираторным нарушением. Затем штамм последовательно ослабляли посредством осуществления непрерывных пассажей на клетках линии MA 104. Ослабленный штамм был депонирован фирмой Bioscreen GmbH, Mendelstrasse 11, 48149, Мюнстер, Германия в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC), Портон Даун, Солсбери, графство Уилтшир, SP4 0JG, Великобритания, 25 января 2011 г. и ему был присвоен регистрационный номер 11012502. Указанный ослабленный вирус представляет собой предпочтительный исходный вакцинный вирус (MSV), который был подвергнут последовательным пассажам и превращен в эффективную вакцину на основе PRRSV. Вирулентный родительский штамм, обозначенный как 94881, также был депонирован в соответствии с Будапештским договором фирмой Bioscreen GmbH, Mendelstrasse 11, 48149, Мюнстер, Германия, в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC), Портон Даун, Солсбери, графство Уилтшир, SP4 0JG, Великобритания, 25 января 2011 г. и ему был присвоен регистрационный номер 11012501.

В конкретных вариантах осуществления изобретения модифицированную живую вирусную вакцину тестировали, вводя ее путем внутримышечной инъекции в дозе 1 мл молодым свиньям и в дозе 2 мл свиноматкам, и была продемонстрирована ее эффективность в отношении создания защитного иммунитета.

Пассажи вируса с целью его ослабления осуществляли согласно классическим вирусологическим методам. Конкретно, родительский изолят PRRS 94881 ослабляли *in vitro* посредством осуществления непрерывных пассажей на клетках линии MA 104, осуществляя максимум 108 пассажей после

первоначального выделения. В целом, материал пересевали примерно 1-2 раза в неделю, осуществляя в общей сложности 108 пассажей в Т-колбах (25 см²) или Т-колбах (75 см²). Конфлюэнтные культуры клеток линии МА 104 в примерно 12-30 мл минимальной поддерживающей среды (MEM), дополненной 6% 5 фетальной бычьей сыворотки (FBS) инокулировали 100-300 мкл вируса. Культуры инкубировали в течение 3-7 дней во влажной камере при 37°C в атмосфере, содержащей 4-6% CO₂. После того, как цитопатическое действие (ЦПД) культур достигало > 25%, осуществляли сбор из колб путем экстракции супернатанта. Часть супернатанта переносили в новую колбу, а 2 мл собранного 10 продукта помещали в виде аликвот на хранение при температуре от -60°C до -80°C.

Специалист в данной области может с помощью стандартных методов определять нуклеотидную последовательность, которую имеет ослабленный вирус, депонированный в ECACC под регистрационным номером 11012502. 15 Таким образом, под объем настоящего изобретения подпадает также нуклеотидная последовательность, специфическая для ослабленного PRRSV 94481, депонированного в ECACC под регистрационным номером 11012502. Предпочтительно под объем изобретения подпадают также нуклеотидные последовательности вируса PRRS, которые обладают по меньшей мере 95%-ной 20 гомологией последовательности с последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 10, поскольку такие вирусы, по-видимому, могут обладать эффективностью в отношении обеспечения иммунитета у животных, вакцинированных ослабленными вирусами, содержащими такие гомологичные последовательности. Последовательность, представленная в SEQ ID NO: 1, 25 является полноразмерной последовательностью ослабленного MSV PRRS 94881 и полная длина последовательности составляет 14843 пар оснований. Ниже приведены данные об OPC с 1 по 7 для указанной последовательности:

Номер OPC	CDS в SEQ ID NO: 1	Кодируемый белок
OPC1a	с 178 по 7227	SEQ ID NO: 2
OPC1b	с 7209 по 11600	SEQ ID NO: 3
OPC 2	с 11611 по 12360	SEQ ID NO: 4
OPC3	с 12219 по 13016	SEQ ID NO: 5

OPC4	с 12761 по 13312	SEQ ID NO: 6
OPC5	с 13309 по 13914	SEQ ID NO: 7
OPC6	с 13902 по 14423	SEQ ID NO: 8
OPC7	с 14413 по 14799	SEQ ID NO: 9

Последовательность, представленная в SEQ ID NO: 10, является
полноразмерной последовательностью родительского штамма PRRSV 94881,
полученного после пассажа 5, и полная длина последовательности составляет
5 14843 пар оснований. Ниже приведены данные об OPC с 1 по 7 для указанной
последовательности:

Номер OPC	CDS в SEQ ID NO: 10	Кодируемый белок
OPC1a	с 178 по 7227	SEQ ID NO: 11
OPC1b	с 7209 по 11600	SEQ ID NO: 12
OPC2	с 11611 по 12360	SEQ ID NO: 13
OPC3	с 12219 по 13016	SEQ ID NO: 14
OPC4	с 12761 по 13312	SEQ ID NO: 15
OPC5	с 13309 по 13914	SEQ ID NO: 16
OPC6	с 13902 по 14423	SEQ ID NO: 17
OPC7	с 14413 по 14799	SEQ ID NO: 18

После выделения указанного нового ослабленного штамма европейского
вируса PRRS можно получать улучшенные вакцины против PRRS, содержащие
самый современный штамм вируса PRRS, который соответствует вирулентным
10 штаммам PRRS, обнаруженным в настоящее время в полевых условиях. В
частности, новый ослабленный европейский вирус PRRS можно применять для
получения модифицированных живых вакцин (MLV). Модифицированная живая
вакцина характеризуется тем, что она содержит живой вирус, который может
размножаться в организме свиней, но который не вызывает клинического
15 заболевания PRRS. Кроме того, после введения он индуцирует
иммунологический ответ у свиней, который, как правило, обеспечивает
значительный уровень защиты от повторной инфекции, вызываемой патогенным
вирусом PRRS. Вирус, обладающий такими характеристиками, обычно называют
ослабленным вирусом. Кроме того, в настоящем изобретении представлено
20 подробное описание последовательностей OPC как родительского, так и

ослабленного штаммов PRRSV 94881. Таким образом, предполагается, что специалист в данной области может применять последовательности одной или нескольких ОРС, представленных в настоящем описании, в субъединичной вакцине.

5 Как указано выше, в целом, ослабленный вирус можно создавать из патогенных изолятов вируса посредством осуществления повторных пассажей с использованием пригодных клеток-хозяев, которые являются пермиссивными (т.е. восприимчивыми к вирусу клетками, способными обеспечивать его репродукцию) для вируса, до тех пор, пока вирус не приобретет требуемые
10 свойства (WO 92/21375 , WO 93/06211, WO93/03760, WO 93/07898, WO 96/36356, EP 0676467, EP 0732340, EP 0835930). В альтернативном варианте его можно создавать путем генетической инженерии с использованием инфекционного клона, как правило, полноразмерного транскрипта комплементарной ДНК вирусного генома (WO 98/18933, EP 1018557, WO
15 03/062407, Nielsen и др., J Virol, 77, 2003, сс. 3702-3711). Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к MLV, содержащей ослабленный вирус PRRS европейского генотипа 94481, который получен путем ослабления родительского вируса, депонированного в ECACC под регистрационным номером 11012501. Предпочтительная MLV содержит
20 ослабленный вирус, предлагаемый в настоящем изобретении, который депонирован в ECACC под регистрационным номером 11012502.

 Другой объект настоящего изобретения относится к получению и выделению потомства или поколения вируса PPRS, депонированного 25 января 2011 г. в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC), Портон Даун,
25 Солсбери, графство Уилтшир, SP4 0JG, Великобритания, под регистрационными номерами ECACC 11012502 (ослабленный штамм для MLV) и 11012501 (родительский штамм). Таким образом, изобретение распространяется на штаммы вируса PRRS, которые выведены из депонированных штаммов посредством размножения или мультипликации в идентичной или дивергентной
30 форме, прежде всего на потомков, которые обладают необходимыми характеристиками депонированных штаммов. При продолжении размножения штаммы могут приобретать мутации, большинство из которых не должно существенно изменять свойства указанных штаммов.

Штаммы, предлагаемые в изобретении, можно подвергать также дополнительной модификации с целью придания им дополнительных желательных свойств. Это можно осуществлять с помощью классических методов размножения и отбора, таких как непрерывное размножение в пригодных клетках-хозяевах до получения ослабленного фенотипа. В альтернативном варианте штаммы можно генетически модифицировать путем осуществления направленной мутации нуклеотидной последовательности из генома этих штаммов с помощью пригодных методов генетической инженерии. Геном PRRSV был полностью или частично секвенирован (Conzelmann и др., 1993; Meulenberg и др., 1993a, Murtaugh и др., 1995), он кодирует помимо РНК-зависимой РНК-полимеразы (GPC1a и GPC1b), шесть структурных белков, которые представляют собой четыре оболочечных гликопротеина, обозначенные как GP2 (GPC2), GP3 (GPC3), GP4 (GPC4) и GP5 (GPC5), негликозилированный мембранный белок М (GPC6) и нуклеокапсидный белок N (GPC7) (Meulenberg и др., 1995, 1996; van Nieuwstadt и др., 1996). Путем иммунологической характеристики и нуклеотидного секвенирования европейских штаммов и US-штаммов PRRSV были выявлены небольшие антигенные различия в штаммах PRRSV, локализованные в структурных вирусных белках (Nelson и др., 1993; Wensvoort и др., 1992; Murtaugh и др., 1995). Сравнение MSV PRRS 94881, предлагаемого в настоящем изобретении, со штаммом европейского референс-вируса, а именно, вирусом Лелистад (LV), выявило гомологии нуклеотидных последовательностей на уровне от 85,40 до 95,09 процентов у 8 различных вирусных генов и идентичности аминокислот на уровне от 86,39 до 97,27 процентов между обоими вирусными штаммами. При сравнении с LV можно идентифицировать две делеции в GPC1a MSV 94881. Например, GPC1a MSV 94881 обладает 85,40%-ной гомологией нуклеотидов с вирусом Лелистад, что обуславливает идентичность аминокислот на уровне 86,39%; GPC1b MSV 94881 обладает 92,12%-ной гомологией нуклеотидной последовательности с вирусом Лелистад, что обуславливает идентичность аминокислот на уровне 97,27%; GPC2 MSV 94881 обладает 91,07%-ной гомологией нуклеотидной последовательности с вирусом Лелистад, что обуславливает идентичность аминокислот на уровне 90,76%; GPC3 MSV 94881 обладает 90,98%-ной гомологией нуклеотидной последовательности с вирусом Лелистад, что

обуславливает идентичность аминокислот на уровне 89,43%; OPC4 MSV 94881 обладает 90,58%-ной гомологией нуклеотидной последовательности с вирусом Лелистад, что обуславливает идентичность аминокислот на уровне 87,43%; OPC5 MSV 94881 обладает 90,43%-ной гомологией нуклеотидной

- 5 последовательности с вирусом Лелистад, что обуславливает идентичность аминокислот на уровне 88,56%; OPC6 MSV 94881 обладает 95,02%-ной гомологией нуклеотидной последовательности с вирусом Лелистад, что обуславливает идентичность аминокислот на уровне 97,11%; OPC7 MSV 94881 обладает 95,09%-ной гомологией нуклеотидной последовательности с вирусом
- 10 Лелистад, что обуславливает идентичность аминокислот на уровне 92,97%;

- Фактически вирус PRRS 94881, предлагаемый в настоящем изобретении, может быть создан в виде химерного вируса с каркасом вируса PRRS, имеющего регистрационный номер ECACC 11012502, или фактически родительский штамм, депонированный под регистрационным номером ECACC 11012501,
- 15 модифицируют путем замены эндогенной последовательности одной или нескольких из OPC 1a, OPC 1b, OPC 2, OPC 3, OPC 4, OPC 5, OPC 6 или OPC 7 на соответствующую OPC из другого штамма вируса PRRS. Например, другой штамм вируса PRRS может представлять собой другой европейский штамм, такой как штамм вируса Лелистад (агент Лелистад (CDI-NL-2.91)), или другие
- 20 штаммы, такие как штаммы, депонированные под регистрационными номерами ECACC 04102703, ECACC 04102702, ECACC 04102704, регистрационным номером CNCM I-1140, регистрационным номером CNCM I-1387, регистрационным номером CNCM I-1388, ATCC VR 2332, VR 2385, VR 2386, VR 2429, VR 2474 и VR 2402; CNCM I-1102, CNCM I-1140, CNCM I-1387, CNCM I-
- 25 1388 или ECACC V93070108, или в действительности он может представлять собой US-штамм, такой как североамериканский вирус PRRS, pT7P129A; депозит ATCC VR-2332, депозит ATCC VR-2368; ATCC VR-2495; ATCC VR 2385, ATCC VR 2386, ATCC VR 2429, ATCC VR 2474 и ATCC VR 2402.

- Методы рекомбинации, применяемые для получения модифицированных
- 30 последовательностей, хорошо известны специалистам в данной области, и, как правило, в них применяют конструирование полноразмерных копий комплементарной ДНК (инфекционные клоны) вирусного генома, которые затем можно модифицировать с помощью методов рекомбинации и манипулирования

ДНК (типа сайт-направленного мутагенеза и т.д.). Таким путем можно, например, модифицировать антигенные сайты или ферментативные свойства вирусных белков. В литературе описаны инфекционные клоны штаммов вируса PRRS европейского и североамериканского генотипа.

5 Штаммы вируса PRRS, предлагаемые в настоящем изобретении, которые пригодны для вакцин, предлагаемых в изобретении, можно выращивать и собирать методами, известными в данной области, например, путем размножения в пригодных клетках-хозяевах, таких как обезьянья клеточная линия MA-104, клетки линии Vero или свиные альвеолярные макрофаги. PRRSV
10 предпочтительно выращивают в альвеолярных легочных макрофагах (Wensvoort и др., 1991). Несколько клеточных линий, таких как CL2621 и другие клеточные линии, клонированные из линии клеток почки обезьяны MA-104 (Benfield и др., 1992; Collins и др., 1992; Kim и др., 1993), также восприимчивы к вирусу.

 Таким образом, вакцины, содержащие любой из штаммов PRRSV с
15 регистрационным номером ECACC 11012501, 11012501 регистрационными номерами ECACC 04102703, ECACC 04102702, ECACC 04102704, регистрационным номером CNCM I-1140, регистрационным номером CNCM I-1387 и регистрационным номером CNCM I-1388, а также любые комбинации указанных штаммов или их потомком, представляют собой предпочтительные
20 варианты осуществления настоящего изобретения. В конкретных вариантах осуществления изобретения вирус PRRS 94881 выращивают с помощью способа, в котором производят параллельное высевание вируса и клеток-хозяев в один и тот же день в биореактор, что продемонстрировано на фиг. 9. Дополнительные отличительные признаки способа получения вируса PRRS 94881 могут быть
25 такими же, что и описанные в одновременно зарегистрированной предварительной заявке на патент США, озаглавленной «Способ получения PRRSV в коммерческом масштабе», которая зарегистрирована одновременно с настоящей заявкой под номером 61/444071. Хотя представлен один способ выращивания PRRSV 94881, следует понимать, что вирус можно размножать с
30 помощью любого общепринятого метода, известного специалистам в данной области.

 Предпочтительно вакцины, предлагаемые в настоящем изобретении, представляют собой модифицированные живые вакцины, содержащие один или

несколько указанных живых штаммов в пригодном носителе, но можно применять также инактивированный вирус для получения убитой вакцины (KV). Как правило, MLV включают в препаративную форму таким образом, чтобы обеспечивать введение от 10^1 до 10^7 вирусных частиц на дозу, предпочтительно от 10^3 до 10^5 частиц на дозу, более предпочтительно от 10^4 до 10^5 частиц на дозу (4,0-5,0 $\log_{10}$ TCID₅₀). KV можно включать в препаративную форму, исходя из титра до активации, составляющего от 10^3 до 10^{10} вирусных частиц на дозу. Вакцина может содержать фармацевтически приемлемый носитель, например, физиологический солевой раствор.

Инфицирование свиней PRRSV может осуществляться ороназальным путем. В легких вирус поглощается легочными альвеолярными макрофагами и в этих клетках репликация PRRSV завершается в течение 9 ч. В течение 12 ч PRRSV перемещается из легких в легочные лимфатические узлы и в течение 3 дней в периферические лимфатические узлы, костный мозг и селезенку. В этих областях лишь небольшое количество клеток дают положительную в отношении вирусного антигена окраску. Вирус присутствует в крови по меньшей мере в течение 21 дня и часто намного дольше. Через 7 дней в крови обнаруживают антитела к PRRSV. Одновременное присутствие вируса и антитела в организме инфицированных PRRS свиней свидетельствует о том, что вирусная инфекция может сохраняться в течение продолжительного периода времени, хотя и на низком уровне, несмотря на присутствие антитела. На протяжении по меньшей мере 7 недель популяция альвеолярных клеток в легких отличается от популяции в здоровых свободных от патогенов (SPF) легких.

Вакцина, предлагаемая в настоящем изобретении, может находиться в форме высушенного вымораживанием препарата живого вируса, предназначенного для восстановления с помощью растворителя для получения раствора для инъекции. Растворитель может представлять собой, например, воду, физиологический раствор или буфер, или вспомогательный (адьювантный) растворитель. Растворитель может содержать адьюванты. Восстановленную вакцину можно затем инъектировать свинье, например, путем внутримышечной или внутрикожной инъекции в шею. Для внутримышечной инъекции можно использовать объем 2 мл, для внутрикожной инъекции, как правило, объем составляет 0,2 мл. Таким образом, следующим объектом настоящего

изобретения является продукт, представляющий собой вакцину, который содержит в отдельных контейнерах высушенную вымораживанием композицию вируса и растворитель для восстановления, и необязательно дополнительно содержит листовку или этикетку с инструкциями по применению.

- 5 Вакцина, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать не только один или несколько из вышеуказанных штаммов, но может включать другие компоненты, обладающие активностью в отношении PRRS или других вирусных или бактериальных заболеваний свиней, таких как свиной цирковирус или классический вирус лихорадки свиней. Таким образом, изобретение
- 10 относится также к описанной вакцине, отличающейся тем, что она содержит по меньшей мере один дополнительный антиген, обладающий активностью в отношении заболевания свиней, отличного от PRRS. Например, такие дополнительные антигены могут включать *Mycoplasma hyopneumoniae*, PCV2, SIV, *H. parasuis*, *E. rhusiopathiae*, *S. suis*, *A. suis*, *Leptospira sp.* *Parvovirus* и т.п.
- 15 Кроме того, вакцина может содержать определенные фармацевтически приемлемые или приемлемые для ветеринарии адъюванты. В изобретении предложены новые композиции вакцины, прежде всего вакцины против вируса PRRS, содержащие PRRSV 94881, которые дополнительно содержат адъюванты, повышающие эффективность вакцины, в результате чего при введении
- 20 комбинации адъюванта и вакцины наблюдается лучший клинический ответ/исход по сравнению с введением только одной вакцины. Например, композиции вакцины, предлагаемые в изобретении, могут содержать вакцину на основе вируса PRRSV 94881 и адъювант, выбранный из группы, состоящей из MCP-1, α -токоферол (например, α -токоферола ацетат, примером которого
- 25 служит вариант, поступающий в продажу под товарным знаком Diluvac Forte®), фракции *Haemophilus sonnus*, карбопол и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения вирусная вакцина представляет собой вакцину на основе вируса PRRS 94881, которая может представлять собой рекомбинантную субъединичную вакцину или в альтернативном варианте может
- 30 представлять собой живую ослабленную вирусную вакцину. Примером существующей в настоящее время живой вакцины является MLV PRRS Ingelvac®, и на основе PRRS 94881 можно приготавливать препаративную форму методом, сходным с методом получения MLV PRRS Ingelvac®.

Иммуногенные композиции, предлагаемые в изобретении, могут содержать помимо указанных выше и другие ингредиенты, если другие ингредиенты не взаимодействуют с адъювантами или лежащей в основе композиции вирусной вакциной. К таким другим ингредиентам относятся, например, связующие
5 вещества, красители, десиканты, антисептики, смачивающие вещества, стабилизаторы, эксципиенты, адгезивы, пластификаторы, вещества для повышения клейкости, разрыхлители, материалы для пластырей, мазевые основы, вещества для удаления кератина, основные субстанции, вещества, усиливающие абсорбцию, жирные кислоты, эфиры жирных кислот, высшие
10 спирты, поверхностно-активные вещества, вода и забуферивающие вещества. К предпочтительным другим ингредиентам относятся забуферивающие вещества, мазевые основы, жирные кислоты, антисептики, основные субстанции и поверхностно-активные вещества.

Содержание или количество адъювантов, применяемых согласно
15 изобретению, можно варьировать и его можно определять, принимая во внимание, например, свойства применяемой вакцины на основе PRRSV и форму лекарственного средства. Компонент, представляющий собой адъювант, может содержать, например, от 1 до 100 мас.%. Композиции на основе PRRSV 94881, предлагаемые в изобретении, получают путем смешения компонента,
20 представляющего собой адъювант, и компонента, представляющего собой вирусную вакцину, либо индивидуально, либо в сочетании с различными другими ингредиентами. Композиции могут представлять собой такие композиции, в которых вирусная вакцина и адъювант присутствуют в составе одной препаративной формы, или в альтернативном варианте адъювант и
25 вакцина присутствуют в составе отдельных препаративных форм, которые можно вводить одновременно или последовательно.

Так, при введении в организм животных компонент, представляющий собой адъювант, предлагаемых в изобретении иммуногенных композиций можно вводить отдельно от вирусной вакцины. В альтернативном варианте адъювант,
30 применяемый согласно изобретению, можно вводить совместно с вирусной вакциной в форме единой композиции вакцины. Вирусная вакцина может представлять собой любую вирусную вакцину. В более конкретных вариантах осуществления изобретения предлагается применять вакцину на основе вируса

PRRS, содержащую PRRSV 94881. Кроме того, такую вакцину можно объединять с другими вакцинами, такими как MLV PRRS Ingelvac® и/или Porcilis®. Это является лишь одним из примеров комбинированной вакцины на основе вируса PRRS, можно легко приготавливать и другие подобные комбинации вакцин.

Представленные в настоящем описании иммуногенные композиции являются наиболее предпочтительными с точки зрения индукции гуморального иммунного ответа на вирус PRRS. Введение вакцин предпочтительно должно приводить к снижению серьезности одного или нескольких клинических симптомов, таких как повреждения легких, анорексия, обесцвечивание кожи, заторможенность, респираторные признаки, появление мумифицированных поросят, кашель, диарея и их комбинации, которые ассоциированы с заражением PRRSV.

Так, композиции предпочтительно улучшают клинический исход для заболевшего животного по сравнению с исходом после введения только одной вирусной вакцины против PRRS. В конкретных вариантах осуществления изобретения улучшенный клинический исход заключается в снижении процента повреждений легких по меньшей мере на 50% по сравнению с животными, которым не вводили иммуногенную композицию в комбинации с указанным адъювантом. В других вариантах осуществления изобретения улучшение клинического исхода заключается в снижении уровня виремии у животных по меньшей мере на 45% по сравнению с животными, которым не вводили иммуногенную композицию в комбинации с указанным адъювантом.

Таким образом, один из объектов изобретения относится к улучшенной вакцине, более конкретно к улучшенной вирусной вакцине против PRRS, где улучшение заключается в том, что осуществляют смешение вирусной вакцины с адъювантом, выбранным из группы, состоящей из MCP-1, фракций *Haemophilus sonntus*, карбопола и их комбинаций. Кроме того, композиция вакцины, предлагаемая в изобретении, может содержать фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции вакцины, предлагаемые в изобретении, можно включать в препаративные формы любым методом, известным в области приготовления препаративных форм, например, включать в состав жидких препаратов,

суспензий, мазей, порошков, лосьонов, эмульсий типа вода-в масле, эмульсий типа масло-в воде, эмульсий, кремов, катаплазм, пластырей и гелей, и предпочтительно их применяют в качестве лекарственных средств. Таким образом, другой объект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную выше композицию вакцины. Композиция вакцины, предлагаемая в настоящем изобретении, при ее введении в кожу может приводить к значительной индукции производства антител. Таким образом, согласно другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения композиция вакцины может быть приготовлена в виде препарата для чрезкожного введения.

Кроме того, как описано выше, согласно настоящему изобретению вирус и адъювант можно вводить в организм совместно в форме единой композиции вакцины или можно вводить адъювантный препарат отдельно и другим путем по отношению к антигенному вирусному компоненту вакцины против PRRS, при этом адъювант действует таким образом, что количество антитела, продуцируемого в организме в ответ на вирусную вакцину против PRRS, может существенно возрасти по сравнению с введением только одной вирусной вакцины против PRRS.

Когда в организм вводят адъювант и вирусную вакцину против PRRS, то это приводит к улучшению клинического исхода у животного. Обычный специалист в данной области может легко определять эффективное количество адъюванта и иммунологически эффективное количество вирусной вакцины против PRRS, принимая во внимание, например, тип и свойства антигенной субстанции, вид организмов, возраст, вес тела, серьезность заболеваний, тип заболеваний, время введения и метод введения, а также используя в качестве показателя количество антитела, вырабатываемого в организме против антигенной субстанции.

Вирусную вакцину против PRRS, адъювант или их комбинации можно вводить в организмы любым пригодным методом, выбранным в зависимости, например, от состояния животных и характеристик заболевания. Примеры таких методов включают внутрибрюшинное введение, дермальное введение, например, путем подкожной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрикожной инъекции и с помощью пластыря, назальное введение, оральное введение,

введение через слизистую оболочку (например, ректальное введение, вагинальное введение и введение через роговицу). Среди них предпочтительным является внутримышечное введение.

Примером терапевтической дозы MLV PRRSV является доза объемом примерно два миллилитра (2 мл). Специалисту в данной области должно быть очевидно, что уровень дозы можно варьировать в зависимости от породы, размера и других физических факторов индивидуального животного, а также от конкретной препаративной формы MLV PRRSV и пути введения.

Предпочтительно MLV PRRSV вводят в виде однократной дозы; однако можно применять дополнительные дозы. И в этом случае также специалисту в данной области должно быть очевидно, что при применении настоящего изобретения доза и количество доз зависят от возраста и физического состояния конкретной свиньи, а также от других факторов, которые обычно учитывают в промышленности, и от конкретных условий, в которых осуществляют введение MLV PRRSV.

В конкретных вариантах осуществления изобретения вакцина может представлять собой мультивалентную вакцину, которая содержит два или большее количество вирусов PRRS, где по меньшей мере один из вирусов PRRS представляет собой ослабленный вирус 94881, депонированный под регистрационным номером ECACC 11012502. Другие вирусы PRRS могут представлять собой один или несколько вирусов, выбранных из группы, состоящей из вирусного штамма PRRSV, представляющего собой вирус Лелистад (агент Лелистад (CDI-NL-2.91)), или других штаммов, таких как штаммы, депонированные под регистрационными номерами ECACC 04102703, ECACC 04102702, ECACC 04102704, регистрационным номером CNCM I-1140, регистрационным номером CNCM I-1387, регистрационным номером CNCM I-1388, ATCC VR 2332, VR 2385, VR 2386, VR 2429, VR 2474 и VR 2402; CNCM I-1102, CNCM I-1140, CNCM I-1387, CNCM I-1388 или ECACC V93070108, или может представлять собой US-штамм, такой как североамериканский вирус PRRS, рТ7Р129А; депозит ATCC VR-2332, депозит ATCC VR-2368; ATCC VR-2495; ATCC VR 2385, ATCC VR 2386, ATCC VR 2429, ATCC VR 2474 и ATCC VR 2402.

Вакцины на основе вирусов PRRS можно применять для вакцинирования, как поросят, так и свиноматок. Согласно одному из объектов изобретения конкретную схему введения доз выбирают в зависимости от возраста свиньи и антигена, выбранного для введения. Это позволяет вводить свиньям любого

5 возраста наиболее эффективную дозу. Согласно предпочтительному способу MLV PRRSV 94881 вводят в терапевтическом количестве свинье или поросенку возрастом примерно две недели $\pm$ 5 дней. Выбранное количество должно варьироваться в зависимости от возраста свиньи. В альтернативном варианте такую MLV вводят в другом терапевтическом количестве свинье или поросенку,

10 возраст которого превышает примерно 3 недели, и это количество также должно изменяться, когда свинья, которой осуществляют указанное введение, взрослеет или становится старше. Таким образом, свиньям возрастом примерно четыре недели, шесть недель, восемь недель, десять недель, двенадцать недель, четырнадцать недель, шестнадцать недель, подсвинке или свиноматке, всем

15 нужно вводить вакцину в различных количествах. Предназначенную для применения терапевтическую дозу следует оптимизировать в полевых условиях и, как правило, ее определяют в клинических опытах, в которых определяют минимальную иммунизирующую дозу, обеспечивающую защиту восприимчивой свиньи от контрольного заражения вирулентным гетерологичным PRRSV.

20 Предпочтительно, MLV PRRSV, полученную согласно способам, представленным в настоящем описании, вводят внутримышечно; однако можно использовать и другие методы введения, такие как внутрикожное, интраназальное, интратетинальное, оральное, подкожное введение и т.п., которые широко известны и применяются в данной области.

25 Специалисту в данной области должно быть очевидно, что методы вакцинации могут предусматривать определение соответствующего графика введения и доз для осуществления вакцинации свиньи от PRRSV. Такие методы, как правило, включают стадии определения по меньшей мере одной переменной, выбранной из группы, включающей возраст, состояние здоровья, уровень

30 врожденного иммунитета и уровень активного иммунитета свиньи, и регулирования стандартного уровня доз с учетом этих переменных. Как правило, уровень врожденного иммунитета и уровень активного иммунитета следует определять путем сопоставления со стандартом, представляющим собой средние

уровни для популяции свиней сходного возраста и состояния здоровья. Согласно наиболее предпочтительному методу все переменные рассматривают до определения оптимального уровня доз и графика введения.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения

5 относятся также к выделенным нуклеиновым кислотам, которые кодируют конкретные открытые рамки считывания ослабленного вируса 94881, депонированного под регистрационным номером ECACC 11012502, и родительского вирулентного вируса 94881, депонированного под регистрационным номером ECACC 11012501. Например, полная нуклеотидная

10 последовательность ослабленного вируса 94881, депонированного под регистрационным номером ECACC 11012502, имеет последовательность SEQ ID NO: 1, которая кодирует представленные в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 9 белковые последовательности OPC1a, OPC1b, OPC2, OPC3, OPC4, OPC5,

15 OPC6, OPC7 соответственно. Полная нуклеотидная последовательность вирулентного родительского вируса 94881, депонированного под регистрационным номером ECACC 11012501, имеет последовательность SEQ ID NO: 10, которая кодирует представленные в SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ

20 ID NO: 18 белковые последовательности OPC1a, OPC1b, OPC2, OPC3, OPC4, OPC5, OPC6, OPC7 соответственно.

Вакцину на основе PRRSV 94881 можно вводить любым общепринятым путем, в некоторых предпочтительных способах введение осуществляют внутримышечно. Предпочтительным является вариант, когда вводимая вакцина

25 против PRRSV оказывает свое благоприятное действие в отношении лечения или уменьшения серьезности или встречаемости инфекции PRRSV после введения однократной дозы, как это имеет место в случае Ingelvac®, однако, если выбирают другие антигены или комбинации, или мультивалентные вакцины, то следует иметь в виду, что их можно вводить общепринятым для их применения

30 образом, что может включать введение одной или нескольких бустерных доз после введения первой дозы. Специалисты в данной области могут определять соответствующие уровни доз с учетом выбранной вакцины против PRRSV и возрастного диапазона животного, которому требуется вводить антиген.

В конкретных представленных ниже примерах осуществляли контрольное заражение свиней и свиноматок новым выведенным штаммом европейского PRRSV, который обладает способностью воспроизводимым образом вызывать респираторное заболевание у поросят. Выводимые до настоящего времени европейские штаммы PRRSV не позволяли воспроизводить респираторное заболевание при его моделировании на поросятах и поэтому исторически модели, основанные на контрольном заражении респираторным путем, базировались на использовании не-европейских штаммов для заражения. В Европе вследствие высокого генетического разнообразия существует необходимость в создании новой вакцины на основе европейского штамма. В дополнительных примерах осуществляли контрольное заражение животных штаммом, который вызывал потерю репродуктивной способности на моделях с использованием контрольного заражения подсвинок/свиноматок. Было установлено, что эффективность MLV-вакцин на основе ослабленного вируса 94881, депонированного под регистрационным номером ECACC 11012502, или любого вируса, полученного из этого штамма или из родительского штамма, депонированного под регистрационным номером ECACC 11012501, можно демонстрировать на разнообразных моделях с использованием контрольного заражения, поскольку указанный штамм также обладает эффективностью на других моделях индуцированного вирусом PRRS респираторного заболевания или потери репродуктивной способности.

Примеры

Пример 1: Описание модели контрольного заражения PRRSV респираторным путем

Как указано выше, исторически было установлено, что штаммы, выведенные из EU-PRRSV, не позволяют воспроизводить респираторное заболевание на модели, созданной на поросятах. В Европе вследствие высокого генетического разнообразия существует необходимость в создании новой вакцины на основе европейского штамма, и для проведения исследований необходима надежная воспроизводимая модель контрольного заражения респираторным путем, созданная с использованием вирулентного штамма, выведенного из Европейского PRRSV. В приведенном ниже примере представлены полученные при создании изобретения данные о том, что

контрольное заражение свиней европейским применяемым для контрольного заражения штаммом, полученным в результате небольшого количества пассажей (после 4-го пассажа), позволяет надежно вызывать респираторные симптомы.

В этом опыте использовали 3 группы по 12 животных, имевших возраст 3 недели на момент их распределения по группам и возраст примерно 10 недель на момент контрольного заражения:

группа 1: контрольная группа (на чертежах обозначена как «контроль»)

группа 2: группа животных, которых подвергали контрольному заражению (SD 35) (на чертежах обозначена как «контр. зараж.»)

группа 3: группа животных, которых вакцинировали PRRSV Porcilis® (SD 0) и затем подвергали контрольному заражению (SD 35) (на чертежах обозначена как «Porcilis»).

Опыт проводили в течение 56-дневного периода; через 10 дней после контрольного заражения проводили аутопсию 6 животных из каждой группы; аутопсию всех остальных животных осуществляли через 21 день после контрольного заражения. Ежедневно оценивали следующие параметры: ректальную температуру, респираторные и другие клинические признаки. Другие исследуемые параметры включали: вес тела, смертность, виремия, сероконверсию, данные патологического и гистологического обследования легких.

В день -7 свиней распределяли по группам. В день опыта 0, группу 3 вакцинировали PRRSV Porcilis®. В день опыта 35 группу 2 и группу 3 подвергали контрольному заражению европейским штаммом, применяемым для контрольного заражения. В день 45 по 6 животных из каждой группы подвергали аутопсии. Аутопсию остальных животных осуществляли в день 56.

На фиг. 1А представлены результаты оценки кашля в виде среднего балла на животное для каждой недели. Видно, что после контрольного заражения имело место усиление кашля как в группе, подвергнутой контрольному заражению (группа 2), так и в группе, обработанной Porcilis (группа 3). На фиг. 1Б представлен общий клинический балл, который учитывает одышку, кашель, выделения из носа и глаз, а также поведение. Эти данные свидетельствуют о том, что в целом после контрольного заражения имело место повышение общего клинического балла в контрольной группе, подвергнутой контрольному

заражению, и в группе, обработанной Porcilis. Мониторинг ректальной температуры животных осуществляли до и после контрольного заражения, при этом было установлено, что после контрольного заражения имело место повышение ректальной температуры в группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе, обработанной Porcilis (SD (день опыта) > 35 , при сравнении групп 1 и 2 $p \leq 0,001$; при сравнении групп 1 и 3 $p \leq 0,001$) (фиг. 2).

Измерения среднего суточного прироста массы (фиг. 3) позволили установить, что после контрольного заражения до осуществления первой аутопсии и до осуществления второй аутопсии величина ADWG была статистически значимо меньше в группе, подвергнутой контрольному заражению ($SD35-44$ $p \leq 0,001$ и $SD35-56$ $p \leq 0,01$), и в группе, вакцинированной Porcilis ($SD35-44$ $p \leq 0,05$ и $SD35-56$ $p \leq 0,05$).

Мониторинг виремии осуществляли с помощью ПЦР (фиг. 4) и ELISA (фиг. 5). Результаты ПЦР показали, что в группе 1 (контрольная группа) все животные сохраняли негативный статус. В группе 2 все животные после контрольного заражения имели PRRSV-позитивный статус; в группе 3 все животные после вакцинации имели PRRSV-позитивный статус. Результаты, полученные с помощью ELISA, позволили установить, что в группе 1 все животные сохраняли негативный статус; в группе 2 все животные после контрольного заражения имели позитивный статус в отношении антител (Ат) к PRRSV; в группе 3 все животные после вакцинации имели позитивный статус в отношении Ат к PRRSV.

Проводили также макроскопическое обследование легких (фиг. 6), при этом в легких оценивали испещренные желтовато-коричневыми крапинками области и области консолидации. Оказалось возможным выявить статистически значимые макроскопические изменения в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе, обработанной Porcilis (при сравнении групп 1 и 2 $p \leq 0,001$; при сравнении групп 1 и 3 $p \leq 0,05$), по сравнению с контрольной группой. Результаты гистопатологического обследования также продемонстрировали эффективность вакцинации (фиг. 7А – фиг. 7В). Средний бал повреждений легких был статистически значимо выше в группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе, обработанной Porcilis, по сравнению с контрольной группой (при сравнении групп 1 и 2 $p \leq 0,001$; при

сравнении групп 1 и 3 $p \leq 0,001$). Микроскопические повреждения были более сильными через 10 дней после заражения.

В целом, после контрольного заражения в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе, обработанной Porcilis, имело место увеличение баллов кашля, общих клинических баллов и повышение ректальной температуры. Вес тела в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе, обработанной Porcilis, был статистически значимо ($p < 0,05$) меньше, чем в группе отрицательного контроля. Все животные в группе, обработанной Porcilis, после вакцинации имели позитивный статус в отношении вируса PRRS и антител к вирусу PRRS. Все животные в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, после вакцинации имели позитивный статус в отношении вируса PRRS и антител к вирусу PRRS. Макроскопический и гистологический анализ легких позволил выявить серьезные макроскопические и микроскопические повреждения легких в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе, обработанной Porcilis, по сравнению с группой отрицательного контроля.

Таким образом, результаты данного исследования подтвердили, что рассматриваемый применяемый для контрольного заражения европейский штамм позволяет статистически значимо ($p < 0,05$ при сравнении с группой отрицательного контроля) индуцировать заболевание, характеризующееся следующими признаками: повышенная температура, кашель, сниженный вес и серьезные макроскопические и микроскопические повреждения.

Кроме того, было успешно продемонстрировано, что применяемый для контрольного заражения европейский штамм вызывал соответствующее и воспроизводимое респираторное заболевание со специфическими для PRRSV признаками на модели, основанной на контрольном заражении свиней, и, следовательно, его можно применять в качестве вируса для контрольного заражения в последующих исследованиях эффективности. В рамках проведенного исследования было установлено, что вакцина Porcilis против PRRS не обладала эффективностью в отношении европейского штамма, применяемого для контрольного заражения.

Пример 2: Определение минимальной иммунизирующей дозы ослабленного вируса PRRS 94881 на восприимчивых поросятах 2-недельного возраста после контрольного заражения гетерологичным изолятом европейского вируса PRRS.

Опыт по вакцинации-контрольному заражению осуществляли для
5 определения минимальной иммунизирующей дозы (MID) вакцины против
репродуктивно-респираторного синдрома свиней на основе изолята 94881,
выведенного из европейского вируса, а именно, модифицированного живого
вируса (MLV PRRS 94881), при трех различных уровнях титров, которую
10 вводили восприимчивым к репродуктивно-респираторному синдрому свиней
(PRRS) поросятам примерно 14-дневного возраста для обеспечения
соответствующего уменьшения повреждений легких после контрольного
заражения гетерологичным изолятом европейского вируса PRRS. В каждую
предназначенную для вакцинации группу (группы 1-3), а также в контрольную
группу, предназначенную для контрольного заражения (группа 4), включали по
15 пятнадцать поросят. Десять поросят включали в группу отрицательного
контроля (группа 5).

В группах, подвергнутых вакцинации, и в контрольной группе,
подвергнутой контрольному заражению, осуществляли мониторинг ряда
параметров, включая: уровень виремии после контрольного заражения,
20 клинические оценки после вакцинации, серологию PRRS, уровень виремии после
вакцинации, клинические обследования после контрольного заражения, средний
суточный прирост массы (ADWG), ректальную температуру и выявление вируса
PRRS в легких. В опыт была включена также группа отрицательного контроля
(группа 5), которую не подвергали контрольному заражению, для целей
25 валидации опыта путем демонстрации того, что в процессе опыта не нарушалась
биологическая безопасность.

Контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, и группа
отрицательного контроля сохраняли PRRS-негативный статус вплоть до дня, в
который осуществляли контрольное заражение (день D28), а группа
30 отрицательного контроля оставалась PRRS-негативной и в течение всего
оставшегося периода опыта (до дня D38), что служило валидацией опыта.

Контрольное заражение осуществляли на 4-й неделе после вакцинации. В
это время только у 2 животных в группе, обработанной вакциной с низким

титром, и у 3 животных в группе, обработанной вакциной с высоким титром, сыворотка была PRRS-позитивной по данным ПЦР.

В контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были выявлены значительные повреждения легких, типичные для PRRS после контрольного заражения. После контрольного заражения в группах, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром медианные величины общих баллов повреждений легких составляли 0,3%, 0,5% и 0,40% соответственно, в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, медианная величина общего балла повреждений легких составляла 33,40%. Медианные величины общих баллов повреждений легких для трех обработанных вакциной с различными титрами групп, были статистически значимо меньшее, чем для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$). Не было выявлено статистически значимых различий между общими баллами повреждений в группах, обработанных вакциной с различными титрами ($p \geq 0,1484$). Для группы отрицательного контроля медианная величина общего балла повреждений легких составляла 0,00%.

В дни опыта 31, 35 и 38 в период после контрольного заражения в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, был выявлен статистически значимо меньший уровень виремии по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0093$). После контрольного заражения не было обнаружено статистически значимых различий между уровнями виремии в группах, обработанных вакциной с различными титрами, за исключением дня D35, когда в группе, обработанной вакциной с высоким титром, имел место статистически значимо более низкий уровень виремии, чем в группе, обработанной вакциной со средним титром ($p = 0,0442$). Поросята в группе отрицательного контроля в дни D31, D35 и D38 имели негативный статус в отношении виремии.

Такие клинические параметры, как серьезность ($p \leq 0,0082$) и частота встречаемости кашля ($p \leq 0,0268$), были менее выраженными в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в течение периода после контрольного заражения, т.е. со дня 29 по день 38. Гипертермия в течение

периода после контрольного заражения была более значительной в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, чем в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами. Величина ADWG была статистически значимо выше в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0027$).

Величина MID MLV PRRS 94881 по данным настоящего исследования соответствовала низкому титру вакцины, уровень которого составлял $1 \times 10^{2,77}$ TCID₅₀/мл, что было установлено на основе соответствующего уменьшения макроскопических повреждений легких, выявленного при использовании всех трех уровней титров, по сравнению с повреждениями у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, после осуществления контрольного заражения вирулентным гетерологичным штаммом, выведенным из европейского вируса PRRS. При анализе вторичных параметров было установлено, что все три уровня титра вакцины были эффективными, при этом не было обнаружено выраженных различий между группами, обработанными различными титрами.

Общий план опыта:

Опыт проводили согласно плану слепого рандомизированного исследования на 70 восприимчивых к PRRS поросятах-отъемышах возрастом 14-16 дней на день начала опыта (день 0, D0). Описание групп обработки приведено ниже в таблице 2.1:

Таблица 2.1 Группы обработки

Группа	Количество животных в день D0	Обработка в день D0
1	15	IVP № 1 (средний титр MLV PRRS 94881 $1 \times 10^{2,77}$)
2	15	IVP № 2 (средний титр MLV PRRS 94881 $1 \times 10^{4,42}$)
3	15	IVP № 3 (средний титр MLV PRRS 94881 $1 \times 10^{5,84}$)
4	15	CP (продукт-плацебо, который не содержал MLV PRRS 94881)
5	10	CP (продукт-плацебо, который не содержал MLV PRRS 94881)

Критериям включения в опыт удовлетворяли восемьдесят три поросенка, из которых специалист в области биостатистики в день D-3 произвольно распределял первые (по номерам) 70 животных по пяти группам. Поросят распределяли по 15 особей на группу в группы 1-4, десять поросят включали в группу 5. Все 83 поросенка имели PRRS-серонегативный статус.

Поросят обследовали в период со дня D-1 по день D26 для получения клинических оценок после вакцинации и данные обследований регистрировали в регистрационной форме для клинических оценок.

Серология: В дни D0, D7, D14, D21, D28 собирали образцы венозной цельной крови поросят. Регистрировали собранные образцы. Образцы крови центрифугировали и из каждой пробирки собирали сыворотку, разделяли и переносили в соответствующим образом маркированные пробирки. Один набор образцов сыворотки хранили при 2-8°C, другой набор образцов сыворотки хранили при -70 ± 10°C. Набор образцов сыворотки, которые собирали в дни 0, 7, 14, 21, 28 и 38 и хранили при 2-8°C, анализировали в отношении антител к вирусу PRRS. Результаты классифицировали как «негативные» (соотношение S/P < 0,4 по данным ELISA) или «позитивные» (соотношение S/P ≥ 0,4 по данным ELISA).

PRRS-время: Набор образцов сыворотки, которые собирали в дни 0, 7, 14, 21, 28, 31, 35 и 38 и выдерживали при -70 ± 10°C, анализировали в отношении РНК PRRSV с помощью qПЦР (Дополнение 1, Приложение 7). Результаты классифицировали как «n.d.» (не обнаружено), «позитивные» (EU PRRSV обнаружен, но не поддается количественной оценке, GE/мл (геномный эквивалент) = < 3,3 log) или указывали измеренную величину (log GE/мл). Для статистических целей результату «не обнаружено» приписывали величину 0 log GE/мл, а результату «позитивный» приписывали величину 3,0 log GE/мл.

Средний суточный прирост массы (ADWG): Каждую свинью взвешивали на калиброванных градуированных весах и регистрировали вес индивидуального животного. Определяли среднесуточный прирост в период со дня D0 по день D28 и со дня D28 по день D38.

Клинические обследования после контрольного заражения: Исследователь или уполномоченные лица проводили обследование поросят в отношении клинических признаков заболевания в период с D27 по D38 и результаты

регистрировали в регистрационной форме для клинических оценок.

Обследования заключались в оценке дыхания, поведения и кашля на основе балльной системы клинического обследования, представленной ниже в таблице 2.2.

5 Таблица 2.2 Балльная система клинического обследования

Балльная оценка дыхания	Балльная оценка поведения	Балльная оценка кашля
0 = нормальное дыхание 1 = затрудненное/учащенное дыхание 2 = одышка 3 = смерть	0 = нормальное 1 = заторможенность от слабой до средней степени 2 = серьезная заторможенность или лежащее положение 3 = смерть	0 = кашель отсутствует 1 = мягкий или интермиттирующий кашель 2 = грубый или серьезный, рецидивирующий кашель 3 = смерть

Общий суточный балл клинического обследования для каждого поросенка определяли путем суммирования его ежедневных балльных оценок дыхания, поведения и кашля.

10 Ректальные температуры измеряли в период с D27 по D38.

Общий балл повреждений легких: Всех поросят, которые погибли до дня D38, и остальных поросят, которых умерщвляли в день D38, подвергали аутопсии. Каждый набор легких обследовали для выявления любой макроскопической патологии легких и для каждой доли легких определяли % патологии. Если выявляли патологию других органов, то ее также описывали и регистрировали.

15 Анализ легких с помощью qПЦР для выявления PRRSV: Из каждого набора легких сохраняли по два образца левой и правой передних долей, левой и правой сердечных долей, левой и правой диафрагмальных долей и промежуточной доли.

20 Для одного набора образцов легкого объединяли все три образца, взятые с левой стороны, и помещали в один контейнер; в то время как все три образца, взятые с правой стороны, и образец, взятый из промежуточной доли, объединяли и помещали в другой контейнер. Каждый контейнер заполняли 10%-ным раствором формалина, взятым в достаточном количестве. Для другого набора

25 образцов легких, все три образца, взятых с левой стороны легких, объединяли и помещали в один Whirlpak® (стерильный пакет); в то время как все три образца, взятые с правой стороны, и образец промежуточной доли легких объединяли и помещали в другой Whirlpak®.

Замороженные образцы ткани легких хранили при $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ до проведения дальнейшего анализа. Для каждого поросенка все образцы, взятые с левой стороны легких, гомогенизировали и анализировали в виде одного объединенного образца; и все образцы ткани, взятые с правой стороны легких, и образец промежуточной доли легких гомогенизировали и анализировали в виде одного объединенного образца. Результаты для образцов, взятых с левой и правой сторон легких, выражали в следующем виде: n.d. (не обнаружено), «позитивный» (EU PRRSV обнаружен, но не поддается количественной оценке, GE/мл (геномный эквивалент) = $< 3,3 \log$) или указывали измеренную величину ($\log \text{GE/мл}$). Для целей анализа для каждого поросенка записывали полученные с помощью qПЦР средние значения для образцов, взятых с левой и правой сторон легких. Для статистических целей результату «не обнаружено» приписывали величину $0 \log \text{GE/мл}$, а результату «позитивный» приписывали величину $3,0 \log \text{GE/мл}$.

Результаты

Общая балльная оценка повреждения легких после контрольного заражения: Взятая в совокупности группа данных, включающих минимальные, максимальные, медианные величины, 95%-ный доверительный интервал, Q-диапазон и средние значения общих баллов повреждений легких, свидетельствует о том, что медианные величины общих баллов повреждений легких в группах, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром, составляли 0,13%, 0,55% и 0,40% соответственно; в то время как медианная величина общих баллов повреждений легких в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, составляла 33,40%. Медианные величины общих баллов повреждений легких в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, были статистически значимо меньше, чем для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$). Не было выявлено статистически значимых различий между общими баллами повреждений легких в группах, обработанных вакциной с различными титрами ($p \geq 0,1484$). Медианная величина общих баллов повреждений легких в группе отрицательного контроля составляла 0,00%.

У одного из животных (в группе, обработанной вакциной с высоким титром) путем гистологического анализа была выявлена слабая гнойная

интерстициальная пневмония, сопровождавшаяся обширным фибринозным плевритом. Дыхательные пути и альвеолы не имели существенных отличий за исключением рассеянных нейтрофилов. Ткань легких по данным ИГХ-анализа имела негативный статус в отношении антигенов *M. hyo*, PCV2, PRRSV и SIV. Повреждения легких соответствовали наличию серозита, который, как правило, ассоциирован с присутствием бактериальных агентов (Дополнение 12; приложение 2009030254). Из ткани легкого были выделены несколько чистых бактериальных культур, которые были идентифицированы как *Bordetella bronchiseptica* и коагулаза-отрицательный *Staphylococcus*. Хотя из ткани легких были выделены два типа бактерий, данного поросенка не исключали из группы 3 при осуществлении анализа общих баллов повреждений легких.

У двух из 10 поросят из группы отрицательного контроля были выявлены очень небольшие повреждения легких (№ 1767, 0,55%; № 1789, 0,61%). Указанные повреждения рассматривались как незначительные и не свидетельствующие о наличии PRRS.

PRRS-виремия после контрольного заражения: Индивидуальные результаты анализа на виремию PRRS после контрольного заражения (дни D31-D38) сводили в таблицу, и было установлено, что после контрольного заражения виремия имела у всех поросят в трех обработанных вакциной с различными титрами группах и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению. Во все три момента времени после контрольного заражения уровень виремии в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0093$). Не было обнаружено различий в уровнях виремии между группами, обработанными вакциной с различными титрами, после контрольного заражения за исключением дня D35, когда в группе, обработанной вакциной с высоким титром, был выявлен меньший средний уровень виремии, чем в группе, обработанной вакциной со средним титром ($p=0,0442$). Поросята в группе отрицательного контроля сохраняли негативный статус в отношении виремии в дни D31, D35 и D38. Площадь под кривой (AUC) характеризует как величину, так и продолжительность вирусной нагрузки и является хорошим параметром для оценки виремии при проведении опыта. Статистически значимые различия были выявлены также между величинами

AUC для трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, как в период с D28 по D38 ($p \leq 0,0162$), так и в период с D31 по D38 ($p < 0,0001$). Не было выявлено различий между величинами AUC ($p \geq 0,3669$) для групп, обработанных вакциной с различными титрами, в течение обоих интервалов времени.

Были обобщены также данные о частоте встречаемости поросят с позитивными результатами анализа на вирусе, в группах в период со дня D31 по день D28, эти данные представлены в таблице 2.3. Поскольку для всех поросят в группах, обработанных вакциной, и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были получены позитивные результаты анализа на вирусе после контрольного заражения, то частота встречаемости поросят с позитивными результатами анализа на вирусе в каждой группе в каждый момент времени была равна 100%. Поэтому не проводили анализ частоты встречаемости вируса после контрольного заражения.

Таблица 2.3 Обобщение данных о частоте встречаемости поросят с позитивными результатами анализа на вирусе в группах в период со дня D31 по день D38

День опыта	Группа*	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95%-ный CI		Общее количество животных
31	1	14	100	76,8	100,0	14
	2	15	100	78,2	100,0	15
	3	15	100	78,2	100,0	15
	4	14	100	76,8	100,0	14
	5	0	0	0,0	30,8	10
35	1	14	100	76,8	100,0	14
	2	15	100	78,2	100,0	15
	3	15	100	78,2	100,0	15
	4	14	100	76,8	100,0	14
	5	0	0	0,0	30,8	10
38	1	14	100	76,8	100,0	14
	2	15	100	78,2	100,0	15
	3	15	100	78,2	100,0	15
	4	14	100	76,8	100,0	14
	5	0	0	0,0	30,8	10

* Группа 1 - низкий титр MLV PRRS 94881; группа 2 - средний титр MLV PRRS 94881; группа 3 - высокий титр MLV PRRS; группа 4 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 5 - группа отрицательного контроля

Результаты анализа легких с помощью qПЦР: Индивидуальные результаты выделения вируса из легких после контрольного заражения обобщали для получения частоты встречаемости позитивных результатов qПЦР-анализа образцов легких с целью оценки различий между группами (р-значения). Ткани легких, взятые у поросят из всех трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, и из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, по данным qПЦР имели PRRSV-позитивный статус после контрольного заражения. Не было выявлено статистически значимых различий между группами, обработанными вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p=1,0000$). Поскольку все поросята, обработанные вакциной с различными титрами, имели по данным qПЦР PRRSV-позитивный статус, то не проводили статистических сравнительных анализов между группами, обработанными вакциной с различными титрами.

Хотя не было обнаружено различий между частотой встречаемости имевших позитивный по данным qПЦР статус тканей легких в группах, обработанных вакциной с различными титрами, и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были выявлены выраженные различия вирусной нагрузки в тканях легких. Действительно, для групп, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром, медианные величины вирусной нагрузки по данным qПЦР составляли 6,88, 6,80 и 6,81 $\log_{10}$ GE/мл соответственно, в то время как для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, медианная величина вирусной нагрузки по данным qПЦР составляла 8,13 $\log_{10}$ GE/мл. Различие между группами, обработанными вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, было статистически значимым ($p \leq 0,0001$). В противоположность этому, не было выявлено различий между медианными величинами вирусной нагрузки в легких по данным qПЦР в группах, обработанных вакциной с различными титрами ($p \geq 0,7379$).

Балльная оценка результатов клинического обследования после контрольного заражения: После контрольного заражения не было выявлено серьезных аномалий в дыхании и поведении, о чем свидетельствовали

медианные величины максимальных клинических баллов, равные 0 (балл, равный 0, соответствует нормальному дыханию или нормальному поведению) для всех пяти групп. Кроме того, не было обнаружено статистически значимых различий в аномалиях дыхания или поведения между группами, обработанными вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p \geq 0,0996$),

Кашель был зафиксирован во всех трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, но он был более серьезным в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению. Для каждой группы из трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, максимальный балл кашля был равен 1, что соответствовало мягкому или интермиттирующему кашлю, а медианная величина максимального балла кашля была равна 0. В отличие от этого, для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, максимальный балл кашля был равен 2, что соответствовало грубому рецидивирующему кашлю, а медианная величина максимального балла кашля была равна 1. Во всех трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, кашель был статистически значимо менее серьезным, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0082$). В группе отрицательного контроля кашель не был зафиксирован.

Для всех трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, максимальные баллы были равны 1, а медианные величины максимальных баллов были равны нулю. В отличие от этого, для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, максимальный общий балл был равен 4, а медианная величина максимального балла была равна 1. Для всех трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, максимальные общие клинические баллы были статистически значимо более низкими, чем для группы контрольного заражения ($p \leq 0,0047$). И в этом случае также для группы отрицательного контроля максимальный общий клинический балл был равен нулю и медианная величина максимального общего клинического балла была равна нулю.

Во всех группах частота встречаемости аномального дыхания или поведения, выявленного в течение по меньшей мере одного дня в период со дня

D29 по день D38, была низкой. Так, в группах, обработанных вакциной с низким и средним титром, не было зафиксировано аномального дыхания в период со дня D29 по день D38. В группе, обработанной вакциной с высоким титром, был выявлен один из 15 (7%) поросят, а в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, было выявлено 3 из 14 (21%) поросят с аномальным дыханием. Аномальное поведение не было зафиксировано ни в одной из групп, обработанных вакциной с различными титрами; в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, 2 из 14 (14%) поросят характеризовались аномальным поведением по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами, обработанными вакциной с различными титрами, и группой контрольного заражения в частоте встречаемости аномального дыхания или поведения, выявленного по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения ($p \geq 0,0996$). В группе отрицательного контроля не было зафиксировано аномального дыхания или поведения.

Частота встречаемости кашля была намного больше в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, чем в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами. Так, частота встречаемости кашля, выявленного по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения, составляла 14%, 13% и 27% в группах, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром соответственно. В противоположность этому, в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, частота встречаемости кашля, выявленного по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения, составляла 71%. Частота встречаемости кашля в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0268$).

Частота встречаемости любого клинического признака, характеризующегося общим клиническим баллом > 0 , после контрольного заражения в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, была выше, чем в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами. Аналогично частоте встречаемости кашля частота встречаемости любого клинического признака, выявленного по меньшей мере в один из дней после

контрольного заражения, составляла 14%, 13% и 33% в группах, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром соответственно; в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, у 79% поросят был выявлен по меньшей мере один клинический признак после заражения.

5 Частота встречаемости любого клинического признака после контрольного заражения в трех группах, обработанных вакциной, была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, ($p \leq 0,0253$). В группе отрицательного контроля в течение того же периода времени клинические признаки не были выявлены.

10 Средние баллы аномального дыхания или поведения в период со дня D29 по день D38 были низкими для всех групп. Так, средние баллы дыхания для групп, обработанных вакциной с низким и средним титром, были равны 0,00 (нормальное дыхание), для группы, обработанной вакциной с высоким титром, средний балл дыхания был равен 0,01, а для контрольной группы, подвергнутой
15 контрольному заражению, средний балл дыхания был равен 0,03. Для всех трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, средний балл поведения был равен 0,00; в то время как для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, средний балл поведения был равен 0,01. Не было
20 выявлено статистически значимых различий в средних баллах дыхания и поведения между группами, обработанных вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p \geq 0,0996$). Средние баллы дыхания и поведения для группы отрицательного контроля были равны 0,00.

25 Для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, средний балл кашля был больше, чем для трех групп, обработанных вакциной с различными титрами. Так, средние баллы кашля составляли 0,01, 0,01 и 0,04 для групп, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром соответственно. В отличие от этого средний балл кашля для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, был равен 0,28. Средние баллы
30 кашля для трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, были статистически значимо ниже, чем для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0077$).

Средний общий балл для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, был выше, чем для трех групп, обработанных вакциной с различными титрами. Аналогично средним баллам кашля средние общие баллы после контрольного заражения составляли 0,01, 0,01 и 0,04 для групп,

5 обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром соответственно, в то время как средний общий балл для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, был равен 0,32. Средние общие баллы для трех групп, обработанных вакциной с различными титрами, были статистически значимо меньше, чем для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению
10 ($p \leq 0,0025$).

Ректальные температуры после контрольного заражения: Максимальные для групп средние ректальные температуры в группах, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром, в период со дня D29 по день D38 составляли 40,20°C (D33), 40,33°C (D35) и 40,20°C (D37) соответственно. Максимальные
15 для групп величины средней ректальной температуры в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе отрицательного контроля в период со дня D29 по D38 составляли 40,51°C (D33) и 39,95°C (D33) соответственно.

Ректальные температуры в группе, обработанной вакциной с низким титром, были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе,
20 подвергнутой контрольному заражению, в дни D29 (39,47 по сравнению с 39,90°C), D31 (39,85 по сравнению с 40,20°C), D35 (39,80 по сравнению с 40,22°C) и D38 (39,86 по сравнению с 40,32°C) ($p \leq 0,0317$), при этом ректальная температура в день D30 в группе, обработанной вакциной с низким титром, была
25 статистически значимо выше, чем в группе контрольного заражения (40,08 по сравнению с 39,58°C; $p = 0,0003$). Не было выявлено статистически значимых различий между группой, обработанной вакциной с низким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в период со дня D32 по день D34 и в период со дня D36 по день D37 ($p \geq 0,0545$).

30 Ректальная температура в группе, обработанной вакциной со средним титром, была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в дни D31 (39,62 по сравнению с 40,20°C), D33 (40,15 по сравнению с 40,51°C) и D38 (39,58 по сравнению с

40,32°C) ($p \leq 0,0227$). Не было выявлено статистически значимых различий между группой, обработанной вакциной со средним титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в дни D29-D30, D32 и D34-D37 ($p \geq 0,0580$).

5 Ректальная температура в группе, обработанной вакциной с высоким титром, была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в дни D33 (40,12 по сравнению с 40,51°C), D35 (39,79 по сравнению с 40,22°C) и D38 (39,55 по сравнению с 40,32°C) ($p \leq 0,0147$), в то время как в день D32 ректальная температура в группе, 10 обработанной вакциной с высоким титром, была статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, (40,31°C по сравнению с 39,90°C; $p = 0,0063$). Не было выявлено статистически значимых различий между группой, обработанной вакциной с высоким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в дни D29-D31, 15 D34 и D36-37 ($p \geq 0,0708$).

Частота встречаемости гипертермии в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, после контрольного заражения была меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению. В целом в группах, обработанных вакциной с различными титрами, частота встречаемости 20 гипертермии была низкой и находилась примерно на одинаковом уровне.

Средний суточный прирост массы (ADWG): Среднеквадратичные величины ADWG в период со дня D0 по день D28 в группах, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром, составляли 0,4, 0,3 и 0,4 кг/день соответственно. Среднеквадратичная величина ADWG в течение этого же 25 периода времени в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, составляла 0,3 кг/день. В группе, обработанной вакциной с низким титром, в период со дня D0 по день D28 среднеквадратичная величина ADWG была статистически значимо больше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p = 0,0292$), при этом не было выявлено других 30 статистически значимых различий в среднеквадратичной величине ADWG между группами, обработанными вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p \geq 0,1262$), или между группами, обработанными вакциной с различными титрами ($p \geq 0,1293$). В

течение этого же периода времени средняя величина ADWG в группе отрицательного контроля была равна 0,5 кг/день.

В течение периода времени со дня D28 по D38 среднеквадратичные величины ADWG в группах, обработанных вакциной с низким, средним и высоким титром, составляли 0,5, 0,5 и 0,4 кг/день соответственно. В течение этого же периода времени среднеквадратичная величина ADWG в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, была равна 0,3 кг/день.

Прирост массы в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, после контрольного заражения статистически значимо превышал прирост массы в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0027$). В течение этого же периода времени средняя величина ADWG в группе отрицательного контроля составляла 0,6 кг/день.

Клинические оценки после вакцинации: Было установлено, что в группе, обработанной вакциной с низким титром, один поросенок (1735) оставался худосочным в период времени со дня D0 по день D10. Кроме того, было установлено, что один поросенок оставался худосочным в течение 16 дней, начиная со дня D6, у него наблюдался кашель в течение 2 дней и депрессия в течение 9 дней, вследствие плохого состояния здоровья он был подвергнут аутопсии в день D21 в соответствии с инструкциями о содержании подопытных животных. Для поросенка 1727 общий балл повреждений легких составлял 10,8%. Поскольку эта величина была определена до осуществления контрольного заражения, то ее не включали в анализ общих повреждений легкого после контрольного заражения. Кроме того, было зафиксировано присутствие областей красной/фиолетовой консолидации в краниоventральных областях легких, печень была бледной, а в почках в почечной лоханке присутствовали многочисленные области, имеющие красную/фиолетовую окраску. Патологом была выявлена жировая инфильтрация в центральных долях печени, которая, как правило, проявляется в тех случаях, когда имеет место отрицательный энергетический баланс и последующий липолиз. Никаких других повреждений не было выявлено в срезах печени, почки и легкого. Легочная ткань имела EU PRRS-позитивный статус по данным ПЦР. Не было выявлено роста стандартной бактериальной культуры.

В группе, обработанной вакциной со средним титром, один поросенок был исключен из опыта в день D0 до обработки вследствие плохого состояния здоровья и заменен другим поросенком. У двух поросят, начиная со дня D12, наблюдался кашель в течение одного и трех дней соответственно. Было
5 установлено, что четыре поросенка были худосочными в день D2, день D3 или и в день D2 и день D3.

В группе, обработанной вакциной с высоким титром, у одного поросенка (1728) проявлялась хромота или хромота и опухание одной ноги в период со дня D7 по день D26. Было установлено, что, в течение 6 дней, начиная с 18-го дня
10 после вакцинации, один поросенок был худосочным и у него проявлялся кашель в течение одного дня и в течение 4 дней он имел грубый волосяной покров. Было установлено, что другой поросенок был худосочным в день D2. У двух поросят, начиная со дня D9, имел место кашель в течение двух дней и одного дня соответственно. У одного поросенка имела место диарея в течение одного дня
15 (D14).

В контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, у шести поросят периодически проявлялся кашель, продолжавшийся в общей сложности от одного до шести дней, у первого поросенка он начался в день D7 и у трех поросят он закончился в день D21. Было установлено, что два поросенка были
20 худосочными в течение двух и 11 дней соответственно, при этом один из указанных поросят был худосочным, начиная со дня D1. У второго из этих двух поросят была выявлена также депрессия, и он имел грубый волосяной покров в течение 4 дней, слабость ног и он был обнаружен мертвым в день D15. При проведении аутопсии у этого поросенка не было выявлено повреждений легких
25 (балл повреждений легких был равен 0%), не было обнаружено корма в желудке и абдоминального (брюшного) жира, был вынесен диагноз, что он умер по причине истощения. Поскольку указанный балл повреждений легких был определен до контрольного заражения, то он не был включен в анализ повреждений легких после контрольного заражения.

30 Результаты группового сравнительного анализа (p-значения) обобщали при оценке любого аномального клинического проявления, имевшего место по меньшей мере в один из дней в период со дня D1 по день D26. Не было выявлено статистически значимых различий ни между группами, обработанными

вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p \geq 0,0502$); ни между группами, обработанными вакциной с различными титрами ($p \geq 0,3898$). В группе отрицательного контроля в период со дня D-1 по день D26 не было выявлено поросят с аномальными клиническими проявлениями.

Серологический анализ на PRRS: Были обобщены результаты проведенного методом ELISA серологического анализа на PRRS, полученные для индивидуальных поросят. Поросята в группе отрицательного контроля сохраняли PRRS-серонегативный статус на протяжении всего опыта.

Сероконверсию оказалось возможным обнаружить в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, на 14-й день после вакцинации, в то время как животные в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, сохраняли PRRS-серонегативный статус вплоть до периода после контрольного заражения. Через десять дней после контрольного заражения (D38) все поросята в группах, обработанных вакциной с низким и высоким титром, и поросята в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, имели PRRS-серопозитивный статус, в то время как в группе, обработанной вакциной со средним титром, PRRS-серопозитивный статус имели 14 из 15 поросят.

Позитивные результаты серологического анализа на PRRS методом ELISA (p-значения) использовали для оценки различий между группами. В трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, частоты встречаемости поросят, имевших PRRS-позитивный статус по данным ELISA, были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в дни D14, D21 и D28 ($p < 0,0001$). Не было обнаружено статистически значимых различий ни между группами, обработанными вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в день D38 ($p = 1,0000$ или анализ не проводили), ни между группами, обработанными вакциной с различными титрами, в любой момент времени ($p = 1,0000$ или анализ не проводили).

PRRS-виремия после вакцинации: Получали результаты оценки уровня PRRS-вирусии для индивидуального животного после вакцинации. Для целей статистического анализа результату «не обнаружено» приписывали значение $0 \log \text{ GE/мл}$, а «результату «позитивный» приписывали значение $3,0 \log \text{ GE/мл}$. В

день D0 для всех групп были получены негативные результаты анализа на PRRS-виремию. Оценивали виремию в группах (qПЦР), определяя титр (log GE/мл) в период со дня D7 по день D28 после вакцинации. Средние уровни виремии у поросят во всех трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, достигали пиковых значений в день D7, после чего уровни титров во всех трех группах медленно снижались до тех пор, пока не осуществляли контрольное заражение (SD28). В отличие от этого, контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, и группа отрицательного контроля сохраняли негативный статус в отношении виремии в течение фазы опыта, предшествующей контрольному заражению. Результаты сравнительного группового анализа (p-значения) данных, полученных с помощью qПЦР в дни D7, D14, D21 и D28, свидетельствовали о том, что медианные величины, полученные с помощью qПЦР, во всех трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в период со дня D7 по день D28 ($p \leq 0,0159$). Медианная величина, полученная с помощью qПЦР, в группе, обработанной вакциной со средним титром, была статистически значимо выше, чем в группе, обработанной вакциной с низким титром ($p = 0,0193$), в противоположность этому, не было выявлено статистически значимых различий между медианными величинами, полученными с помощью qПЦР до осуществления контрольного заражения, в группах, обработанных вакциной ($p \geq 0,0594$).

В течение четырех недель после вакцинации частота встречаемости виремии в трех группах, обработанных вакциной с различными титрами, была низкой.

На основе результатов данного опыта можно сделать следующие заключения:

- отсутствие каких-либо нарушений биобезопасности в процессе опыта и подтверждение восприимчивости поросят к PRRS свидетельствует о валидации опыта и пригодности его результатов для интерпретации;
- в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были выявлены выраженные признаки клинического заболевания PRRS, что свидетельствует о валидации рассматриваемой модели контрольного заражения

в качестве адекватного лабораторного средства для оценки эффективности вакцины против PRRS и, более конкретно, для определения MID MLV PRRS 94881;

- при использовании всех трех уровней доз MLV PRRS 94881 были обнаружены статистически значимо меньшие повреждения легких, а также статистически значимо более низкий уровень виремии после контрольного заражения, вирусная нагрузка в тканях легких, кашель, общие баллы клинического обследования, гипертермия и ADWG;

- в настоящем опыте на основе данных о соответствующем уменьшении макроскопических повреждений легких после осуществления контрольного заражения вирулентным гетерологичным вирусом, выведенным из европейского вируса PRRS, в случае применения всех трех уровней титров по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, было установлено, что величина MID MLV PRRS 94881 составляла $1 \times 10^{2,77}$ TCID₅₀/мл, что соответствовало низкому титру вакцины.

Дополнительное обсуждение результатов

Клинические обследования проводили каждый день. Осуществляли с использованием праймеров, специфических в отношении PRRSV европейского типа, количественную ОТ-ПЦР для образцов крови, мазка из полости рта, пробы фекалий и мазка из полости носа, а также смывов из легких.

Данные, полученные в этих исследованиях, показали, что поросята имели нормальное состояние здоровья за исключением небольшого количества поросят, которые имели хромоту. При аутопсии после смерти не было выявлено никаких аномалий за исключением того, что у 1-2 животных были обнаружены признаки слабо увеличенных паховых лимфатических узлов. Важным является то, что в вакцинированной группе не было обнаружено повреждений легких.

На фиг. 8 представлено сравнение процента имеющих виремию животных в группе сентинел-животных и в группе, вакцинированной композицией, содержащей ослабленный штамм вируса PRRS, депонированный в ECACC под регистрационным номером 11012502. На этом чертеже продемонстрировано распространение входящего в вакцину штамма от вакцинированных животных к сентинел-животным. Как установлено с помощью количественной ОТ-ПЦР, в период пика виремии PRRS (SD21) вирусная нагрузка у зараженных сентинел-

свиней (средняя вирусная нагрузка 3,347 GE/мл) была на 78,47% ниже, чем у вакцинированных животных (средняя вирусная нагрузка 4,014 GE/мл). В помещении, в котором не имеющие PRRS свиноматки были смешаны с их вакцинированным потомством, только у 3 свиноматок из 8 результаты теста на присутствие PRRSV в крови, который осуществляли с помощью ОТ-ПЦР, оказались положительными, это подтверждает, что воздействие вакцины MLV PRRS на здоровых взрослых животных является ограниченным и неэффективным. В данном опыте выделение вакцинного вируса в основном происходило с фекалиями. Фактически, в фекалиях вирус можно было обнаружить в течение периода времени от одного до 21 дня после вакцинации. На пятый день после вакцинации почти 30% вакцинированных животных экскретировали вирус с фекалиями. Вирус PRRS не был обнаружен в выделениях из носовой полости и был выявлен только у небольшого количества животных в выделениях из ротовой полости (у 2 из 56 животных, у которых брали образцы на 5-й день после вакцинации).

Пример 3: Примеры материалов и методов, применяемых при тестировании эффективности вакцины, с использованием Porcilis® PRRS в качестве примера.

В данном опыте использовали определенное количество, например, четырнадцать, здоровых беременных свиноматок из стада, в котором подтверждено отсутствие PRRSV (на основе вирусологических и серологических анализов). Свиноматкам предстояли первые или вторые роды и у них подтверждали беременность в момент вакцинации/контрольного заражения в день 94 беременности. Свиноматок разделяли на три группы обработки. Первую группу обрабатывали поступающей в продажу дозой Porcilis™ PRRS, равной 2 мл, которая содержала по меньшей мере $10^{4,0}$ TCID₅₀, посредством внутримышечного введения в день 94 периода беременности. Контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (группа 2), вводили интраназально дозу, содержащую $10^{4,72}$ TCID₅₀ патогенного европейского полевого изолята (пассаж 4), в объеме 2 мл. Группу 3 вакцинировали i.m. дозой 2 мл, содержащей $10^{7,6}$ TCID₅₀ MLV PRRS на основе ослабленного штамма вируса PRRS, депонированного в ECACC под регистрационным номером 11012502 25 января 2011 г., за семь дней до осеменения и осуществляли

контрольное заражение европейским полевым изолятом (пассаж 4) ($10^{4,72}$ TCID₅₀ в 2 мл среды для клеточной культуры, i.n.) в день 94 беременности.

Мониторинг животных в группе 1 осуществляли вплоть до дня 5 после опороса. Мониторинг животных в группах 2 и 3 осуществляли вплоть до дня 28 после опороса.

Животные: Всем свиноматкам давали адаптироваться к помещениям для содержания животных в течение 1 недели перед осуществлением вакцинации. Исследователь ежедневно проводил обследование общего состояния здоровья свиноматок и поросят. Каждое животное, которое умирало или которое умерщвляли, подвергали посмертному обследованию и последующему лабораторному анализу.

Беременность подтверждали с помощью ультразвукового обследования. Образцы сыворотки брали у свиноматок в дни опыта 0, 7, 14 и при опоросе для исследований с помощью ПЦР и ELISA. Любой материал, связанный с выкидышем, подвергали лабораторным исследованиям.

Для всех мертворожденных поросят проводили стандартное изучение макроскопической патологии. У мертворожденных поросят и у мумифицированных плодов брали образцы тканей легких из всех долей легких. Образцы, предназначенные для ПЦР-анализа, хранили при -70°C. В день рождения у каждого поросенка брали по 2 мл преколостральной крови. Получали сыворотку и аликвоты хранили при -70°C. Сыворотку использовали для проведения теста на вирусемию с целью оценки трансплацентарного заражения. Всех поросят в группе 1, выживших до дня 5, умерщвляли в возрасте 5 дней.

Клинические параметры и параметры репродуктивной способности: Ниже приведены (в порядке приоритета) критерии, являющиеся примером критериев, которые можно исследовать: количество живорожденных поросят на помет, количество мертворожденных поросят на помет, количество мумифицированных плодов на помет и количество поросят, выживших до 5- или 28-дневного возраста соответственно. Количество поросят, имевших вирусемию при рождении, определяли путем анализа преколостральной сыворотки. Проводили изучение частоты встречаемости позитивных по данным ПЦР образцов крови и ткани,

взятых у свиноматок и/или поросят, с целью оценки эпидемиологии и протекания инфекции.

5 Полевые образцы: Полевые образцы, которые изучали в данном опыте, получали из различных европейских стран при осуществлении стандартной диагностики PRRSV, и они представляли собой образцы крови, сыворотки и материалы, взятые из различных органов, в основном из легких и лимфатических узлов. Образцы хранили при -20°C в течение максимум 3 дней до приготовления препаратов РНК, а оставшийся материал после этого хранили при -70°C в течение продолжительного периода времени. РНК и ОТ-ПЦР-10 продукты хранили при -20°C.

Культивирование клеток: Клетки линии MA104 (клон CL2621) выращивали в среде MEM (фирма Dulbecco, Германия), дополненной 10% FCS и антибиотиками.

15 Свиные альвеолярные макрофаги (РАМ) собирали с помощью метода, описанного у Wensvoort с соавторами (Wensvoort G. и др., Vet. Quat., 13, 1991, сс. 121-130), и модифицировали следующим образом: в каждую долю легкого вводили путем инфузии 50-100 мл ЗФР и затем осуществляли массаж в течение 3-5 мин. Затем жидкость удаляли из доли и пропускали через газовый фильтр. Указанную процедуру повторяли до тех пор, пока промывная жидкость не20 становилась прозрачной. Объединенную промывную жидкость центрифугировали при 500 g в течение 15 мин при комнатной температуре. Дебрис промывали в ЗФР и аликвоты, содержащие 1×10^7 клеток в 50% RPMI 1640 (фирма Biochrom), 40% FCS и 10% DMSO, замораживали при -196°C. Для дальнейшего применения РАМ культивировали в среде RPMI 1640, дополненной25 10% FCS и антибиотиками.

Получение материала из органов для выделения вируса в клеточной культуре: Образец ткани объемом примерно $0,5 \text{ см}^3$ переносили в пробирку, содержащую один стальной шарик для гомогенизации в 1,8 мл стерильного ЗФР. Пробирки встряхивали в течение 10 мин до гомогенизации взятого из органа30 материала. Клеточный дебрис пеллетировали путем центрифугирования при комнатной температуре в течение 2 мин при 450 g. Супернатант пропускали через стерильный фильтр с размерами пор 0,45 мкм и помещали на хранение при -70°C. Аликвоты объемом по 30 мкл использовали для инокуляции одного

полуконфлюэнтного монослоя клеточной культуры, используя 24-луночные титрационные микропланшеты.

Выделение РНК: РНК экстрагировали из взятого из органа материала с использованием мининабора RNeasy Mini Kit, а из сыворотки, плазмы, супернатанта клеточной культуры и раствора вакцины с использованием мининабора для выделения вирусной РНК QTAamp Viral RNA Mini Kit (оба от фирмы Qiagen) согласно рекомендациям производителя, используя для каждого препарата примерно по 100 мг взятого из органа материала и 140 мкл жидкого материала соответственно. И, в завершение, РНК элюировали в 65 мкл буфера согласно рекомендациям производителя.

Очистка вируса из бляшек: Конфлюэнтные монослои клеток линии Ma104, находящиеся в чашках для клеточных культур размером 10 см, высеянные за 48 ч до осуществления процедуры, инфицировали соответствующим вирусом с использованием десятикратных разведений в диапазоне от 10^{-1} до 10^{-4} . Клетки инкубировали в течение 1 ч с разведениями вируса, которые затем удаляли, и на клетки наслаивали 30 мл среды для Ma104, содержащей 5% метилцеллюлозы (фирма Sigma). Через пять-семь дней бляшки отбирали и переносили на монослои Ma104 в 24-луночные планшеты. Вирус из этих планшетов собирали при достижении примерно 50% ЦПД и подвергали последующему анализу.

Иммунофлуоресцентный анализ: Клетки фиксировали при -20°C в течение 15 мин с использованием охлажденной на льду смеси ацетон:метанол (1:1) и после этого сушили на воздухе. После регидратации в ЗФР клетки инкубировали в течение 1 ч со специфическим в отношении PRRSV моноклональным антителом SDOW17 (фирма Rural Technologies Inc., США), разведенным в соотношении 1:1000 в ЗФР. После 3-кратной отмывки с помощью ЗФР клетки инкубировали с козьим антимышиным конъюгированным с ФИТЦ вторичным антителом (фирма Dianova, Гамбург, Германия) (1:150 в ЗФР) в течение еще одного часа. После конечной 3-кратной отмывки с помощью ЗФР на клетки наслаивали раствор глицерин:ЗФР (1:1) и проводили иммунофлуоресцентный микроскопический анализ.

Диагностическая ОТ-нПЦР: Диагностическую гнездовую ОТ-нПЦР можно осуществлять для проверки образцов на присутствие вируса PRRSV-EU.

Диагностическую ОТ-нПЦР можно осуществлять, например, с использованием набора Titan One Tube Kit (фирма Roche Molecular Biochemicals) следующим образом: [5 мкл препарата общей РНК, 1-кратный буфер для ОТ-ПЦР, 0,4мМ дНТФ, 20 пмолей праймеров PLS и PLR, 5мМ дитиотреитол, 1мМ MgCl₂, 2,5-5 ед. RNAsin (фирма Promega Ltd), 1-2,5 ед. смеси ферментов, доведено до конечного объема 25 мкл с помощью обработанной DEPC дистиллированной воды]. Можно применять стандартные условия циклизации: 45°C в течение 1 ч, 94°C в течение 2 мин и 30 циклов при 94°C в течение 30 с, 58°C в течение 45 с и 68°C в течение 45 с, конечная стадия удлинения при 68°C в течение 5 мин. Гнездовую PCR осуществляли с использованием метки Qiagen Taq (фирма Qiagen AG) следующим образом: [1 мкл продукта ОТ-ПЦР, 1-кратный буфер для ПЦР, 10 мкл Q-раствора, 3,5мМ MgCl₂, 0,3мМ дНТФ, 20 пмолей каждого из праймеров EU-7-n-s и EU-7-n-as, 2,5 ед. Taq-полимеразы, доведено до конечного объема 50 мкл с помощью дистиллированной воды]. Условия циклизации были следующими: 7 циклов при 94°C в течение 1 мин, 58°C в течение 1 мин и 72°C в течение 1 мин, затем 30 циклов при 94°C в течение 1 мин и при 70°C в течение 1,5 мин (без стадии отжига), конечная стадия удлинения при 70°C в течение 5 мин.

Секвенирование нуклеотидных последовательностей: Проводили секвенирование нуклеотидных последовательностей продуктов гнездовой ПЦР, созданных с использованием праймеров, которые содержали метку M13, либо полученных непосредственно после ПЦР, либо ПЦР-продуктов, которые были вырезаны из агарозных гелей и очищены с использованием набора для экстракции из геля JETsorb (фирма Genomed). Секвенирование проводили с использованием автоматического секвенатора LI-COR DNA Analyzer GENE READIR 4200® (фирма LI-COR Inc., Линкольн, шт. Небраска, США). Нуклеотидные и выведенные аминокислотные последовательности можно анализировать с помощью программного обеспечения AlignIR®, версия 1.1 (фирма LI-COR Inc., Линкольн, шт. Небраска, США) и DNASIS.RTM. 2.6 (фирма Hitachi Software Genetic Systems Inc., Сан-Франциско. США).

Пример 4: Определение полноразмерной геномной последовательности PRRSV 94881

В данном примере проиллюстрировано определение полноразмерных геномных нуклеотидных последовательностей ослабленного штамма 94881 и его родительского штамма 94881, пассаж 5. В этих последовательностях не выявлено никаких неизвестных нуклеотидных положений, что свидетельствует о наличии гомогенного вирусного продукта. Сравнение исходного вакцинного вируса 94881 с европейским штаммом референс-вируса Лелистад (LV) позволило выявить гомологию нуклеотидов, составляющую от 85,40 до 95,09 процентов, для 8 различных вирусных генов и идентичность аминокислот, составляющую от 86,39 до 97,27 процентов обоих штаммов вируса. Оказалось возможным идентифицировать две делеции в OPC 1a MSV 94881 по сравнению с LV. При сравнении исходного вакцинного вируса 94881 с его родительским штаммом (пассаж 5) между ними были выявлены 26 нуклеотидных замен, приводящих в общей сложности к 14 аминокислотным заменам.

Для определения полноразмерной геномной последовательности исходного вакцинного вируса 94881 были проведены в общей сложности 1 обратная транскрипция, 17 «внешних» ПЦР (амплификация внешних участков ампликона) и 58 «внутренних» ПЦР (амплификация внутренних участков ампликона), в результате чего получали 40 ПЦР-продуктов, которые использовали для секвенирования. В случае штамма 94881 (пассаж 5), были проведены 1 обратная транскрипция, 17 «внешних» ПЦР и 67 «внутренних» ПЦР, в результате чего получали 40 ПЦР-продуктов, которые также использовали для секвенирования.

Путем сравнительного анализа первичной структуры перекрывающихся последовательностей была получена полноразмерная последовательность, состоящая из 14843 нуклеотидов, для обоих вирусных изолятов, каждая из которых содержала полные открытые рамки считывания (OPC) 1a - 7. Кроме того, в каждой из них оказалось возможным определить 177 нуклеотидов в 5'-нетранслируемой области (5'NTR) и 43 нуклеотида в 3'-нетранслируемой области (3'NTR). По сравнению с европейским изолятом референс-вируса PRRSV Лелистад (LV) (регистрационный номер GenBank M96262) оказалось невозможным определить 44 нуклеотида в 5'NTR и 83 нуклеотида в 3'NTR, поскольку эти области использовались в качестве областей гибридизации с праймерами.

С помощью реакций секвенирования для обоих вирусных штаммов были определены четкие нуклеотидные последовательности без каких-либо «качаний» (областей нестрогого соответствия) или других свидетельств наличия смешанной последовательности. После трансляции в аминокислоты были

5 получены четкие аминокислотные последовательности, не содержащие каких-либо сомнительных аминокислот, которые можно было применять для сравнения последовательностей MSV 94881 с LV и с родительским штаммом 94881 (пассаж 5). Осуществляли выравнивание и сравнение нуклеотидных

10 последовательностей MSV 94881 и вируса Лелистад, в результате чего было установлено, что имеются существенные различия на нуклеотидном и аминокислотном уровнях. Осуществляли также сравнительный анализ первичной структуры последовательностей MSV 94881 и его родительского штамма (пассаж 5).

Сравнение последовательностей с LV позволило выявить для обоих

15 вирусных штаммов гомологию нуклеотидов, составляющую от 85,40 до 95,09 процентов для 8 различных вирусных генов, и идентичность аминокислот, составляющую от 86,39 до 97,27 процентов. При сравнении с LV оказалось возможным выявить две делеции в ORC 1a MSV 94881. Одна делеция 138 нуклеотидов локализована в положениях с 2154 по 2292 LV и приводит к утрате

20 46 аминокислот. Кроме того, в положениях с 2686 по 2688 имеется делеция триплета, что приводит к утрате аминокислоты фенилаланина. Расположение всех областей гомологии нуклеотидов и идентичности аминокислот LV и обоих штаммов 94881 представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1: Расположение сравниваемых областей нуклеотидных и

25 аминокислотных последовательностей исходного вакцинного вируса 94881 с европейским референс-вирусом, т.е. вирусом Лелистад

ОРС	Длина вирусного гена/белка, кол-во нуклеотидов/аминокислот	Количество нуклеотидов, отличных от вируса Лелистад	Генетическая гомология с вирусом Лелистад (в процентах)	Количество аминокислот, отличных от вируса Лелистад	Идентичность аминокислот с вирусом Лелистад (в процентах)
5'NTR	177* / ---	9	94,92	---	---
1a	7050** / 2349	1050	85,40	326	86,39
1b	4392 / 1463	346	92,12	40	97,27
2	750 / 249	67	91,07	23	90,76
3	798 / 265	72	90,98	28	89,43
4	552 / 183	52	90,58	23	87,43
5	606 / 201	58	90,43	23	88,56

ОРС	Длина вирусного гена/белка, кол-во нуклеотидов/аминокислот	Количество нуклеотидов, отличных от вируса Лелистад	Генетическая гомология с вирусом Лелистад (в процентах)	Количество аминокислот, отличных от вируса Лелистад	Идентичность аминокислот с вирусом Лелистад (в процентах)
6	522 / 173	26	95,02	5	97,11
7	387 / 128	19	95,09	9	92,97
3'NTR	44***/ ---	2	95,45	---	---

NTR: нетранслируемая область

* - Сравнивали только 177 нуклеотидов в последовательностях вируса Лелистад и MSV94881. Остальные 44 нуклеотида, расположенные против хода транскрипции, не определяли.

** - Изолят MSV 94881 имеет две делеции в ОРС 1а, одну длиной 138 нуклеотидов и одну длиной 3 нуклеотида соответственно. Для расчетов гомологии и идентичности использовали полные нуклеотидную и аминокислотную последовательности референс-вируса LV, при этом делеции рассматривали как отклонения. Длина соответствующего вирусного гена LV составляет 7191 нуклеотида, а длина соответствующего полипротеина составляет 2396 аминокислот, расчеты генетической гомологии и аминокислотной идентичности были основаны на количестве нуклеотидов 7191 и количестве аминокислот 2396 соответственно.

*** - Для вируса Лелистад и MSV 94881 сравнивали только 44 нуклеотида. Остальные 83 нуклеотида, локализованные против хода транскрипции, не были определены

В результате сравнения полноразмерных последовательностей исходного вакцинного вируса 94881 и родительского штамма 94881 (пассаж 5) у них было выявлено в общей сложности 26 нуклеотидных замен. Нуклеотидные замены распределялись следующим образом: 15 в ОРС 1а, 4 в ОРС 1б, 2 в ОРС 2, ни одной в ОРС 3, 1 в ОРС 4, 3 в ОРС 5, 1 в ОРС 6 и ни одной в ОРС 7. Указанные нуклеотидные замены приводили в общей сложности к 14 аминокислотным заменам, которые распределялись следующим образом: 8 в полипротеине 1а, 1 в полипротеине 1б, 1 в гликопротеине 2, ни одной в гликопротеине 3, 1 в гликопротеине 4, 2 в гликопротеине 5 и 1 в матричном белке. В обоих штаммах имелись одни и те же делеции в ОРС 1а по сравнению с вирусом Лелистад. Расположение всех нуклеотидных замен и обусловленных ими аминокислотных

замен, включая положения в вирусных генах и соответствующих белках, подробно представлены в таблице 4.2.

Пример 5 – Культуры депонированного вируса и MSV

5 Как указано выше, родительский штамм PARENT (малое количество пассажей) 94881 депонирован в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационным номером ECACC 11012501, исходный
10 вакцинный вирус 94881 (MSV) депонирован в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационным номером ECACC 11012502. В данном примере описаны условия для роста и культивирования родительского
15 вируса и MSV.

Родительский штамм 94881: Он представляет собой вирус, имеющий генотип PRRSV типа 1, т.е. он является PRRSV европейского генотипа. Хозяином для вируса является свинья. Родительский вирус, депонированный под регистрационным номером 11012501, был депонирован с титром 5,81 Log₁₀
20 TCID₅₀/мл. Клетки-хозяева для размножения вируса представляют собой клетки линии MA 104. Эти клетки культивировали в Минимальной поддерживающей среде (MEM), дополненной 3,7 г/л бикарбоната натрия, которая содержала 6% обработанной излучением фетальной бычьей сыворотки, при 37±1°C. Клетки
25 высевали в Т-колбы (75 см²) с плотностью посева от 2 × 10⁴ до 2 × 10⁵ клеток/см² и культивировали в течение 3-7 дней до достижения 100%-ной конфлюэнтности перед осуществлением пересева. Для выращивания вируса вирус добавляли в Т-колбы к клеткам с величиной MOI, составляющей 0,001-0,01. Инфицированные клетки достигали уровня конфлюэнтности, составляющего примерно 80-100%, как правило, через 1-3 дня после посева
30 клеток. После осуществления заражения инфицированные клетки культивировали при 37±1°C в течение 3-10 дней и затем собирали. Сбор осуществляли, когда цитопатическое действие (ЦПД) на монослойные клетки составляло примерно 80-100%, что имело место через 3-10 дней после заражения. Собирали супернатант инфицированных тканевых культур MA104
(использованная среда + PRRSV из культуры при ЦПД, составляющем 80-100%), который содержал размножившийся вирус. Этот супернатант можно хранить при -70°C/-80°C в течение нескольких месяцев до использования. Для вируса

оценивали величину TCID₅₀ согласно методу расчета, разработанному Spearman и Kaerber, определяя log₁₀ TCID₅₀/мл образца.

Исходный вакцинный вирус (MSV) 94881 для вакцины (после большого количества пассажей): Он представляет собой вирус, имеющий генотип PRRSV

5 типа 1, т.е. он является PRRSV европейского генотипа. Хозяином для вируса является свинья. MSV, депонированный под регистрационным номером 11012502, был депонирован с титром 6,43 Log₁₀ TCID₅₀/мл. Клетки-хозяева для размножения MSV представляют собой клетки линии MA 104. Эти клетки культивировали в Минимальной поддерживающей среде (MEM), дополненной
10 1,4 г/л бикарбоната натрия, которая содержала 10% обработанной излучением фетальной бычьей сыворотки, при 36±2°C. Клетки высевали в Т-колбы (75-150 см²) или в роллер-флаконы площадью 850 см² с плотностью посева от 1 × 10⁴ до 1 × 10⁵ клеток/см² и культивировали в течение 3-7 дней до достижения 100%-ной конфлюэнтности перед осуществлением пересева. Для выращивания вируса
15 вирус добавляли в Т-колбы или роллер-флаконы к клеткам с величиной MOI, составляющей 0,001-0,01. Инфицированные клетки достигали конфлюэнтности примерно 80-100%, как правило, через 1-3 дня после посева клеток. После заражения инфицированные клетки культивировали при 36±2°C в течение 3-14 дней и затем собирали вирус. Сбор осуществляли, когда цитопатическое
20 действие (ЦПД) на монослойные клетки составляло примерно 80-100%, что имело место через 3-10 дней после заражения. Собирали супернатант инфицированных тканевых культур MA104 (использованная среда + PRRSV из культуры при ЦПД, составляющем 80-100%), который содержал размножившийся вирус. Этот супернатант можно хранить при 2-8°C в течение 5-
25 10 дней, при -70°C в течение нескольких месяцев до использования. Для MSV оценивали величину TCID₅₀ согласно методу расчета, разработанному Reed и Muench, определяя log₁₀ TCID₅₀/мл образца.

Таблица 4.2: Расположение сравниваемых нуклеотидных и аминокислотных последовательностей исходного вакцинного вируса 94881 и родительского штамма 94881

ОРС	Количество отличающихся нуклеотидов	Положение в вирусном гене	Замена (нуклеотидов) в MSV по сравнению с родительским штаммом	Синонимичная /несинонимичная	Количество отличающихся аминокислот	Положение в вирусном белке	Замена (аминокислот) в MSV по сравнению с родительским штаммом
1a	15	309	С на Т	синонимичная	8	---	---
		753	Г на Т	несинонимичная		251	Е на D
		1474	Г на А	несинонимичная		492	V на I
		1789	Г на А	несинонимичная		597	V на I
		2094	С на Т	синонимичная		---	---
		2987	Т на С	несинонимичная		996	L на S
		3034	А на G	несинонимичная		1012	T на A
		3065	А на G	несинонимичная		1022	E на G
		3736	А на G	несинонимичная		1246	T на A
		3966	С на Т	синонимичная		---	---
		4101	Т на С	синонимичная		---	---
		5803	С на Т	несинонимичная		1935	L на F
		6354	Т на G	синонимичная		---	---
		6519	С на Т	синонимичная		---	---
		6588	Т на С	синонимичная		---	---
1b	4	591	Т на С	синонимичная	1	---	---
		1833	С на Т	синонимичная		---	---
		1932	С на Т	синонимичная		---	---
		3682	Г на А	несинонимичная		1228	V на I

ОРС	Количество отличающихся нуклеотидов	Положение в вирусном гене	Замена (нуклеотидов) в MSV по сравнению с родительским штаммом	Синонимичная /несинонимичная	Количество отличающихся аминокислот	Положение в вирусном белке	Замена (аминокислот) в MSV по сравнению с родительским штаммом
2	2	13	С на Т	несинонимичная	1	5	Н на У
		195	С на Т	синонимичная		---	---
3	0	---	---	---	0	---	---
4	1	529	Т на С	несинонимичная	1	177	Ф на Л
5	3	109	А на G	несинонимичная	2	37	N на D
		364	С на Т	несинонимичная		122	L на F
		570	С на Т	синонимичная		---	---
6	1	214	С на Т	несинонимичная	1	72	L на F
7	0	---	---	---	0	---	---

Пример 6: Определение MID MLV PRRS 94881 для подсвинок

Краткое изложение

Задачей данного исследования с использованием вакцинации/контрольного заражения была оценка минимальной иммунизирующей дозы (MID) вакцины против репродуктивно-респираторного синдрома свиней на основе выведенного из европейского вируса изолята 94881, представляющего собой модифицированный живой вирус, код 19T1.U_ (MLV PRRS 94881) для подсвинок. Подсвинкам с PRRS-серонегативным статусом примерно за 28 дней до спаривания (день 0; D0) вводили вакцину с двумя различными уровнями титров, контрольное заражение подсвинок осуществляли с использованием гетерологичного европейского изолята PRRSV примерно на 90-й день периода беременности (D118) и у подсвинок оценивали общее количество живорожденных поросят или процент живорожденных поросят и поросят-отъемышей 20-дневного возраста для определения MID. В момент контрольного заражения в день 118 (D118) контрольная группа, подвергавшаяся контрольному заражению, состояла из 8 беременных подсвинок (группа 1, плацебо), группа, обработанная вакциной с низким титром состояла из 8 беременных подсвинок (группа 2, $1 \times 10^{2,43}$ TCID₅₀/дозу), группа, обработанная вакциной с высоким титром состояла из 8 беременных подсвинок (группа 3, $1 \times 10^{3,90}$ TCID₅₀/дозу), и группа отрицательного контроля состояла из 5 беременных подсвинок (группа 4, плацебо, не подвергавшаяся контрольному заражению).

Как в группе, обработанной вакциной с низким титром, так и в группе, обработанной вакциной с высоким титром, в обеих был обнаружен более высокий процент живых поросят на помёт ($P \leq 0,0455$) при опоросе и более высокий процент и количество живых поросят на помёт ($P \leq 0,0203$) при отъеме по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению.

Касательно вспомогательных параметров эффективности в группе, обработанной высокой дозой, были обнаружены более высокие процент и количество живых поросят на одну подсвинку в момент опороса ($P \leq 0,0211$), меньшие процент и количество слабых и мумифицированных плодов ($P \leq 0,0090$), более низкий процент позитивных по данным qПЦР подсвинок и меньшая вирусная нагрузка у подсвинок после контрольного заражения в дни D125, DOF 0 и DOF+13 ($P \leq 0,0155$), более низкий процент позитивных по данным qПЦР

поросят на одну подсвинку и меньшая вирусная нагрузка у поросят в день DOF 0 ($P \leq 0,0030$), более низкий процент поросят с клиническими признаками заболевания на подсвинку ($P < 0,0001$) и больший вес тела поросят в день DOF+20 и более высокая величина ADWG ($P < 0,0013$) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению.

В группе, обработанной низкой дозой, были обнаружены более высокий процент здоровых поросят на подсвинку в момент опороса ($P = 0,0138$), более низкие процент и количество мумифицированных плодов ($P \leq 0,0190$), более низкий процент позитивных по данным qПЦР подсвинок и меньшая вирусная нагрузка у подсвинок после контрольного заражения в дни D125, D132, DOF 0 и DOF+13 ($P \leq 0,0290$), более низкий процент позитивных по данным qПЦР поросят на одну подсвинку в день DOF 0 ($P = 0,0381$), более низкий процент поросят с клиническими признаками заболевания на одну подсвинку ($P < 0,0001$) и больший вес тела в день DOF+20 и большая величина ADWG ($P < 0,0028$) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что задача исследования была выполнена и на основе данных, полученных в этом исследовании, установлена величина MID MLV PRRS 94881 для подсвинок, составляющая $1 \times 10^{2,43}$ TCID₅₀/2 мл. Кроме того, в данном исследовании было установлено, что продолжительность действия иммунитета (DOI) у подсвинок составляет примерно 4 месяца.

Задача(и)/цель исследования

Задача данного исследования с использованием вакцинации/контрольного заражения была оценка минимальной иммунизирующей дозы (MID) вакцины против репродуктивно-респираторного синдрома свиней на основе выведенного из европейского вируса изолята 94881, представляющего собой модифицированный живой вирус, код 19T1.U_ (PRRS 94881 MLV), на основе результатов ее введения при двух различных уровнях титров (группа 2, низкий титр; группа 3, высокий титр) имеющим серонегативный PRRS-статус подсвинкам, до спаривания, позволяющей обеспечивать более высокий процент живорожденных поросят и живых поросят-отъемышей к моменту достижения ими возраста 21 день после контрольного заражения подсвинок гетерологичным европейским изолятом вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней

(PRRSv) примерно в день 90 периода беременности. Основным критерием, свидетельствующим о решении этой задачи, должна была явиться демонстрация того, что в одной или обеих группах, обработанных вакциной, имел место более высокий процент или количество живорожденных поросят и поросят-отъемышей к моменту достижения ими возраста 21 день (DOF +20) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (группа 1).

Другие параметры, которые анализировали при сравнении групп, обработанных вакциной, и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, включали результаты клинической оценки подсвинок после вакцинации, результаты серологического анализа подсвинок на PRRS, вирусемии у подсвинок, результаты клинических обследований подсвинок, вирусемии у поросят, общее количество поросят на помёт, количество живых поросят на помёт, количество ослабленных живых поросят на помёт, количество мумифицированных плодов на помёт, количество задавленных/погибших поросят на помёт, количество поросят с клиническими показателями и средний суточный прирост массы (ADWG). Эти параметры анализировали в качестве вспомогательных параметров, и они не служили в качестве основных параметров, позволяющих делать вывод о выполнении задачи исследования.

График проведения опыта

Таблица 6.1 График проведения опыта на подсвинках

День(дни) опыта	Даты	Основные события опыта
-2 или -1	с 20 июля 2010 г. по 21 июля 2010 г.	обследование состояния здоровья
с -1 по 21	с 21 июля 2010 г. по 12 августа 2010 г.	группы 1-4: ежедневные клинические оценки
0	22 июля 2010 г.	группы 1-4: взятие образцов крови; вакцинирование групп 1 и 4 контрольным продуктом (CP); вакцинирование группы 2 исследуемым ветеринарным продуктом (IVP) № 1 (группа обработки вакциной с низким титром); и вакцинирование группы 3 IVP № 2 (группа обработки вакциной с высоким титром)
с 8 по 21	с 30 2010 г. июля по 12 августа 2010 г.	группы 1-4: обработка подсвинок один раз в день Matrix™ для синхронизации циклов течки
7, 14, 21, 56 и 84	29 июля 2010 г., 05 августа 2010 г., 12 августа 2010 г., 16 сентября 2010 г., 14 октября 2010 г.	группы 1-4: взятие образцов крови
с 22 по 113	с 13 августа 2010 г. по 12 ноября 2010 г.	группы 1-4: клинические оценки по меньшей мере три раза в неделю

День(дни) опыта	Даты	Основные события опыта
с 26 по 32	с 17 августа 2010 г. по 23 августа 2010 г.	группы 1-4: обследование для выявления повышенной температуры и оплодотворение подсвинков путем искусственного осеменения (AI)
84	14 октября 2010 г.	группы 1-4: проверка беременности путем ультразвукового обследования
с 116 дня по 20-й день после опороса	с 15 ноября 2010 г. по 05 января 2011 г.	группы 1-4: клинические обследования, регистрация выкидышей, мертворожденных, мумифицированных, живых поросят, поросят, имеющих слабое здоровье при рождении
118 (примерно 90-й день беременности)	17 ноября 2010 г.	группы 1-4: взятие образцов крови группы 1-3: контрольное заражение изолятом PRRSV 190136
125, 132, опорос/выкидыш (DOF*), DOF +7, DOF +13	24 ноября 2010 г., 01 декабря 2010 г., с 03 декабря 2010 г. по 16 декабря 2010 г., с 10 декабря 2010 г. по 23 декабря 2010 г., с 16 декабря 2010 г. по 29 декабря 2010 г.	группы 1-4: взятие образцов крови
DOF+20	с 23 декабря 2010 г. по 05 января 2011 г.	группы 1-4: взятие образцов крови у оставшихся в живых подсвинок; умерщвление оставшихся в живых подсвинок; ликвидация останков
DOF+20 или позже	с 25 декабря 2010 г. по 05 января 2011 г.	группы 1-4: умерщвление оставшихся в живых подсвинок; ликвидация останков

*DOF = день опороса

Таблица 6.2 График проведения эксперимента на поросятах

День(дни) опыта	Даты	Основные события опыта
DOF	с 03 декабря 2010 г. по 16 декабря 2010 г.	Для всех погибших поросят: взвешивание; аутопсия; взятие образцов крови/общей воды организма, если это возможно; взятие образцов из легких Для всех живых поросят: взвешивание; взятие образцов крови (преколотральной или перинатальной (в течение 12 ч после рождения))
DOF +1 DOF +20	с 04 декабря 2010 г. по 05 января 2011 г.	Для всех живых поросят: клинические обследования Для погибших поросят: взвешивание; аутопсия; взятие образцов крови/общей воды организма, если это возможно; взятие образцов из легких
DOF +7	с 10 декабря 2010 г. по 23 декабря 2010 г.	Для всех живых поросят: взятие образцов крови
DOF +13	с 16 декабря 2010 г. по 29 декабря 2010 г.	Для всех живых поросят: взятие образцов крови
DOF +20	с 23 декабря 2010 г. по 05 января 2011 г.	Для всех живых поросят: взвешивание; взятие образцов крови;
DOF+20 или позже	с 25 декабря 2010 г. по 05 января 2011 г.	Группы поросят 1-3: умерщвление оставшихся в живых поросят, ликвидация останков; Группа поросят 4: передача для другого проекта BIVI

План опыта

Таблица 6.3 План опыта

Группа	Количество подсвинок в день D0	Обработка в день D0 (примерно за 28 дней до оплодотворения)	Количество подсвинок в день D118	Контрольное заражение в день D118 с использованием 6,0 мл (2 мл/ноздрю; 2 мл IM) $1 \times 10^{6,30}$ TCID ₅₀ PRRSV 190136
1 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению)	28	2,0 мл IM контрольного продукта (продукт-плацебо, не содержащий MLV PRRS 94881)	16	да
2 (группа обработки вакциной с низким титром)	28	2,0 мл IM IVP № 1 ($1 \times 10^{2,43}$ TCID ₅₀ MLV PRRS 94881)	16	Да
3 (группа обработки вакциной с высоким титром)	28	2,0 мл IM IVP № 2 ($1 \times 10^{3,90}$ TCID ₅₀ MLV PRRS 94881)	16	да
4 (группа отрицательного контроля)	10	2,0 мл IM контрольного продукта	5	нет

5 Критерии для проведения слепого исследования

Исследователь и уполномоченные лица не имели информации о распределенных по группам 1-4 подсвинках. Для гарантии того, что исследование является слепым, Исследователь и уполномоченные лица не участвовали в сборе данных о введении IVP и CP соответствующим подсвинкам в день D0. Лабораторный персонал при выполнении поставленных перед ним задач не имел информации о том, каким продуктом производится обработка каждой подсвинки.

Материалы

Исследуемые ветеринарные продукты (IVP) и контрольный продукт (CP)

Таблица 6.4 Исследуемые ветеринарные продукты (IVP)

Непатентованное название:	Модифицированный живой вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней
Изолят:	Изолят 94881
Препарат:	Протокол для партии препарата (MBP) MLV-вакцины PRRS 94881, лот 390-005 (лиофилизат) от фирмы-производителя представлен в Приложении 1. MBP для стерильного разбавителя, дополненного карбополом, лот 808-002 (разбавитель) представлен в разделе 15.1, Приложение 1. В день D0 непосредственно перед осуществлением вакцинации, на фирме BIVI-Ames (Boehringer Ingelheim Vetmedica, Эймс) MLV-вакцину PRRS 94881, лот 390-005, восстанавливали/разводили с помощью стерильного разбавителя, дополненного карбополом, лот 808-002, приготавливая два IVP. IVP № 1 приготавливали таким образом, чтобы обеспечить заданный уровень титра примерно $1 \times 10^{3,0}$ TCID ₅₀ /2 мл, а IVP № 2 приготавливали таким образом, чтобы обеспечить заданный уровень титра примерно $1 \times 10^{4,5}$ TCID ₅₀ /2 мл. Для вакцинации и тестирования использовали одинаковые объемы каждого из IVP.
Лоты/серийные номера IVP:	IVP № 1: N270-142 IVP № 2: N270-143
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. 2621 North Belt Highway Сент-Джозеф, шт. Миссури, 64506
Срок годности:	Для каждого IVP был установлен (только для целей исследования) срок годности до 22 июля 2010 г.
Требования к условиям хранения:	Регидратированный/разведенный IVP хранили при 2-8°C или на льду
Тестирование:	MLV PRRS 94881, серийный номер 390-005 и стерильный разбавитель, дополненный карбополом, лот 808-002, тестировали в подразделении клинического контроля фирмы Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. (BIVI-QC). Начало и завершение процедуры вакцинации осуществляли в контакте с BIVI-Ames. В BIVI-Ames осуществляли тестирование аликвот каждого IVP до и после вакцинации в отношении титра вируса согласно процедуре титрования для PRRSV (раздел 15.1).
Результаты тестирования:	Результаты тестирования MLV PRRS 94881, серийный номер 390-005 и стерильного разбавителя, дополненного карбополом, лот 808-002, оказались удовлетворительными: средний титр вируса IVP № 1 составлял $1 \times 10^{2,43}$ TCID ₅₀ /2 мл, средний титр вируса IVP № 2 составлял $1 \times 10^{3,0}$ TCID ₅₀ /2 мл.
Передача IVP:	Два флакона, содержащих по 35 мл каждого из IVP, передавали в место проведения исследования в день D0 перед осуществлением вакцинации.
Хранение IVP:	Предназначенный для хранения образец каждого из IVP в настоящее время хранится при $-70 \pm 10^\circ\text{C}$ в BIVI-Ames до подписания конечного отчета.

Таблица 6.6 Контрольный продукт (СР)

Непатентованное название:	Плацебо
Препарат:	Произведенный производственным подразделением BIVI (BIVI-Production) лиофилизированный продукт, представляющий собой плацебо, содержащий инертный продукт, который присутствует в вакцине, не содержащей MLV PRRS 94881 (лот N240-191-062409). В день D0 на фирме BIVI-Ames восстанавливали продукт из лота N240-191-062409 с помощью стерильного разбавителя, дополненного карбополом, лот 808-002 с получением СР, лот № 270-141.
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. 2621 North Belt Highway Сент-Джозеф, шт. Миссури, 64506, США
Номер лота:	N270-141
Срок годности:	Для СР был установлен (только для целей исследования) срок годности до 22 июля 2010 г.
Условия хранения:	Ллиофилизированная вакцина: при 2-8°C Регидратированный СР: при 2-8°C или на льду
Тестирование:	СР тестировали на фирме BIVI-QC в отношении соблюдения стерильности, удовлетворяющей требованиям ЕР (Европейская фармакопея) согласно специальному протоколу № 96
Результаты тестирования:	Было установлено, что СР являлся стерильным
Передача СР:	Два флакона, содержащие каждый по 50 мл СР, передавали в место проведения исследования в день D0 перед осуществлением вакцинации.
Хранение СР:	СР приготавливали только для целей данного исследования и не сохраняли.

Материал, применявшийся для контрольного заражения.

Таблица 6.7 Материал, применявшийся для контрольного заражения

Название/номер изолята	Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней
Место и дата выделения, включая клинические симптомы	Изолят 190136, пассаж 2. Изолят № 190136 был получен из ткани легкого новорожденного поросенка на ферме, где были выявлены типичные касающиеся репродуктивной способности признаки PRRS (выкидыши у под свинок и слабость новорожденных поросят) во время вспышки заболевания, имевшей место в Нижней Саксонии, Германия, в апреле 2004 г. Штатные ветеринарные врачи передали образцы в лабораторию bioScreen (образец был получен 21 апреля 2004 г.). Изолят № 190136 может размножаться непосредственно на клетках линии AK-MA104.
Препарат:	В день D118 вирус для контрольного заражения подвергали оттаиванию и разводили с помощью среды MEM (минимальная поддерживающая среда) до достижения заданного титра, составлявшего примерно 1×10^6 TCID ₅₀ /3 мл. Приготавливали достаточный объем материала для контрольного заражения. Из материала для контрольного заражения брали две аликвоты.
Номер лота:	N289-034
Производитель:	Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. - США
Условия хранения	Нерасфасованный материал для контрольного заражения хранили при -70 ± 10°C. После приготовления разведенный материал для контрольного заражения хранили на льду до его введения.

Название/номер изолята	Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней
Тестирование:	Начало и завершение процедуры вакцинации осуществляли в контакте с BIVI-Ames. Персонал лаборатории BIVI-Ames тестировал аликвоты до и после контрольного заражения в отношении титра вируса согласно процедуре титрования PRRSV.
Результаты тестирования:	Средний титр материала для контрольного заражения составлял $1 \times 10^{6,30}$ TCID ₅₀ на дозу объемом 6 мл.
Передача материала для контрольного заражения:	Три флакона, содержащие каждый по 101 мл материала для контрольного заражения, передавали в место проведения исследования в день D118 непосредственно перед осуществлением введения.
Путь введения	По 2,0 мл/ноздрю и по 2,0 мл IM в левую сторону шеи (введение осуществляли всем подсвинкам в группах 1, 2 и 3 в день D118).
Хранение материала для контрольного заражения:	Материал для контрольного заражения приготавливали только для проведения настоящего исследования и не сохраняли.

Дополнительные обработки

Каждая подсвинка получала вместе с кормом Matrix™ (6,8 мл; альтерногест; фирма Intervet/Schering Plough Animal Health) в период со дня D8 по день D21 для синхронизации циклов течки.

При родах вводили окситоцин (фирма VetTek) для облегчения опороса подсвинок, но не для инициации опороса. При опоросе всем живым поросятам вводили путем инъекции в правое бедро по 1,0 мл железа (фирма Phoenix или фирма Durvet), IM, для предупреждения обусловленной дефицитом железа анемии после рождения. Кроме того, всем живым поросятам вводили гентамицин (фирма SparHawk Laboratories, Inc.) в качестве средства для предупреждения поноса после рождения. Все обработки записывали в регистрационной форме для биологической и фармацевтической обработки.

Обработки

Подтверждение вводимых доз

Каждый IVP вводили в виде дозы объемом 2,0 мл отобранным для этой цели подсвинкам для оценки MID MLV PRRS 94881. CP вводили в виде дозы объемом 2,0 мл подсвинкам из групп 1 и 4.

Схема введения доз

В день D0 специалист, не участвующий в сборе экспериментальных данных, вводил каждой подсвинке из соответствующей группы IVP или CP в правую область шеи IM с использованием стерильного 3,0 мл шприца с

разъемом типа Луер-Лок и стерильной иглы 18g × 1 дюйм (2,54 см). Схема введения доз представлена ниже в таблице 6.8.

Таблица 6.8 Схема введения доз

Группа	Количество	Обработка	Доза/путь введения	День опыта
1	28	СР	2,0 мл IM	D0
2	28	IVP № 1 (доза с низким титром)	2,0 мл IM	D0
3	28	IVP № 2 (доза с высоким титром)	2,0 мл IM	D0
4	10	СР	2,0 мл IM	D0

5 Методы и меры предосторожности для персонала, принимавшего участие в исследовании

Персонал, осуществлявший введение IVP, СР и материала для контрольного заражения, строго придерживался мер предосторожности и был одет в защитные комбинезоны, как предписано для конкретного места проведения исследования.

Информация о животных

Подробные сведения о подопытных животных

Таблица 6.9 Информация о животных

Источник:	Фермы Wilson Prairie View N5627 Highway DD Берлингтон, WI 53105	
Количество подсвинок:	94	
Дата поступления:	Подсвинки поступили в исследовательский центр фирмы Veterinary Resources, Inc. двумя партиями, а именно, 15 июля 2010 г. (D-7) и 20 июля 2011 г. (D-2).	
Идентификация:	У каждого животного имелась ушная бирка с указанием индивидуального номера	
Вид:	Свиньи	
Порода:	Товарная порода	
Пол:	Самки	
Возрастной диапазон:	Возраст примерно 8 месяцев в день D0	
Собственник подопытных животных:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.	
Физиологический статус:	Все подсвинки имели в день D0 PRRS-серонегативный статус по данным ELISA. Исследователь производил в день D-2 или день D-1 обследование подсвинок при их отборе для участия в исследовании и подтверждал, что они имели хорошее состояние здоровья и упитанность.	
Результаты оценки состояния беременности:	Подсвинок проверяли на наличие беременности в день D84.	
Распределение подсвинок на группы в день D0	Группа 1 (n=28): 1, 3, 5, 6, 8, 11, 15, 18, 19, 34, 35, 39, 40, 52, 54, 68, 79, 82, 88, 90, 95, 96, 98, 101, 102, 107, 109 и 110	Группа 2 (n=28): 12, 26, 31, 32, 41, 47, 49, 56, 58, 59, 60, 64, 67, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 85, 89, 93, 94, 100, 103 и 104

	Группа 3 (n=28): 2, 7, 14, 22, 23, 25, 27, 28, 30, 33, 36, 42, 46, 48, 51, 53, 57, 61, 62, 65, 66, 80, 84, 86, 91, 92, 105 и 106	Группа 4 (n=10): 4, 10, 13, 16, 17, 20, 21, 24, 29 и 108
Номера подсвинок, оставшихся в группах в день опыта D118	Группа 1 (n=16): 1, 6, 11, 18, 19, 40, 54, 68, 79, 82, 88, 95, 96, 98, 102 и 107	Группа 2 (n=16): 12, 26, 31, 32, 41, 47, 49, 58, 64, 67, 72, 85, 89, 93, 100 и 104
	Группа 3 (n=16): 7, 14, 23, 27, 33, 36, 46, 48, 57, 61, 62, 65, 66, 84, 92 и 106	Группа 4 (n=5): 4, 13, 16, 17 и 108

Критерии включения/исключения

Все подсинки, участвовавшие в настоящем исследовании имели негативный по данным ELISA PRRS-статус, обследование показало, что они были неосеменными и здоровыми на момент проведения вакцинации.

Исключение подсвинок после включения в опыт

У пяти (5) подсвинок в группе 1 (№№ 5, 15, 34, 35 и 52), двух (2) подсвинок в группе 2 (№ 77 и № 94), трех (3) подсвинок в группе 3 (№№ 2, 25 и 30) и у одной (1) подсинки в группе 4 (№ 20) не наступила течка и они не были впоследствии осеменены. Эти подсинки были исключены из опыта в день D47.

Две (2) подсинки в группе 1 (№ 109 и № 110), девять (9) подсвинок в группе 2 (№№ 56, 59, 60, 69, 73, 75, 76, 78 и 103), четыре (4) подсинки в группе 3 (№№ 22, 28, 51 и 53) и одна (1) подсинка в группе 4 (№ 21) были исключены из опыта в день D89 вследствие наличия хромоты, отсутствия беременности или позднего осеменения.

Согласно протоколу исследования в том случае, если в группах 1-3 перед осуществлением контрольного заражения оставалось > 16 беременных подсвинок на группу, то лишних подсвинок требовалось случайным образом исключить из опыта; в результате чего в группах 1-3 оставалось по 16 беременных подсвинок на группу. Пять (5) подсвинок из группы 1 (№№ 3, 8, 39, 90 и 101), одна (1) подсинка из группы 2 (№ 70) и пять (5) подсвинок из группы 3 (№№ 42, 80, 86, 91 и 105) были удалены в день D104 случайным образом специалистом-статистиком или путем отбора лицом, не участвующим в исследовании, в результате чего количество подсвинок в каждой из групп 1-3 стало равным 16.

Вследствие пространственных ограничений Исследователь потребовал уменьшить размер группы 4 с восьми (8) до пяти (5) животных. Специалист-

статистик случайным образом отобрал трех (3) подсвинок (№№ 10, 24 и 29) для исключения из опыта, и их исключили в день D109.

Уход за животными и их содержание

Содержание животных

- 5 Подсвинки, обработанные IVP с низким титром, содержались в помещениях 1 и 2, а подсвинки, обработанные IVP с высоким титром, содержались в помещениях 3 и 4 в здании СВ фирмы VRI-Кембридж в период со дня D-1 до завершения исследования. Подсвинки, включенные в контрольную группу, подвергнутую контрольному заражению, и группу отрицательного контроля, 10 содержались в одном помещении VRI-Risdal в период со дня D-1 до дня D85. В день D85 подсвинок, оставшихся в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе отрицательного контроля, перевозили в VRI-Кембридж. Шестнадцать (16) подсвинок из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, содержали в здании СВ, помещения 5-8, 15 а восемь (8) подсвинок из группы отрицательного контроля содержали в здании СА, помещение 12, в течение оставшегося периода исследования. Начиная со дня D85, каждое помещение было оборудовано одинаковым образом, в каждом из них находилось два ряда станков для супоросных маток по четыре станка в ряду. В каждом станке содержали одну подсвинку и ее потомство. Каждый 20 станок имел размеры примерно 5 футов × 7 футов, он был приподнят над полом, имел боковые панели из металлических прутьев и на полу настил из пластиковой сетки. Между соседними станками не имелось возможности для контакта типа нос-к носу. Пол в каждом станке мыли по меньшей мере один раз в день для удаления экскрементов и отбросов. Каждое помещение имело отдельный 25 подогрев и вентиляцию, что предупреждало перекрестное загрязнение воздуха между помещениями. Каждое помещение чистили и дезинфицировали перед его использованием для настоящего исследования. Персонал, обслуживающий животных мылся под душем и переодевался в чистую одежду перед входом в каждое помещение.
- 30 При проведении настоящего исследования было необходимо изолировать группу обработки, поскольку в научном сообществе хорошо известно, что PRRSV легко распространяется от свиньи к свинье посредством различных механизмов, включая перенос в аэрозольной форме. Это относится и к

авирулентным живым вакцинам против PRRS, поскольку указанные биологические продукты включают ослабленные вирусные частицы, которые имитируют характеристики вирулентного вируса PRRS дикого типа, не обладая способностью вызывать заболевание. Применяли соответствующие методы для

5 гарантии поддержания биобезопасности и для того, чтобы вакцинированные животные не могли случайным образом заразиться PRRSV от невакцинированных животных из группы отрицательного контроля.

В каждом помещении в исследовательском центре имелись вентиляторы и нагреватели для того, чтобы обеспечивать необходимую циркуляцию воздуха и

10 подогрев. Каждое помещение имело отдельную, но идентичную систему вентиляции, так что не происходило обмена воздухом между помещениями. Твердый корм хранили в мешках в условиях, обеспечивающих отсутствие паразитов. Животные имели свободный доступ к воде, которая поступала из скважины, расположенной на территории фирмы. Подсвинок кормили

15 поступающим в продажу не содержащим лекарственных препаратов кормом, предназначенным для периода беременности и лактации (фирма Heart of Iowa Cooperative, Роланд, шт. Айова), соответствующим их размеру, возрасту и состоянию.

По мнению Исследователя перед началом исследования подсинки имели

20 хорошее состояние здоровья и упитанность. В период исследования у двух подсвинок была обнаружена слабо выраженная хромота, а у одной подсинки было выявлено опухание в левой области шеи. По мнению Исследователя все эти проявления представляли собой неспецифические состояния, которые обычно встречаются в группах подсвинок при стойловом содержании. По

25 решению Исследователя при проведении настоящего исследования ни для одного из животных не требовалось проводить сопутствующие обработки.

Всех подсвинок из групп 1-3 и рожденных ими поросят после умерщвления ликвидировали посредством промышленной кремации. Подсвинок из группы 4 после умерщвления утилизировали, передавая их для переработки непищевого

30 животного сырья. Поросят из группы 4 не умерщвляли и не утилизировали, но передавали для участия в другом проекте BIVI. Никакие пищевые продукты от животных, участвовавших в настоящем исследовании, не попадали в цепь питания человека.

Оценка эффективности

Для оценки MID MLV PRRS 94881 осуществляли в день D118 контрольное заражение животных в группе, обработанной вакциной с низким титром (группа 2), и в группе, обработанной вакциной с высоким титром (группа 3), проводили
5 оценку репродуктивной способности и количества поросят-отъемышей после контрольного заражения. Основным критерием выполнения поставленной задачи должно было явиться то, что в одной или обеих группах, обработанных вакциной, имел место статистически значимо более высокий процент или
10 количество живорожденных поросят и поросят-отъемышей к 20-дневному возрасту (DOF +20) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (группа 1).

Другие параметры, которые анализировали для подтверждения эффективности при сравнении обработанных вакциной групп и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, включали результаты
15 клинической оценки подсвинок после вакцинации, результаты серологического анализа подсвинок на PRRS, вирусемия у подсвинок, результаты клинических обследований подсвинок после контрольного заражения, вирусемия у поросят на момент опороса, общее количество поросят на помёт, количество живых поросят на помёт, количество ослабленных живых поросят на помёт, количество
20 мумифицированных плодов на помёт, количество мертворожденных поросят на помёт, количество задавленных/погибших поросят на помёт, результаты клинических обследований поросят и ADWG у поросят.

Критерии валидности теста

Группу отрицательного контроля (группа 4) не включали ни в один из
25 анализов. Группу отрицательного контроля включали в исследование для демонстрации того, что исходные подсвинки имели PRRS-негативный статус в тот момент времени, когда осуществляли контрольное заражение животных в других трех группах. Кроме того, животные в группе отрицательного контроля должны были сохранять PRRS-негативный статус вплоть до завершения
30 исследования для исключения возможности внесения полевого PRRSV или случайного перекрестного заражения от животных из контрольных групп, подвергнутых контрольному заражению.

Требовалось, чтобы образцы сыворотки, взятые до поставки животных и в день D0, были негативными в отношении антител к вирусу PRRS. Для того, чтобы исследование было признано валидным, образцы сыворотки, собранные у животных из групп 1 и 4 в течение периода вплоть до дня контрольного заражения и у животных из группы 4 в течение периода вплоть до завершения исследования должны были не содержать антител к вирусу PRRS.

Основные выходные параметры

Основными переменными при статистической оценке эффективности были количество живых поросят на подсвинку при рождении (среднее количество или процент) и количество живых поросят на помет в день DOF +20 (среднее количество или процент).

9.2.1 Процент живых поросят при рождении на подсвинку

В процессе исследования для каждой подсвинки регистрировали результаты опороса. За день опороса (DOF) для каждой подсвинки принимали день, в который рождался первый поросенок. В момент опороса каждого поросенка относили к одной из пяти категорий, перечисленных ниже в таблице 6.10. Живым при рождении поросенком считали любого поросенка, которого при обследовании признавали как здорового живого поросенка, ослабленного живого поросенка или задавленного/убитого поросенка (смерть в результате задавливания подтверждали путем аутопсии как описано ниже). Обследования проводил Исследователь или уполномоченное лицо, и результаты регистрировались в регистрационной форме для процесса опороса/получения помета.

Таблица 6.10 Категории результатов опороса

Название	Определение
мумия	Мумифицированный плод, не полностью резвившийся и имеющий серьезные признаки автолиза, или полностью развившийся плод, имеющий блестящую зеленую окраску типа оружейного металла с отсутствием или очень слабым волосным покровом
мертвоорожденный поросенок	Полностью резвившийся мертвый поросенок с волосным покровом
ослабленный живой поросенок	Поросенок с плохим здоровьем, который не в состоянии питаться или ходить
здоровый живой поросенок	Здоровый способный питаться поросенок, который может ходить
задавленный/убитый	Полностью резвившийся поросенок, который, по-видимому, умер сразу после опороса вследствие того, что был задавлен подсвинкой

Количество живых поросят на помёт в день DOF +20

Поросят обследовали в отношении клинических признаков заболевания с использованием системы, представленной ниже в таблице 6.11, начиная со дня DOF+1 по день DOF+20. Обследования проводились Исследователем или
5 уполномоченным лицом, и результаты регистрировали в регистрационной форме для клинических обследований.

Таблица 6.11 Система балльной оценки результатов клинических обследований

Дыхание	Поведение	Кашель
0 – нормальное дыхание	0 – нормальное	0 – отсутствует
1 - затрудненное дыхание/учащенное дыхание	1 – заторможенность от слабой до умеренной	1 – мягкий или интермиттирующий кашель
2 – одышка	2 – серьезная заторможенность или лежащее положение	2 – грубый или серьезный, рецидивирующий кашель
3 – смерть	3 – смерть	3 – смерть

10 Специалист-статистик рассчитывал суточный общий балл клинического обследования в виде суммы баллов дыхания, поведения и кашля с использованием программы SAS. Любой поросенок, получивший в день DOF+20 клинический балл от нуля до восьми, считался живым ко дню DOF+20.

Вспомогательные параметры

15 Другие параметры, которые анализировали при сравнении групп, обработанных вакциной, и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, включали результаты клинической оценки подсвинок после вакцинации, результаты серологического анализа подсвинок на PRRS, вирусиему у подсвинок, результаты клинических обследований подсвинок, вирусиему у поросят, общее количество поросят на помёт, количество живых поросят на помёт, количество ослабленных живых поросят на помёт, количество мумий на помёт, количество мертворожденных поросят на помёт, количество
20 задавленных/убитых поросят на помёт, результат клинических обследований поросят и средний суточный прирост массы (ADWG) у поросят.

25 Ежедневные оценки подсвинок

Для получения ежедневных оценок после вакцинации Исследователь или уполномоченное лицо проводили обследование всех подсвинок один раз в день в период со дня D-1 по день D21 и в период со дня D22 по день 115 по меньшей

мере три раза в неделю. Результаты регистрировали в регистрационной форме для ежедневных оценок.

Серологический анализ подсвинок на PRRS

5 Образцы венозной цельной крови собирали у подсвинок перед их поставкой и в дни D0, D7, D14, D21, D56, D84, D118, D125, D132, DOF 0, DOF+7, DOF+13 и DOF+20. Сбор образцов крови у подсвинок в день опороса/выкидышей (DOF 0) осуществляли сразу после завершения опороса/выкидышей или в период до 8 ч после опороса/выкидыша.

10 В целом, процедура состояла в следующем: у каждой подсвинки брали примерно по 10 мл крови в пробирку(и) для разделения крови (SST) соответствующего размера. Собранные образцы регистрировали в регистрационной форме для собранных образцов. Находящейся в SST крови давали свернуться при комнатной температуре. Образцы крови, собранные в рабочие дни недели, передавали в BIVI-Ames в день сбора. Образцы крови, 15 собранные в выходные дни, обрабатывал персонал VRI в день сбора. Образцы сыворотки хранили в VRI при 2-8°C. Образцы крови, находящиеся либо в BIVI-Ames, либо в VRI, центрифугировали и сыворотку собирали, разделяли и переносили в соответствующие пробирки. На каждую пробирку наносили метку с указанием идентификационного (ID) номера подсвинки, номера исследования, 20 даты сбора, дня исследования и типа образца. Образцы сыворотки, полученные в VRI, передавали в BIVI-Ames при первом удобном случае. К каждому поставляемому продукту прилагалась заполненная регистрационная форма для поставляемых образцов. В BIVI-Ames один набор образцов сыворотки помещали на хранение при 2-8°C, а другой набор образцов сыворотки помещали на 25 хранение при -70 ± 10 °C.

Набор образцов сыворотки, хранившийся при 2-8°C, анализировали в BIVI-Ames на наличие антител к PRRSV. Результаты классифицировали как «негативные» (по данным ELISA отношение S/P < 0,4) или «позитивные» (по 30 данным ELISA отношение S/P $\geq$ 0,4).

Клинические обследования подсвинок после контрольного заражения

Обследование подсвинок в отношении клинических признаков заболевания проводили в период со дня D116 до дня DOF+20. Обследования выполнялись Исследователем или уполномоченными лицами. Подсвинок обследовали каждый

день в отношении дыхания, поведения и кашля с использованием балльной системы оценки результатов клинических обследований, представленной выше в таблице 6.11.

PRRS-виремия у поросят

5 Образцы венозной крови собирали у поросят в дни DOF 0, DOF+7, DOF+13 и DOF+20, или в том случае, когда обнаруживали, что поросенок мертв. Предпочтительно брали образцы преколостральной крови у новорожденных поросят, но это не являлось обязательным. Если не имелось возможности взять образец преколостральной крови, то допускалось взятие образцов перинатальной
10 крови в период до 12 ч после опороса. Образцы, которые не были собраны до первого сосания, помечали как «перинатальные» и хранили отдельно от преколостральных образцов.

В целом процедура заключалась в следующем: у каждого живого поросенка брали примерно по 2,0-2,5 мл крови в пробирку(и) для разделения сыворотки
15 (SST) соответствующего размера. В день DOF +20 непосредственно перед умерщвлением у каждого поросенка брали как минимум по 5,0 мл крови. Образцы крови брали из каждой мумии или мертворожденного поросенка или, если не имелось возможности взять кровь из мертвого плода, то собирали торакальную или абдоминальную жидкость. Собранные образцы регистрировали
20 в регистрационной форме для сбора образцов.

Средний суточный прирост массы поросят

Поросят взвешивали индивидуально в дни DOF 0 и DOF+20 или в тот день, когда поросенок был обнаружен мертвым Исследователем или
уполномоченными лицами. Индивидуальные величины веса тела в день DOF 0
25 регистрировали в регистрационной форме для процесса опороса/получения помета, а величины веса тела, измеренные после дня DOF 0, регистрировали в регистрационной форме для веса тела.

Количественная оценка вируса PRRS в ткани легкого

Исследователь производил аутопсию всех поросят, родившихся мертвыми
30 или умерших до дня DOF+20. Результаты аутопсии и диагноз регистрировали в форме для отчета о посмертном вскрытии. У каждого подвергнутого аутопсии поросенка брали по два образца из легких. Один образец помещали в отдельный контейнер Whirlpak®, а другой образец помещали в соответствующий

контейнер, заполненный достаточным объемом 10%-ного формалина.

Собранные образцы регистрировали в форме для отчета об аутопсии.

5 Контейнеры Whirlpaks® и содержащие формалин контейнеры снабжали соответствующей меткой с указанием номера животного, номера исследования, дня исследования, типа образца и информации о том, с какой стороны взят образец: с левой стороны, с правой стороны или с обеих сторон. Образцы в контейнерах Whirlpaks® помещали на хранение при $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$, а образцы в 10%-ном формалине хранили при комнатной температуре до передачи их в BIVI-Ames. К каждой доставляемой партией образцов прилагалась заполненная
10 регистрационная форма о доставке образцов. В BIVI-Ames образцы, находившиеся в контейнерах Whirlpaks®, хранили при $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ до переправки из BIVI-Ames в Германию, а зафиксированные формалином образцы хранили в BIVI-Ames при комнатной температуре.

15 После завершения исследования замороженные образцы, находившиеся в контейнерах Whirlpaks®, переправляли к месту назначения и анализировали как описано выше.

20 Зафиксированные формалином образцы ткани передавали в ISU VDL в течение одной недели после сбора для заливки в парафиновые блоки. Образцы ткани в парафиновых блоках возвращали в BIVI, и в настоящее время они хранятся в BIVI-Ames при комнатной температуре для возможных будущих анализов. Решение о том, сохранять ли эти образцы или уничтожить их, должно быть принято Спонсором и Наблюдателем исследования после завершения отчета об исследовании.

Нежелательные явления

25 При проведении настоящего исследования не было зарегистрировано никаких нежелательных явлений, обусловленных IVP. Более подробная информация о нежелательных явлениях представлена в разделе 12.6, озаглавленном «Оценка подсвинок после вакцинации».

Статистические методы

30 Экспериментальная единица

В процессе настоящего исследования группы обработки содержали в отдельных помещениях для того, чтобы избежать переноса живой вакцины на основе PRRSV животным в не подвергавшихся вакцинации группах. Таким

образом, помещение представляло собой экспериментальную единицу. Однако, для целей рассматриваемого анализа, возможную нестрогость вследствие смешения (объединения) эффектов, обусловленных «помещением» и «обработкой» не учитывали, и подсвинку и соответствующий ее помет анализировали как экспериментальную единицу.

Рандомизация

Девяносто четыре (94) подсвинки с серонегативным статусом PRRS, взятые из группы, включающей 107 пригодных для исследования подсвинок, произвольно распределяли по 4 группам до дня D0. Каждая из групп 1-3 состояла из 28 подсвинок. Группа 4 состояла из 10 подсвинок. В группе 1, животные с номерами 45 и 55 были исключены менеджером фермы до поставки по причинам, связанным со здоровьем, и заменены на две другие подсвинки с номерами 15 и 18 соответственно. В группе 3, подсвинка № 44 была исключена менеджером фермы до поставки по причинам, связанным со здоровьем, и заменена на другую подсвинку № 25.

Вследствие пространственных ограничений в период осуществления контрольного заражения количество животных в группах 1-3 было ограничено до 16 подсвинок на группу, а количество животных в группе 5 было ограничено до 5-8 подсвинок. В день D85 в группах 1-3 были произвольным образом отобраны по 16 подсвинок для продолжения исследования. Поскольку группа 4 состояла из 8 подсвинок в день D85, то эту группу не подвергали дополнительному рандомизированному сокращению. Впоследствии Исследователь потребовал, чтобы количество животных в группе 4 было уменьшено с 8 подсвинок до 5 подсвинок. В день D109 было отобрано произвольным образом 5 подсвинок в группе 4 для продолжения участия в исследовании.

Все процедуры рандомизации осуществлялись специалистом в области биостатистики.

Анализ

Статистический анализ и обобщение данных проводил д-р сельскохозяйственных наук Martin Vanselow, Biometrie & Statistik, Zum Siemensshop 21, 30539, Ганновер, Германия, +49(0) 511 606 777 650, m.vanselow@t-online.de.

Основной целью статистического анализа было сравнение двух обработанных вакциной MLV PRRS 94881 групп (группы 2 и 3) с невакцинированной контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (группа 1). Все данные были переданы в SAS для обработки и оценки. Данные получали от Спонсора исследования в форме проверенных SAS наборов данных. Случаи, которые были исключены из исследования, учитывали при анализе соответствующих параметров вплоть до даты исключения. Все данные обобщали с помощью описательных категорий (n, минимум, максимум, среднее, медиана, стандартное отклонение, межквартильный диапазон или распределения частот встречаемости, доверительный интервал) на основе типа переменной. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SAS, выпуск 8.2 (SAS, 2001, Кэри, шт. Северная Каролина, США: SAS Institute Inc.).

Переменные для статистической оценки результатов исследования:

Основные переменные:

Относительные количества живых поросят при опоросе/выкидыше (DOF+0)

Относительные количества живых поросят в возрасте 20 дней (DOF+20)

Вспомогательные переменные

Клинические оценки подсвинок после вакцинации

Данные серологического анализа подсвинок на PRRS

Виремия у подсвинок

Данные клинических обследований подсвинок

Виремия у поросят

Репродуктивная способность

Данные клинических обследований поросят

Средний суточный прирост массы поросят (ADWG)

Гипотеза, подлежащая проверке, и сделанные допущения:

Группа отрицательного контроля, не подвергавшаяся контрольному заражению (группа 4), была исключена из статистического анализа. Группы, обработанные вакциной с низким титром и вакциной с высоким титром (группы 2 и 3 соответственно) сравнивали с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (группа 1). Все сравнительные групповые анализы проводили на основе двусторонних критериев различий. При использовании

всех критериев различия считали статистически значимыми только в том случае, если $P \leq 0,05$. Считали, что вакцина обладает эффективностью, если процент или количество живорожденных поросят и процент или количество поросят-отъемышей ко дню DOF+20 в одной или обеих группах, обработанных вакциной, были статистически значимо больше чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению.

Подробное описание обработки и оценки данных:

Клинические оценки подсвинок после вакцинации

Создавали таблицы частот встречаемости животных, у которых был получен по меньшей мере один «позитивный» экспериментальный результат в период между днями исследования 1 и 21 и между днями исследования 1 и 113. Различия между контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, и группами, обработанными вакциной, анализировали с использованием точного критерия Фишера.

Клинические обследования подсвинок после контрольного заражения

Создавали таблицы частот встречаемости животных, для которых был получен по меньшей мере один «позитивный» экспериментальный результат в период между днями исследования 116 и DOF+20. Различия между контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, и группами, обработанными вакциной, анализировали с использованием точного критерия Фишера.

Серологический анализ подсвинок

Создавали таблицы частот встречаемости «позитивных» результатов, полученных методом ELISA в дни исследования 7, 14, 21, 56, 84, 118, 125, 132 (до опороса) и DOF+0, DOF+7, DOF+13 и DOF+20. Различия между контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, и группами, обработанными вакциной, анализировали с использованием точного критерия Фишера.

Виремия у подсвинок

Результаты измерений уровня виремии оценивали по отдельности в каждый день исследования (в дни исследования 7, 14, 21, 56, 84, 118, 125, 132, предшествующие опоросу, и в дни DOF+0, DOF+7, DOF+13 и DOF+20). Для качественной оценки данных, полученных с помощью qПЦР, результаты анализа, обозначенные как «не обнаружено» («n.d.») и «негативные», классифицировали как «негативные», а результаты анализа, обозначенные как

«позитивные», и измеренное значение классифицировали как «позитивные». Для количественной оценки результат «не обнаружено» («n.d.») и «негативный» заменяли на величину $\log_{10}$ GE/мл, равную 0,0, а результат «позитивный» заменяли на величину 3,0. Данные, полученные с помощью количественной ПЦР (PRRS-вирусная нагрузка [$\log_{10}$ GE/мл]), использовали для сравнения контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению (группа 1), с группами обработки 2 и 3 с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Создавали таблицы частот «положительных» результатов qПЦР. Различия между контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, и группами, обработанными вакциной, анализировали с использованием точного критерия Фишера.

Репродуктивная способность

Определяли абсолютные частоты встречаемости общего количества, живых, здоровых, ослабленных, мертворожденных, умерших и живых поросят ко дню DOF+20 на одну подсвинку и использовали в качестве единичных величин при сравнениях групп. Относительные частоты встречаемости живых, здоровых, ослабленных, мертворожденных и умерших поросят на одну подсвинку рассчитывали относительно общего количества поросят при опоросе и использовали в качестве единичных величин при сравнении групп. Процент живых поросят на помёт в день DOF+20 рассчитывали относительно количества живых поросят при опоросе за вычетом количества умерших и задавленных поросят. Различия между контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, и группами, обработанными вакциной, анализировали с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Виремия у поросят

Результаты измерений уровня виремии оценивали по отдельности в каждый день исследования (DOF+0, DOF+7, DOF+13 и DOF+20). Для качественной оценки данных, полученных с помощью qПЦР, результаты анализа, обозначенные как «не обнаружено» («n.d.») и «негативные», классифицировали как «негативные», а результаты анализа, обозначенные как «позитивные», и измеренное значение классифицировали как «позитивные». Рассчитывали процент «позитивных» поросят на помёт и использовали в качестве единичных величин при сравнении групп, которое осуществляли на основе критерия

Уилкоксона-Манна-Уитни. Для количественной оценки результат «не обнаружено» («n.d.») и «негативный» заменяли на величину $\log_{10}$ GE/мл, равную 0,0, а результат «позитивный» заменяли на величину 3,0. Рассчитывали медианные величины для результатов qПЦР и использовали их в качестве единичных величин при сравнении групп, которое осуществляли на основе критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Для суммарной статистики использовали индивидуальные результаты qПЦР. Вирусную нагрузку в образцах, взятых из легких, оценивали только в понятиях описательной статистики.

Вес тела и средний суточный прирост массы поросят

Рассчитывали индивидуальные величины среднего суточного прироста массы (ADWG) в периоды времени между днями DOF+0 и DOF+20. Различия между группами обработки анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и последующего использования t-критериев. С помощью ANOVA получали среднеквадратичные значения для групп и величины разницы между среднеквадратичными значениями с 95%-ными доверительными интервалами. Анализ ADWG для дня DOF+20 повторяли, используя вес, измеренный в день DOF+0, в качестве ковариаты. Данные о весе поросят от одной подсвинки суммировали с использованием понятий описательной статистики.

Клинические обследования поросят

Рассчитывали процент поросят, для которых был получен по меньшей мере один «позитивный» экспериментальный результат в период между днями исследования DOF+1 и DOF+20, на один помет и использовали их в качестве единичных величин при сравнении групп, которое осуществляли на основе критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Данные анализировали в предположении полностью случайной структуры плана эксперимента.

Результаты

Репродуктивная способность подсвинок

Средние величины процента живых поросят на помет при опоросе (здоровые + ослабленные + задавленные/погибшие) составляли 54,4%, 75,1%, 72,3% и 93,0% для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, групп, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группы отрицательного контроля соответственно. В группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром, процент живых поросят на помет

при опоросе был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0455$). Средние количества живых поросят на помёт при опоросе составляли 6,5, 8,3, 8,6 и 10,8 в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром и высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. Между группами не было выявлено статистически значимых различий в количестве живых поросят на помёт при опоросе ($P \geq 0,1039$).

Средние величины процента здоровых живых поросят на помёт составляли 41,4%, 65,8%, 67,9% и 93,0% в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. В группах, обработанных вакциной с низким титром и высоким титром, процент здоровых живых поросят на помёт при опоросе был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0138$).

Средние количества здоровых живых поросят на помёт при опоросе составляли 4,9, 7,2, 8,1 и 10,8 в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. Количество здоровых живых поросят на помёт при опоросе в группе, обработанной вакциной с высоким титром, было статистически значимо ($P = 0,0211$) более высоким, в то время как между группой, обработанной вакциной с низким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, различий не было выявлено ($P = 0,0640$).

Средние величины процента ослабленных живых поросят на помёт составляли 7,4%, 7,1%, 0,4% и 0,0% в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. Средние количества ослабленных живых поросят на помёт при опоросе составляли 0,9, 0,8, 0,1 и 0,0 в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. В группе, обработанной вакциной с высоким титром, процент и количество ослабленных живых поросят на помёт при опоросе были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе,

подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0090$). В отличие от этого, не было выявлено различий в проценте и количестве ослабленных живых поросят на помёт при опоросе между группой, обработанной вакциной с низким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P \geq 0,8569$).

5 Средние величины процента мумифицированных поросят на помёт при опоросе в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля составляли 28,1%, 14,1%, 8,7% и 0,0% соответственно. Средние количества мумифицированных поросят на помёт при опоросе
10 составляли 3,1, 1,6, 0,9 и 0,0 в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. В обеих группах, обработанных вакциной как с низким титром, так и с высоким титром, проценты и количества мумифицированных поросят на помёт при опоросе были
15 статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0190$).

Не было выявлено статистически значимых различий в проценте или количестве мертворожденных или погибших/задавленных поросят на помёт между обеими группами, обработанными вакцинами, и контрольной группой,
20 подвергнутой контрольному заражению ($P \geq 0,1681$).

Обобщение результатов оценки репродуктивной способности в группах (% поросят на помёт и количество поросят на помёт) в день DOF представлено ниже в таблицах 6.12 и 6.13.

25 Таблица 6.12 Обобщение результатов оценки репродуктивной способности в группах (% поросят на помёт) на день DOF

Поросята	Группа*	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее	95% CI		SD	P
живые	1	16	0	92	57,3	54,4	41,1	67,7	24,91	
	2	16	33	100	81,9	75,1	64,5	85,7	19,88	0,0184
	3	16	17	100	75,6	72,3	59,5	85,1	24,01	0,0455
	4	5	83	100	91,7	93,0	84,2	101,8	7,11	
здоровые	1	16	0	92	48,1	41,4	27,5	55,3	26,13	
	2	16	8	92	71,4	65,8	52,2	79,5	25,57	0,0138
	3	16	17	100	71,8	67,9	54,4	81,3	25,25	0,0082
	4	5	83	100	91,7	93,0	84,2	101,8	7,11	
ослабленные	1	16	0	25	3,6	7,4	2,6	12,2	9,04	

Поросята	Группа*	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее	95% CI		SD	P
	2	16	0	25	0,0	7,1	2,1	12,2	9,43	0,9441
	3	16	0	7	0,0	0,4	-0,5	1,3	1,67	0,0024
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	
мертворож- денные	1	16	0	50	9,5	17,5	8,5	26,4	16,83	
	2	16	0	42	3,8	10,7	3,3	18,2	13,94	0,1965
	3	16	0	83	10,6	19,0	7,0	31,0	22,54	0,9033
	4	5	0	17	8,3	7,0	-1,8	15,8	7,11	
мумифициро- ванные	1	16	0	63	25,8	28,1	18,8	37,4	17,50	
	2	16	0	55	9,1	14,1	6,0	22,3	15,25	0,0190
	3	16	0	50	3,3	8,7	1,2	16,3	14,14	0,0006
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	
погибшие/ задавленные	1	16	0	27	0,0	5,6	1,1	10,2	8,55	
	2	16	0	18	0,0	2,1	-0,6	4,8	5,07	0,2276
	3	16	0	25	0,0	4,0	0,1	7,8	7,25	0,6108
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	
живые в день DOF+20	1	15	0	100	33,3	43,6	23,0	64,3	37,28	
	2	16	13	100	84,5	73,8	58,5	89,2	28,80	0,0203
	3	16	44	100	86,6	83,8	75,1	92,5	16,37	0,0022
	4	5	100	100	100,0	100,0	100,0	100,0	0,00	

- *группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля

Таблица 6.13: Обобщение результатов оценки репродуктивной способности в группах (количество поросят на помёт) на день DOF

Поросята	Группа*	N	Мин	Макс.	Медианная величина	Среднее	95% CI		SD	P
Всего	1	16	6	15	12,0	11,6	10,4	12,9	2,31	
	2	16	9	13	11,0	11,1	10,4	11,7	1,24	0,1857
	3	16	7	15	12,0	11,6	10,3	12,9	2,42	0,9623
	4	5	10	14	12,0	11,6	9,5	13,7	1,67	
живые	1	16	0	11	6,0	6,5	4,7	8,3	3,35	
	2	16	4	12	8,0	8,3	7,0	9,5	2,27	0,1543
	3	16	2	13	9,0	8,6	6,6	10,6	3,77	0,1039
	4	5	9	14	10,0	10,8	8,4	13,2	1,92	
здоровые	1	16	0	11	5,5	4,9	3,1	6,7	3,36	
	2	16	1	12	7,0	7,2	5,7	8,7	2,83	0,0640
	3	16	2	13	8,5	8,1	6,1	10,1	3,76	0,0211
	4	5	9	14	10,0	10,8	8,4	13,2	1,92	

Поросята	Группа*	N	Мин	Макс.	Медианная величина	Среднее	95% CI	SD	P
ослабленны е	1	16	0	3	0,5	0,9	0,3 1,5	1,09	
	2	16	0	3	0,0	0,8	0,2 1,4	1,11	0,8569
	3	16	0	1	0,0	0,1	-0,1 0,2	0,25	0,0090
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0 0,0	0,00	
мертворож- денные	1	16	0	6	1,0	2,0	0,9 3,1	2,03	
	2	16	0	5	0,5	1,3	0,4 2,1	1,65	0,1681
	3	16	0	10	1,0	2,1	0,8 3,5	2,58	0,9478
	4	5	0	2	1,0	0,8	-0,2 1,8	0,84	
мумифицир ованные	1	16	0	7	3,0	3,1	2,1 4,1	1,89	
	2	16	0	6	1,0	1,6	0,7 2,5	1,67	0,0125
	3	16	0	4	0,5	0,9	0,2 1,5	1,20	0,0003
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0 0,0	0,00	
погибшие/ задавленные	1	16	0	3	0,0	0,7	0,1 1,2	1,01	
	2	16	0	2	0,0	0,3	-0,1 0,6	0,58	0,2200
	3	16	0	2	0,0	0,4	0,0 0,8	0,73	0,6115
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0 0,0	0,00	
живые на день DOF+20	1	16	0	10	2,0	2,9	1,2 4,7	3,21	
	2	16	1	10	6,5	6,2	4,5 7,9	3,19	0,0063
	3	16	2	12	7,5	6,9	5,0 8,9	3,71	0,0026
	4	5	9	14	10,0	10,8	8,4 13,2	1,92	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля

Живые поросята в день DOF+20

Представленные в данном разделе данные иллюстрируют количество живых поросят на момент отъема (в возрасте 20 дней). Обобщение процентов и количества живых поросят на помёт в группах в день DOF+20 представлено выше в таблицах 6.12 и 6.13.

Средние величины процента живых поросят на помёт в момент отъема (DOF+20) составляли 43,6%, 73,8%, 83,8% и 100,0% в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. Средние количества живых поросят на помёт на момент отъема

составляли 2,9, 6,2, 6,9 и 10,8 в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. В обеих группах, обработанных вакциной как с низким титром, так и с высоким титром, проценты и количества живых поросят на помёт на момент отъема (DOF+20) были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0203$).

Результаты анализа методом qПЦР виремии у подсвинок

Все подсинки по данным qПЦР имели РНК PRRSV-негативный статус в день D0. Все подсинки в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и группе отрицательного контроля сохраняли по данным qПЦР РНК PRRSV-негативный статус вплоть до дня контрольного заражения (D118) включительно. Группа отрицательного контроля сохраняла негативный статус по данным qПЦР на протяжении всего оставшегося периода исследования за исключением подсинки № 108, для которой были получены «позитивные» результаты в день DOF+7. Во все другие моменты времени для подсинки № 108 были получены «негативные» в отношении присутствия РНК PRRSV результаты qПЦР.

После вакцинации у 50% и 36% подсвинок в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром соответственно, в день D7 были получены «позитивные» в отношении присутствия РНК PRRSV результаты qПЦР ($P \leq 0,0007$). В период со дня D14 по день D56 только для 4% подсвинок из группы, обработанной вакциной с низким титром, результаты qПЦР оставались позитивными, в то время как в группе, обработанной вакциной с высоким титром, в течение указанного периода обследования у вплоть до 4% подсвинок периодически получали «позитивные» результаты qПЦР. В период со дня D14 по день D56 не было выявлено различий в проценте подсвинок с «позитивными» в отношении присутствия РНК PRRSV результатами qПЦР между группами, обработанными вакциной и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P=1,0000$ или тестирование не осуществляли). У всех вакцинированных подсвинок результаты qПЦР в день D84 и день D118 (день контрольного заражения) были «негативными» в отношении присутствия РНК PRRSV.

- После контрольного заражения в дни 125, DOF 0 и DOF+13 процент подсвинок с «позитивными» в отношении присутствия РНК PRRSV результатами qПЦР в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром, был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0155$). В день D132 процент подсвинок с «позитивными» в отношении присутствия РНК PRRSV результатами qПЦР в группе, обработанной вакциной с низким титром, был статистически значимо ниже ($P = 0,0290$); в то время как между группой, обработанной вакциной с высоким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимого различия ($P = 0,1556$). В день DOF+7 и день DOF+20 не было обнаружено статистически значимых различий в проценте подсвинок с «позитивными» в отношении присутствия РНК PRRSV результатами qПЦР между группами, обработанными вакциной, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P \geq 0,1719$).

Обобщение результатов определения процента подсвинок с «позитивными» в отношении присутствия РНК PRRSV результатами qПЦР в группах в период со дня D7 по день DOF +20 представлено ниже в таблицах 6.14 и 6.15.

- Таблица 6.14 Обобщение результатов определения процента подсвинок с «позитивными» в отношении присутствия РНК PRRSV результатами qПЦР в группах в период со дня D7 по день D132

День исследования	Группа*	N	%	95% CI		Всего	P
7	1	0	0	0,0	12,3	28	<0,0001
	2	14	50	30,6	69,4	28	
	3	10	36	18,6	55,9	28	
	4	0	0	0,0	30,8	10	
14	1	0	0	0,0	12,3	28	1,0000
	2	1	4	0,1	18,3	28	
	3	0	0	0,0	12,3	28	
	4	0	0	0,0	30,8	10	
21	1	0	0	0,0	12,3	28	1,0000
	2	1	4	0,1	18,3	28	
	3	1	4	0,1	18,3	28	
	4	0	0	0,0	30,8	10	
56	1	0	0	0,0	14,8	23	1,0000
	2	1	4	0,1	19,6	26	
	3	1	4	0,1	20,4	25	

День исследования	Группа*	N	%	95% CI		Всего	P
	4	0	0	0,0	33,6	9	
84	1	0	0	0,0	14,8	23	
	2	0	0	0,0	13,2	26	n.a.
	3	0	0	0,0	13,7	25	n.a.
	4	0	0	0,0	33,6	9	
118 (день контрольного заражения)	1	0	0	0,0	20,6	16	
	2	0	0	0,0	20,6	16	n.a.
	3	0	0	0,0	20,6	16	n.a.
	4	0	0	0,0	52,2	5	
125	1	16	100	79,4	100,0	16	
	2	5	31	11,0	58,7	16	0,0001
	3	4	25	7,3	52,4	16	<0,0001
	4	0	0	0,0	52,2	5	
132	1	10	63	35,4	84,8	16	
	2	3	19	4,0	45,6	16	0,0290
	3	5	31	11,0	58,7	16	0,1556
	4	0	0	0,0	52,2	5	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля; n.a. – не применимо, анализ не проводили.

Таблица 6.15: Обобщение результатов определения процента подсвинок с «позитивными» в отношении присутствия РНК PRRSV результатами qПЦР в группах в период со дня DOF 0 по день DOF+20

День исследования	Группа*	N	%	95% CI		Всего	P
DOF+0	1	15	94	69,8	99,8	16	
	2	4	25	7,3	52,4	16	0,0002
	3	1	6	0,2	30,2	16	<0,0001
	4	0	0	0,0	52,2	5	
DOF+7	1	5	31	11,0	58,7	16	
	2	2	13	1,6	38,3	16	0,3944
	3	1	6	0,2	30,2	16	0,1719
	4	1	20	0,5	71,6	5	
DOF+13	1	7	47	21,3	73,4	15	
	2	0	0	0,0	20,6	16	0,0024
	3	1	6	0,2	30,2	16	0,0155
	4	0	0	0,0	52,2	5	
DOF+20	1	3	19	4,0	45,6	16	
	2	3	19	4,0	45,6	16	1,0000

День исследования	Группа*	N	%	95% CI	Всего	P
	3	0	0	0,0	20,6	0,2258
	4	0	0	0,0	52,2	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля

В обеих вакцинированных группах в день D7 медианная величина вирусной нагрузки была статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0007$). В период со дня D14 по день D56 не было обнаружено различий в вирусной нагрузке в вакцинированных группах и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P = 1,0000$). В день D84 и день D118 (день контрольного заражения) вирусная нагрузка у всех вакцинированных подсвинок была равна нулю.

После контрольного заражения в дни D125, DOF 0 и DOF+13 медианные величины вирусной нагрузки в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром, была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0155$). В день D132 медианная величина вирусной нагрузки в группе, обработанной вакциной с низким титром, была статистически значимо более низкой ($P = 0,0230$); в то время как между группой, обработанной вакциной с высоким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимого различия (0,94 и 1,97 $\log_{10}$ GE/мл соответственно; $P = 0,1144$). В день DOF+7 и DOF+20 не было обнаружено статистически значимых различий между обработанными вакциной группами и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P \geq 0,1719$).

Обобщение средних величин вирусной нагрузки в группах подсвинок (в GE/мл), полученных с помощью qПЦР, в период со дня D7 по день DOF +20 представлено ниже в таблицах 6.16 и 6.17.

Таблица 6.16: Обобщение полученных с помощью qПЦР результатов ($\log_{10}$ GE/мл) для групп подсвинок в период со дня D7 по день D132

День исследования	Группа*	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	P
7	1	28	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	2	28	0,00	3,00	1,500	0,000	3,000	3,000	1,500	<0,0001
	3	28	0,00	3,00	0,000	0,000	3,000	3,000	1,071	0,0007
	4	10	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
14	1	28	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	2	28	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,107	1,0000
	3	28	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,0000
	4	10	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
21	1	28	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	2	28	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,107	1,0000
	3	28	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,107	1,0000
	4	10	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
56	1	23	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	2	26	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,115	1,0000
	3	25	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,120	1,0000
	4	9	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
84	1	23	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	2	26	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,0000
	3	25	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,0000
	4	9	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
118 (день контрольного заражения)	1	16	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	2	16	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,0000
	3	16	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,0000
	4	5	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
125	1	16	3,00	5,38	4,495	4,130	4,880	0,765	4,419	
	2	16	0,00	6,46	0,000	0,000	3,000	3,000	1,293	0,0001
	3	16	0,00	3,00	0,000	0,000	3,000	1,500	0,750	0,0001
	4	5	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
132	1	16	0,00	4,47	3,000	0,000	3,000	3,000	1,967	
	2	16	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,563	0,0230
	3	16	0,00	3,00	0,000	0,000	3,000	3,000	0,938	0,1144
	4	5	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля

Таблица 6.17: Обобщение полученных с помощью qПЦР результатов ($\log_{10}$ GE/мл) для групп подсвинок в период со дня DOF 0 по день DOF+20

День исследования	Группа*	N	Мин	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	P
DOF+0	1	16	0,00	3,00	3,000	3,000	3,000	0,000	2,813	
	2	16	0,00	3,00	0,000	0,000	3,000	1,500	0,750	0,0002
	3	16	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,188	<0,0001
	4	5	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
DOF+7	1	16	0,00	3,00	0,000	0,000	3,000	3,000	0,938	
	2	16	0,00	5,55	0,000	0,000	0,000	0,000	0,534	0,3944
	3	16	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,188	0,1719
	4	5	0,00	3,00	0,000	0,000	3,000	0,000	0,600	
DOF+13	1	15	0,00	3,00	0,000	0,000	3,000	3,000	1,400	
	2	16	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,0024
	3	16	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,188	0,0155
	4	5	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
DOF+20	1	16	0,00	3,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,563	
	2	16	0,00	6,45	0,000	0,000	0,000	0,000	0,903	0,7924
	3	16	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,2258
	4	5	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля

Балльная оценка результатов клинических обследований подсвинок после контрольного заражения

В период со дня D116 по день DOF+20 в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и в группе отрицательного контроля у 25%, 25%, 38% и 60% подсвинок соответственно были выявлены клинические признаки заболевания по меньшей мере в один из дней с D116 по DOF+20. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости подсвинок с позитивным статусом клинического заболевания между группами, обработанными вакциной, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в период со дня D116 по день DOF+20 ($P \geq 0,7043$).

Обобщение данных о проценте подсвинок в группах, для которых был получен «позитивный» признак заболевания при клиническом обследовании

(балл клинического обследования > 0), по меньшей мере в один из дней с D116 по DOF +20, представлено ниже в таблице 6.18.

Таблица 6.18: Обобщение данных о проценте подсвинок в группах, для которых был получен «позитивный» признак заболевания при клиническом обследовании (балл клинического обследования > 0) по меньшей мере в один из дней с D116 по DOF +20, представлено ниже в таблице 6.18

Дни исследования	Группа*	N	%	95% CI	Всего	P
116 – DOF+20	1	4	25	7,3	52,4	16
	2	4	25	7,3	52,4	
	3	6	38	15,2	64,6	
	4	3	60	14,7	94,7	
						1,0000
						0,7043

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля

Серологический анализ подсвинок на PRRS методом ELISA

Все подсинки имели PRRS-серонегативный статус в дни D0 и D7. В контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группе отрицательного контроля все подсинки сохраняли PRRS-серонегативный статус вплоть до и, включая день контрольного заражения (D118); при этом животные в группе отрицательного контроля сохраняли PRRS-серонегативный статус в течение всего оставшегося периода исследования (DOF+20).

В день D14, 18% и 21% подсвинок в группах, обработанных вакциной с низким и высоким титром соответственно, имели PRRS-серопозитивный статус. В группе, обработанной вакциной с высоким титром, в день D14 процент подсвинок с PRRS-серопозитивным статусом был статистически значимо более высоким ($P=0,0232$), в то время как между группой, обработанной вакциной с низким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимого различия ($p=0,0515$). Указанные проценты достигали для каждой группы пиковых значений, которые составляли в день D56 65% и 60% для групп, обработанных вакциной с низким и высоким титром соответственно ($P<0,0001$). В день контрольного заражения (D118), 56% и 50% подсвинок в группах, обработанных вакциной с низким и высоким титром, имели PRRS-серопозитивный статус ($P\leq 0,0024$). В день D125, 6%, 88% и

100% подсвинок в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группах, обработанных вакциной с низким и с высоким титром, имели PRRS-серопозитивный статус; и при этом различие между вакцинированными группами и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, было статистически значимым ($P < 0,0001$).

После дня D125 все оставшиеся подсинки в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и в группах, обработанных вакциной с низким и с высоким титром, сохраняли PRRS-серопозитивный статус на протяжении всего оставшегося периода исследования (тестирование не проводили).

Обобщение результатов серологического анализа на PRRS в группах, проведенного методом ELISA в период со дня D14 по день DOF+20, представлено ниже в таблицах 6.19 и 6.20.

Таблица 6.19: Обобщение результатов серологического анализа на PRRS в группах подсвинок, проведенного методом ELISA в период со дня D14 по день DOF+20

День исследования	Группа*	N	%	95% CI		Всего	P
7	1	0	0	0,0	12,3	28	n.a.
	2	0	0	0,0	12,3	28	
	3	0	0	0,0	12,3	28	
	4	0	0	0,0	30,8	10	
14	1	0	0	0,0	12,3	28	0,0515
	2	5	18	6,1	36,9	28	
	3	6	21	8,3	41,0	28	
	4	0	0	0,0	30,8	10	
21	1	0	0	0,0	12,3	28	<0,0001
	2	13	46	27,5	66,1	28	
	3	11	39	21,5	59,4	28	
	4	0	0	0,0	30,8	10	
56	1	0	0	0,0	14,8	23	<0,0001
	2	17	65	44,3	82,8	26	
	3	15	60	38,7	78,9	25	
	4	0	0	0,0	33,6	9	
84	1	0	0	0,0	14,8	23	<0,0001
	2	15	58	36,9	76,6	26	
	3	14	56	34,9	75,6	25	
	4	0	0	0,0	33,6	9	
118	1	0	0	0,0	20,6	16	0,0008
	2	9	56	29,9	80,2	16	

День исследования	Группа*	N	%	95% CI		Всего	P
125	3	8	50	24,7	75,3	16	0,0024
	4	0	0	0,0	52,2	5	
	1	1	6	0,2	30,2	16	<0,0001
	2	14	88	61,7	98,4	16	
132	3	16	100	79,4	100,0	16	<0,0001
	4	0	0	0,0	52,2	5	
	1	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	2	16	100	79,4	100,0	16	
132	3	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	4	0	0	0,0	52,2	5	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля; n.a. – не применимо, тест не проводили.

Таблица 6.20 Обобщение результатов серологического анализа на PRRS в группах подсвинок, проведенного методом ELISA в период со дня DOF 0 по день DOF+20

День исследования	Группа*	N	%	95% CI		Всего	P
DOF+0	1	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	2	16	100	79,4	100,0	16	
	3	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	4	0	0	0,0	52,2	5	
DOF+7	1	15	100	78,2	100,0	15	n.a.
	2	16	100	79,4	100,0	16	
	3	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	4	0	0	0,0	52,2	5	
DOF+13	1	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	2	16	100	79,4	100,0	16	
	3	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	4	0	0	0,0	52,2	5	
DOF+20	1	16	100	79,4	100,0	16	n.a.
	2	16	100	79,4	100,0	16	
	3	15	100	78,2	100,0	15	n.a.
	4	0	0	0,0	52,2	5	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3

- группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля;

**для образца, полученного от подсвинки № 106, тест не проводили; п.а. – не применимо, тест не проводили.

5 Оценки подсвинок после вакцинации

В период со дня D1 по день 21 ни в одной из групп не было обнаружено никаких аномальных проявлений и тест не проводили. В период со дня D1 по день D113 у 4%, 4%, 0% и 10% подсвинок в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром и в группе отрицательного контроля были выявлены аномальные проявления по меньшей мере в один из дней с D1 по D113. В период со дня D1 по день D113 не было выявлено статистически значимых различий касательно аномальных проявлений между вакцинированными группами и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P=1,0000$).

15 Конкретно, у животного № 109 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению) была выявлена в день D85 хромота на правую заднюю ногу, у животного № 12 (группа, обработанная вакциной с низким титром) было выявлено опухание левой области шеи в период со дня D78 по день D89, и у животного № 21 (группа отрицательного контроля) была выявлена хромота в 20 период со дня D81 по день D83.

Обобщение данных о проценте подсвинок, у которых были выявлены аномальные проявления по меньшей мере в один день в период со дня D1 по день D21 и со дня D1 по день D113, представлены ниже в таблице 6.21.

25 Таблица 6.21 Обобщение данных об аномальных проявлениях в группах, выявленных по меньшей мере в один день в период со дня D1 по день D21 и со дня D1 по день D113

Дни исследования	Группа*	Количество	%	95% CI		Всего	P
1 – 21	1 – 4	не получено «позитивных» результатов					
1 – 113	1	1	4	0,1	18,3	28	1,0000
	2	1	4	0,1	18,3	28	
	3	0	0	0,0	12,3	28	
	4	1	10	0,3	44,5	10	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля;

5 Балльная оценка результатов клинического обследования поросят

Средние величины процента поросят на помет, «позитивных» в отношении клинических признаков заболевания (балл клинического обследования > 0), выявленных по меньшей мере в один день в период со дня DOF+1 по день DOF+20, составляли 91,6%, 32,5%, 33,4% и 3,2% в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и в группе отрицательного контроля соответственно. В группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром, процент поросят на помет, «позитивных» в отношении клинических признаков заболевания, выявленных по меньшей мере в один день в период со дня DOF+1 по день DOF+20, был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0001$).

Обобщение данных о проценте поросят на помет, «позитивных» в отношении клинических признаков заболевания (балл клинического обследования > 0), выявленных в группах по меньшей мере в один день в период со дня DOF+1 по день DOF+20, представлены ниже в таблице 6.22.

Таблица 6.22: Обобщение данных о проценте поросят на помет, «позитивных» в отношении клинических признаков заболевания (балл клинического обследования > 0), выявленных в группах по меньшей мере в один день в период со дня DOF+1 по день DOF+20

Дни исследования	Группа*	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	95% CI	SD	P
с DOF+1 по DOF+20	1	15	56	100	100,0	91,6	82,9	100,4	15,78
	2	16	0	100	25,0	32,5	15,6	49,4	31,64
	3	16	0	100	25,0	33,4	19,0	47,9	27,16
	4	5	0	9	0,0	3,2	-2,3	8,8	4,50

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3

- группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля.

Результаты анализа с помощью qПЦР сыворотки/общей воды организма поросят

5 В день DOF 0 средние величины процента поросят на помет, позитивных по данным qПЦР в отношении присутствия РНК PRRSV, составляли 86,3%, 58,1%, 55,0% и 0% в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группе отрицательного контроля соответственно. В день DOF 0 в группах,

10 обработанных вакциной с высоким титром и с низким титром, величины процента поросят на помет, позитивных по данным qПЦР в отношении присутствия РНК PRRSV, были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0381$). В день DOF+7 в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром,

15 величины процента поросят на помет, позитивных по данным qПЦР в отношении присутствия РНК PRRSV, также были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0293$). В день DOF+13 процент позитивных по данным qПЦР поросят на помет был статистически значимо ниже только в группе, обработанной вакциной с низким

20 титром ($P=0,0216$); в то время как между группой, обработанной вакциной с высоким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимого различия в проценте позитивных по данным qПЦР поросят на помет ($P=0,0860$). В день DOF+20 не было выявлено статистически значимых различий между группами ($P \geq 0,0614$).

25 Обобщение данных о проценте поросят на подсвинку в группах, для которых получены «позитивные» результаты анализа на PRRSV методом qПЦР сыворотки/общей воды организма, представлены ниже в таблице 6.23.

Таблица 6.23: Обобщение данных о проценте поросят на подсвинку в группах, для которых получены «позитивные» результаты анализа на PRRSV методом qПЦР сыворотки/общей воды организма

День исследования	Группа*	N	Мин	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	95% CI		SD	P
DOF+0	1	16	50	100	96,4	86,3	76,8	95,8	17,87	0,0381
	2	16	0	100	68,3	58,1	37,3	78,9	39,07	

День исследования	Группа*	N	Мин	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	95% CI		SD	P
	3	16	0	100	60,0	55,0	37,0	73,0	33,77	0,0018
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	
DOF+7	1	12	100	100	100,0	100,0	100,0	100,0	0,00	0,0293
	2	16	10	100	100,0	76,6	57,1	96,0	36,51	
	3	16	0	100	100,0	78,6	60,6	96,6	33,83	
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	
DOF+13	1	11	100	100	100,0	100,0	100,0	100,0	0,00	0,0216
	2	16	0	100	100,0	75,4	55,0	95,8	38,31	
	3	16	0	100	100,0	84,0	68,2	99,9	29,75	
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	
DOF+20	1	11	0	100	100,0	90,9	70,7	111,2	30,15	0,0614
	2	16	0	100	93,8	75,3	55,6	95,0	36,97	
	3	16	0	100	100,0	81,6	65,0	98,1	31,06	
	4	5	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля.

В день DOF 0 в группе, обработанной вакциной с высоким титром, медианные величины результатов, полученных с помощью qПЦР, были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P=0,0030$); в то время как между группой, обработанной вакциной с низким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимого различия ($P=0,0620$). В дни DOF+7, DOF+13 и DOF+20 в обеих группах, обработанных вакциной, медианные величины результатов, полученных с помощью qПЦР, были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0122$).

Обобщение результатов измерений методом qПЦР величин GE/мл в сыворотке/общей воде организма поросят в пересчете на подсвинку для различных групп представлено ниже в таблице 6.24.

Таблица 6.24: Обобщение результатов анализа методом qПЦР ($\log_{10}$ GE/мл) сыворотки/общей воды организма поросят в пересчете на подсвинку (Р-значения для различий между группами получены на основе медианных значений результатов qПЦР)

День исследования	Группа*	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	P
DOF+0	1	180	0,00	8,69	6,400	6,080	6,790	3,195	5,556	
	2	176	0,00	8,47	3,000	3,000	4,420	6,945	3,560	0,0620
	3	183	0,00	8,76	3,000	0,000	3,000	6,580	3,049	0,0030
	4	58	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
DOF+7	1	58	4,47	8,76	6,950	6,610	7,370	1,300	6,914	
	2	103	0,00	8,12	3,000	3,000	4,930	5,640	3,337	<0,0001
	3	115	0,00	6,91	4,280	3,000	4,630	2,120	3,642	<0,0001
	4	54	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
DOF+13	1	52	4,19	8,62	6,835	6,430	6,970	0,995	6,549	
	2	100	0,00	8,22	3,000	3,000	3,000	4,530	2,678	<0,0001
	3	113	0,00	6,54	3,000	3,000	3,000	1,580	3,413	<0,0001
	4	54	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
DOF+20	1	46	0,00	6,94	5,595	5,270	6,520	1,770	5,554	
	2	98	0,00	6,59	3,000	3,000	3,000	4,000	2,502	0,0122
	3	111	0,00	6,28	3,000	3,000	3,000	1,160	3,218	0,0005
	4	54	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля.

Величины ADWG у поросят

В день DOF 0 не было выявлено статистически значимых различий между группами в среднеквадратичных величинах веса тела ($P \geq 0,2972$). В день DOF+20 в обеих вакцинированных группах среднеквадратичные величины веса тела были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P < 0,0028$), независимо от того, учитывали ли при анализе вес тела животных в день DOF 0, в качестве ковариаты, или нет.

Средние величины ADWG в период со дня DOF 0 по день DOF+20 составляли 0,1 кг/день, 0,2 кг/день, 0,2 кг/день и 0,2 кг/день для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, групп, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группы отрицательного контроля соответственно. В обеих вакцинированных группах величина ADWG была статистически значимо выше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($P < 0,0028$), независимо от того, учитывали ли при анализе вес тела животных в день DOF 0, в качестве ковариаты, или нет.

Обобщение данных о весах тела поросят в группах в дни DOF 0 и DOF+20 и величинах ADWG (кг/день) в период со дня DOF 0 по день DOF+20 представлено ниже в таблицах 6.25 и 6.26.

Таблица 6.25: Обобщение данных о весах тела поросят в группах в дни DOF 0 и DOF+20 и величинах ADWG (кг/день) в период со дня DOF 0 по день DOF+20

День(дни) исследования	Группа*	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	95% CI		SD
вес тела в день DOF+0	1	47	0,9	2,0	1,40	1,34	1,274	1,411	0,234
	2	99	0,9	2,1	1,40	1,43	1,388	1,479	0,227
	3	111	0,9	2,0	1,40	1,40	1,360	1,448	0,234
	4	54	0,9	1,9	1,40	1,39	1,335	1,454	0,218
вес тела в день DOF+20	1	47	1,5	6,1	3,70	3,80	3,462	4,146	1,164
	2	99	2,4	8,3	5,50	5,42	5,168	5,673	1,266
	3	111	2,1	8,2	5,30	5,19	5,000	5,388	1,032
	4	54	2,4	6,9	5,20	5,26	5,008	5,511	0,922
ADWG (в период со дня DOF+0 по день DOF+20)	1	47	0,015	0,235	0,1150	0,1231	0,10649	0,13968	0,05653
	2	99	0,065	0,340	0,2000	0,1993	0,18770	0,21099	0,05837
	3	111	0,055	0,330	0,1950	0,1895	0,18078	0,19823	0,04638
	4	54	0,060	0,260	0,1925	0,1932	0,18305	0,20343	0,03733

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля.

Таблица 6.26: Обобщение данных о среднеквадратичных величинах веса тела и ADWG (кг/день) в группах – результаты анализа (Р-значения) различий между группами

День(дни) исследования	Группа*	Среднеквадрат. величина	95%-ный доверительный интервал		Р
вес тела в день DOF+0	1	1,32	1,169	1,477	
	2	1,42	1,318	1,522	
	3	1,41	1,317	1,497	
	различие 1-2	-0,10	-0,281	0,088	0,2972
	различие 1-3	-0,08	-0,262	0,094	0,3467
вес тела в день DOF+20	1	3,82	3,072	4,567	
	2	5,32	4,827	5,819	
	3	5,35	4,910	5,785	
	различие 1-2	-1,50	-2,401	-0,606	0,0016
	различие 1-3	-1,53	-2,394	-0,662	0,0010
вес тела в день DOF+20**	1	4,01	3,341	4,685	
	2	5,28	4,843	5,727	
	3	5,34	4,950	5,728	
	различие 1-2	-1,27	-2,078	-0,466	0,0028
	различие 1-3	-1,33	-2,103	-0,550	0,0013
ADWG (в период со дня DOF+0 по день DOF+20)	1	0,125	0,0903	0,1594	
	2	0,195	0,1722	0,2181	
	3	0,197	0,1768	0,2172	
	различие 1-2	-0,070	-0,1118	-0,0289	0,0014
	различие 1-3	-0,072	-0,1122	-0,0322	0,0008
ADWG (в период со дня DOF+0 по день DOF+20**)	1				
		0,130	0,0969	0,1640	
	2	0,194	0,1720	0,2161	
	3	0,197	0,1773	0,2162	
	различие 1-2	-0,064	-0,1039	-0,0233	0,0028
	различие 1-3	-0,066	-0,1052	-0,0275	0,0013

- 5 *группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля.

** вес в день DOF+0 использовали в качестве ковариаты.

10 Результаты аутопсии поросят и диагнозы

Правильность классификации всех плодов как мертворожденных, мумифицированных или задавленных при опоросе, была подтверждена при

осуществлении аутопсии за исключением 8 плодов. Два плода в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были зарегистрированы как мертворожденные (40-S1, 66-S1), однако при проведении аутопсии были выявлены заполненные воздухом легкие, свидетельствующие о том, что животные были живыми в момент рождения. Два плода в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были зарегистрированы как задавленные (1-C1, 79-C2), однако при проведении аутопсии у обоих плодов были обнаружены не заполненные воздухом легкие, свидетельствующие о том, что они не дышали. Один плод, родившийся в группе, обработанной вакциной с низким титром, был зарегистрирован как мертворожденный (85-S2), однако при проведении аутопсии были выявлены заполненные воздухом легкие, свидетельствующие о том, что поросенок был жив в момент рождения. Три поросенка, родившиеся в группе, обработанной вакциной с высоким титром, были зарегистрированы как задавленные (36-C1, 36-C2, 65-C1), однако при проведении аутопсии у них были обнаружены не заполненные воздухом легкие, свидетельствующие о том, что они не дышали. Вследствие небольшого количества плодов, неправильно зарегистрированных в момент опороса, в анализ продуктивности подсвинок изменения не вносили.

Один поросенок, родившийся в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, а именно 102-428, умер после взятия образца крови, что было подтверждено при проведении аутопсии.

Результаты анализа легких у поросят с помощью qПЦР

У подвергнутых аутопсии плодов и мертвых поросят средние величины вирусной нагрузки в легких по данным qПЦР составляли 4,68, 4,09, 3,55 и 0,0 $\log_{10}$ GE/мл для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, групп, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром и группы отрицательного контроля соответственно. Статистических анализов этих данных не проводили.

Обобщение результатов определения методом qПЦР PRRSV-вирусной нагрузки в легких ($\log_{10}$ GE/мл) в различных группах представлено ниже в таблице 6.27.

Таблица 6.27: Обобщение результатов определения методом qПЦР PRRSV-вирусной нагрузки в легких ($\log_{10}$ GE/мл) у поросят в различных группах

Группа	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение
1	141	0,00	7,95	5,140	4,810	5,390	2,990	4,676
2	79	0,00	7,45	4,780	3,000	5,260	2,620	4,092
3	75	0,00	6,84	4,220	3,000	5,100	5,620	3,547
4	4	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

*группа 1 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с низким титром; группа 3 - группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 с высоким титром; группа 4 – группа отрицательного контроля.

Обсуждение/выводы

Для достижения цели исследования в план исследования были включены в день D0 четыре группы восприимчивых к PRRS подсвинок: контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, которой вводили контрольный продукт (группа 1); группа, которую обрабатывали вакциной с низким титром, а именно $1 \times 10^{2,43}$ TCID₅₀ MLV PRRS 94881 (IVP № 1, группа 2); группа, которую обрабатывали вакциной с высоким титром, а именно $1 \times 10^{3,90}$ TCID₅₀ MLV PRRS 94881 (IVP № 2, группа 3); и группа отрицательного контроля (группа 4), которой также вводили контрольный продукт. Каждую обработку проводили с использованием дозы 2,0 мл, которую вводили IM примерно за 28 дней до осеменения (день D0).

Для определения минимальной иммунизирующей дозы MLV PRRS 94881 две группы, обработанные вакциной с различными титрами, и контрольную группу, предназначенную для контрольного заражения, подвергали контрольному заражению в день D118 (примерно на 90-й день периода беременности) гетерологичным европейским изолятом PRRSV (изолят 190136) и оценивали после осуществления контрольного заражения процент и количество живых поросят на помёт в момент рождения (день опороса, DOF) и процент и количество живых поросят на помёт, достигших возраста 21 дня (DOF +21).

Валидация исследования (группа отрицательного контроля 4)

Для того чтобы иметь возможность удостовериться в том, что исходные подсинки не были заражены PRRSV и что в процессе исследования не имели

место контакт с попавшим извне PRRSV или перекрестное заражение между группами обработки и контрольными группами, в план исследования была включена группа отрицательного контроля (группа 4). Подсвинки, входящие в группу отрицательного контроля, на протяжении всего исследования имели

5 негативный статус в отношении антител к вирусу PRRS. Кроме того, подсвинки из этой группы и их потомство имели также негативный статус в отношении

10 вiremии PRRSV (по данным qПЦР) во все моменты времени, в которые проводили анализ, за исключением животного № 108 в день DOF+7. Для подсвинки № 108 результат анализа оказался «позитивным» в день DOF+7, хотя

15 во все другие моменты времени результаты qПЦР были «негативными» и результаты анализа рожденных ее поросят на присутствие ПНК PRRSV также были «негативными». Было принято решение рассматривать этот результат как ошибку, обусловленную загрязнением образца, а не заражением PRRSV. Данные результаты свидетельствуют о том, что группа отрицательного контроля

оставалась незараженной PRRS в течение периода исследования, и тем самым валидируют результаты настоящего исследования.

Валидация воспроизводимой модели контрольного заражения PRRSV
(контрольная группа 1, подвергнутая контрольному заражению)

Модель контрольного заражения, основанная на использовании

20 вирулентного штамма, выведенного из европейского PRRSV, который позволяет индуцировать адекватное и воспроизводимое клиническое заболевание PRRS, необходима для адекватной оценки эффективности вакцины против PRRS в лабораторных условиях. После инокуляции изолята 190136 европейского вируса PRRS ($1 \times 10^{6,30}$ TCID₅₀/6 мл) в контрольной группе, подвергнутой

25 контрольному заражению, было только 54,4% живых поросят на помёт при рождении (в группе отрицательного контроля их было 93,0%), 17,5% и 28,1% на помёт мертворожденных и мумифицированных поросят соответственно (в группе отрицательного контроля их было 7,0% и 0,0% соответственно), у 91,6%

30 поросят на помёт были выявлены клинические признаки заболевания по меньшей мере в один из дней в период со дня DOF+1 по DOF+20 (в группе отрицательного контроля они были выявлены у 3,2% поросят на помёт), в возрасте 20 дней среднее количество живых поросят на помёт составляло 2,9 (в группе отрицательного контроля среднее количество составляло 10,8) и у 86,3%

поросят на помёт при рождении была выявлена виремия (0% в группе отрицательного контроля). Эти результаты свидетельствуют о том, что у подсвинок из невакцинированной контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, и у их потомства индуцировалось серьезное клиническое заболевание со специфическими для PRRS признаками, что валидирует указанную модель контрольного заражения в качестве адекватного инструмента для клинического лабораторного исследования эффективности вакцины против PRRS и, более конкретно, для определения MID MLV PRRS 94881 для подсвинок.

Определение минимальной иммунизирующей дозы MLV PRRS 94881 для подсвинок (обработка дозами вакцины с низким и с высоким титром; группы 2-3)

Определение MID MLV PRRS 94881 для подсвинок базировалось на том, что в вакцинированной группе, которую обрабатывали вакциной с наименьшим титром, был получен более высокий процент или количество живых поросят на помёт при рождении и более высокий процент или количество живых поросят на помёт, достигших возраста 20 дней после контрольного заражения, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению.

В качестве одного из двух основных критериев для определения MID MLV PRRS 94881 был выбран процент (или количество) живых поросят на помёт при опоросе. Выбор указанного первого основного критерия был основан на том факте, что заражение PRRSV беременных подсвинок и свиноматок, как правило, приводит к появлению мертворожденных и мумифицированных поросят, что обуславливает низкое количество живых поросят при опоросе. Количество живых поросят на опорос при рождении определяли путем суммирования количества здоровых живых, ослабленных живых и задавленных/убитых поросят на момент опороса. Поросят, зарегистрированных как задавленные или убитые, включали в категорию «живые», поскольку результаты аутопсии подтверждали, что эти поросята были живыми в момент рождения и умерли вскоре после этого в результате травмы. Как в группе, обработанной вакциной с низким титром, так и в группе, обработанной вакциной с высоким титром, был выявлен статистически значимо более высокий процент живых поросят на помёт при опоросе по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному

заражению ($P \leq 0,0455$), следовательно, эффективность вакцины удовлетворяла этому критерию. Хотя не было выявлено статистически значимого различия в среднем количестве живых поросят на помёт при опоросе между группами, обработанными вакциной с низким и с высоким титром ($P \geq 0,1857$), как в группе, обработанной вакциной с низким титром, так и в группе, обработанной вакциной с высоким титром, было выявлено существенно большее среднее количество живых поросят на помёт при опоросе (средние количества составляли 8,3 и 8,6 поросят на помёт соответственно), чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, (среднее количество составляло 6,5 поросят на помёт), это является дополнительным доказательством и подтверждением того, что у указанных животных после контрольного заражения было выявлено благоприятное лечебное действие вакцины.

В качестве второго критерия для определения MID MLV PRRS 94881 был выбран процент (или количество) живых поросят на помёт, достигших возраста 20 дней, поскольку иммунитет к PRRS у подсвинок должен влиять на заражение поросят в утробе и передачу вируса от подсвинки к живым поросётам. Поросята, инфицированные вирусом PRRS в утробе, и родившиеся живыми, или инфицированные вирулентным вирусом PRRS после опороса в результате его переноса от подсвинки, как правило, умирают в доотъемный период в результате осложнения, связанного с PRRS. В настоящем исследовании было установлено, что в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и в группе отрицательного контроля достигли 20-дневного возраста 43,6%, 73,8%, 83,8% и 100% живых поросят на помёт соответственно ($P \leq 0,0203$). Средние количества поросят на помёт в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и в группе отрицательного контроля, достигших 20-дневного возраста, составляли 2,9, 6,2, 6,9 и 10,8 соответственно ($P \leq 0,0063$). В обеих вакцинированных группах процент и количество живых поросят на момент отъема были статистически значимо ($P \leq 0,0203$) более высокими, таким образом, указанный критерий решения поставленной в исследовании задачи был выполнен.

Дальнейший анализ данных, полученных при опоросе, дал дополнительную информацию, подтверждающую эффективность вакцины после контрольного заражения PRRSV, прежде всего в группе, обработанной вакциной с высоким титром. В группе, обработанной вакциной с высоким титром, были выявлены статистически значимо более высокий процент и большее среднее количество здоровых поросят при рождении ($P \leq 0,0211$); и при этом были выявлены статистически значимо более низкий процент и среднее количество ослабленных поросят и мумифицированных плодов ($P \leq 0,0090$) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению. Эти данные подтверждают то, что высокая доза вакцины индуцирует защитный иммунитет против вирулентного и гетерологичного штамма PRRSV, который использовали для контрольного заражения. В группе, обработанной вакциной с низким титром, также была выявлена эффективность вакцины при опоросе, о чем свидетельствовал более высокий процент здоровых живых поросят на помёт ($P = 0,0138$) и статистически значимо более низкий процент и среднее количество мумифицированных плодов ($P \leq 0,0190$). В отличие от этого, между группами не было выявлено различий в проценте или количестве мертворожденных плодов или задавленных/убитых поросят при опоросе ($P \geq 0,1681$).

Через семь дней после контрольного заражения (день D125) в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром, были выявлены статистически значимо более низкие проценты подсвинок с позитивными по данным qПЦР результатами анализа на присутствие РНК PRRSV, а также статистически значимо более низкая вирусная нагрузка в обеих группах по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P \leq 0,0001$). Эти данные служат дополнительным подтверждением того, что оба уровня доз вакцины индуцировали адекватный иммунитет у подсвинок, обуславливающий статистически значимо более низкий уровень вирусной репликации после контрольного заражения. Аналогично этому в группах, обработанных вакциной с низким и с высоким титром, были выявлены более низкие проценты подсвинок с позитивными результатами qПЦР в дни DOF 0 и DOF+13, а также более низкая вирусная нагрузка в обеих группах в указанные дни исследования ($P \leq 0,0155$). В группе, обработанной вакциной с низким титром, в день D132 имел место статистически значимо более низкий процент

подсвинок с позитивными результатами qПЦР и более низкая вирусная нагрузка ($P \leq 0,0290$); при этом не было выявлено статистически значимых различий в отношении этого же набора параметров между группой, обработанной вакциной с высоким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P \geq 0,1144$). В дни DOF+7 и DOF+20 между вакцинированными группами и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимых различий в проценте подсвинок с позитивными результатами qПЦР или в величине вирусной нагрузки ($P \geq 0,1719$).

Как правило, PRRSV не индуцирует клинических симптомов заболевания у подсвинок и свиноматок, отличных от выкидышей. В настоящем исследовании было установлено, что у 25%, 25%, 38% и 60% подсвинок в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и в группе отрицательного контроля соответственно, были выявлены клинические симптомы заболевания (т.е. для которых балл клинического обследования был > 0) по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения. Не было выявлено статистически значимых различий между вакцинированными группами и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в проценте подсвинок, у которых имелись клинические симптомы заболевания по меньшей мере в один из дней в период со дня D116 по день DOF +20 ($P \geq 0,7043$). У подсвинок, у которых в определенной форме проявлялись клинические признаки заболевания, они имели место в околородовой период, а не сразу после контрольного заражения. Высокий процент подсвинок в группе отрицательного контроля (60%), у которых проявлялись клинические признаки заболевания, и тот факт, что клинические признаки заболевания во всех группах отмечались в основном в околоопоросный период, подтверждает, что клинические признаки заболевания были обусловлены не заболеванием PRRS, а скорее физиологическими изменениями, ассоциированными с родами.

В день D0 все подсинки по данным ELISA имели PRRS-серонегативный статус, что подтверждает соблюдение критериев включения подопытных животных в исследование. Аналогично этому, все подсинки по данным ELISA имели серонегативный статус в день D7. У вакцинированных подсвинок первые PRRS-серопозитивные результаты по данным ELISA были получены в день D14,

а наиболее высокие уровни сероконверсии, составлявшие 65% и 60%, были выявлены в группах, обработанных вакциной в низкой и высокой дозе соответственно, в день D56 ($P < 0,0001$). В отличие от этого, животные в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, сохраняли PRRS-серонегативный статус по данным ELISA в течение периода вплоть до 7 дней после контрольного заражения (день D125). Со дня D132 и до завершения исследования подсвинки во всех группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, имели PRRS-серопозитивный статус по данным ELISA. Процент позитивных в отношении виремии подсвинок в обеих вакцинированных группах достигал пика после вакцинации в день D7, составлявшего 50% и 36% в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром соответственно ($P \leq 0,0007$). Уровень виремии быстро снижался до 4% (1 животное из 28, № 64) и 0% (0 животных из 28) в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром соответственно, в день D14 ($P = 1,0000$ или тест не проводили). В день D21 виремия оставалась на уровне 4% в группах, обработанных вакциной с низким титром (1 животное из 28, № 56) и с высоким титром (1 животное из 28, № 91). В день D56 одно животное из 26 (4%, № 89) в группе подсвинок, обработанных вакциной с низким титром, и одно животное из 25 (4%, № 66) в группе подсвинок, обработанных вакциной с высоким титром, имели позитивный в отношении виремии статус. Все подсвинки имели негативный в отношении виремии статус в дни D84 и D118.

Не было выявлено статистически значимых различий между обеими группами, обработанными вакциной с различными титрами, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в проценте подсвинок на группу, у которых была выявлена аномалия при клиническом обследовании по меньшей мере в один из дней после вакцинации в период со дня D1 по день D113 ($P = 1,0000$). Конкретно, только у трех подсвинок имелись какие-либо аномалии, полученные при клиническом обследовании в указанный период времени. У двух подсвинок была выявлена хромота (у одной подсвинки в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и у одной подсвинки в группе отрицательного контроля) и у одной подсвинки в группе, обработанной вакциной с низким титром, было выявлено опухание левой

области шеи. Поскольку вакцину вводили в правую область шеи, то не было зафиксировано нежелательных явлений, ассоциированных с указанной вакциной.

Результаты оценки PRRS-виремии у поросят в день DOF позволили лучше оценить уровень защиты в организме подсвинок, препятствующей заражению поросят через плаценту. В день DOF средний процент поросят на подсвинку, имеющих позитивный по данным qПЦР статус, составлял 58,1% и 55,0% в группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром соответственно. В отличие от этого, в группе контрольного заражения средний процент поросят на подсвинку, для которых были получены позитивные результаты анализа методом qПЦР сыворотки/общей воды организма, составлял 86,3%, что было статистически значимо выше, чем в обеих вакцинированных группах ($P \leq 0,0381$). При исследовании вирусной нагрузки у поросят в день DOF 0 было установлено, что у поросят, родившихся у подсвинок из группы, обработанной вакциной с высоким титром, вирусная нагрузка была статистически значимо ниже, чем у поросят, рожденных подсвинками из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($P=0,0030$); при этом не было выявлено различия в вирусной нагрузке между поросятами, рожденными подсвинками из группы, обработанной вакциной с низким титром, рожденными подсвинками из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($P=0,0620$). Статистически значимые снижения ($P \leq 0,05$) процента поросят на подсвинку, имеющих позитивный в отношении виремии статус, свидетельствует о снижении вертикальной передачи вирулентного PRRSV от вакцинированной подсвинки ее потомству при использовании для иммунизации любой из рассмотренных доз MLV EU PRRS 94881. Кроме того, в группе, обработанной вакциной с высоким титром, медианная величина вирусной нагрузки в сыворотке/общей воде организма на подсвинку по данным qПЦР составляла $3,00 \log_{10}$ GE/мл в день DOF; в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, медианная величина вирусной нагрузки на подсвинку по данным qПЦР составляла $6,40 \log_{10}$ GE/мл ($P=0,0030$). В день DOF не было выявлено статистически значимого различия в вирусной нагрузке на подсвинку между группой, обработанной вакциной с низким титром, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($P=0,0620$). Эти

данные служат дополнительным подтверждением эффективности высокой дозы MLV PRRS 94881 при ее введении подсвинкам и свиноматкам.

В группах, обработанных вакциной с низким титром и с высоким титром, средние количества поросят на помёт, у которых были выявлены клинические признаки заболевания (балл клинического обследования > 0) по меньшей мере в один из дней в период со дня DOF+1 по день DOF +20, составляли 32,5% и 33,4% соответственно. Эти результаты были существенно ниже, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в которой указанные признаки были выявлены в среднем у 91,6% поросят на помёт ($P \leq 0,0001$), что служит дополнительным подтверждением эффективности обеих уровней доз вакцины.

В день DOF 0 между группами не было выявлено статистически значимых различий в среднем весе тела ($P \geq 0,2972$); при этом в обеих вакцинированных группах средние веса тела в день DOF+20 и величины ADWG в период со дня DOF 0 по день DOF+20 были статистически значимо выше ($P \leq 0,0028$). И в этом случае также полученные результаты подтверждают эффективность обеих доз MLV PRRS 94881.

Результаты аутопсии подтвердили правильность классификации почти всех плодов на момент опороса. Вследствие очень небольшого количества плодов, которые были зарегистрированы как раздавленные, в то время как они в действительности были мертворожденными, и как мертворожденные, в то время как в действительности они были раздавлены при опоросе, по сравнению с общим количеством плодов, правильно классифицированных в момент опороса, не вносили изменений в данные о продуктивности подсвинок до осуществления их анализа. Один поросенок, родившийся в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, умер после взятия образцов крови. Поскольку эта ситуация касалась только одного поросенка по сравнению с большим общим количеством поросят в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, то указанного поросенка не исключали из анализа.

Образцы из легких были взяты из 141, 79, 75 и 4 мертвых плодов/поросят из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, групп, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, и группы отрицательного контроля соответственно. По данным qПЦР средние величины

вирусной нагрузки в легких составляли 4,68, 4,10, 3,55 и 0,00 log₁₀ GE/мл в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, группах, обработанных вакциной с низким титром, с высоким титром, в группе отрицательного контроля соответственно. Анализа этих данных не проводили, поскольку поросят, доживших до 20-дневного возраста, не подвергали аутопсии, однако эти результаты свидетельствуют о том, что, когда осуществляли контрольное заражение вирулентным PRRSV, то у поросят, рожденных подсвинками, вакцинированными с помощью MLV PRRS 94881, имела место меньшая вирусная нагрузка в легких.

В заключение, следует отметить, что в настоящем исследовании выявлены статистически значимо более высокие проценты живых поросят на помёт при опоросе ($P \leq 0,0455$) и более высокие проценты и количества поросят на помёт при отъеме ($P \leq 0,0203$) в обеих вакцинированных группах по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению. Таким образом, цель исследования была достигнута и результаты настоящего исследования позволили определить величину MID MLV PRRS 94881 для подсвинок, составляющую $1 \times 10^{2,43}$ TCID₅₀/2 мл. Эти результаты были получены через 118 дней после вакцинации, которая, кроме того, обеспечивала продолжительность действия иммунитета (DOI) у подсвинок, составлявшую примерно 4 месяца.

На основе анализа вспомогательных данных было установлено, что при использовании высокой дозы MLV PRRS 94881 ($1 \times 10^{3,90}$ TCID₅₀/2 мл) были выявлены более высоким процент и количество здоровых поросят на подсвинку при опоросе ($P \leq 0,0211$), более низкий процент и количество ослабленных поросят и мумифицированных плодов ($P \leq 0,0090$), более низкий процент подсвинок с позитивным по данным qПЦР статусом и более низкая вирусная нагрузка у подсвинок после контрольного заражения в дни D125, DOF 0 и DOF+13 ($P \leq 0,0155$), более низкий процент поросят на подсвинку с позитивным по данным qПЦР статусом и более низкая вирусная нагрузка у поросят в день DOF 0 ($P \leq 0,0030$), меньший процент поросят на подсвинку, имеющих клинические признаки заболевания ($P < 0,0001$), и более высокий вес тела поросят в день DOF+20 и большая величина ADWG ($P < 0,0013$).

В группе, обработанной вакциной в низкой дозе, были выявлены более высокий процент здоровых поросят на подсвинку при опоросе ($P = 0,0138$), более

низкий процент и количество мумифицированных плодов ($P \leq 0,0190$), более низкий процент подсвинок с позитивным по данным qПЦР статусом и более низкая вирусная нагрузка у подсвинок после контрольного заражения в дни D125, D132, DOF 0 и DOF+13 ($P \leq 0,0290$), более низкий процент поросят на подсвинку, имеющих позитивный по данным qПЦР статус в день DOF 0 ($P=0,0381$), более низкий процент поросят на подсвинку, имеющих клинические признаки заболевания ($P < 0,0001$), и бóльший вес тела поросят в день DOF+20 и большая величина ADWG ($P < 0,0028$).

Пример 7. Оценка начала развития вызываемого MLV PRRS 94881 иммунитета у восприимчивых поросят, которую проводили после контрольного заражения гетерологичным европейским изолятом вируса PRRS через две недели после вакцинации

Задача настоящего исследования на основе вакцинации-контрольного заражения заключалась в оценке того, имеет ли место начало развития иммунитета (OOI) через две недели после введения вакцины-кандидата на основе изолята 94881, выведенного из европейского вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней, а именно, модифицированного живого вируса (MLV PRRS 94881), восприимчивым поросятам возрастом 14 ± 3 дней. Основным критерий эффективности, выполнение которого должно свидетельствовать о том, что имеет место OOI через 2 недели после вакцинации, заключался в демонстрации того, что имело место статистически значимое различие ($p \leq 0,05$) между повреждениями легких после контрольного заражения в вакцинированной группе (группа 1) и невакцинированной контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (группа 2). Вспомогательные параметры включали клинические оценки после вакцинации, результаты клинических обследований после контрольного заражения, ректальные температуры, средний суточный прирост массы, оценки антител к вирусу PRRS и уровень виремии в образцах сыворотки и количественные оценки вируса PRRS в образцах, взятых из легких при проведении аутопсии.

Поросят случайным образом включали либо в группу 1 (которую обрабатывали вакциной на основе MLV PRRS 94881, содержащей $1 \times 10^{3,82}$ TCID₅₀/мл, и подвергали контрольному заражению; $n=20$), группу 2 (которую обрабатывали плацебо-вакциной и подвергали контрольному заражению; $n=20$)

или группу 3 (которую обрабатывали плацебо-вакциной и не подвергали контрольному заражению; $n=10$). Поросят содержали в пластиковых боксах с приподнятыми полами ($n=5$ животных/бокс). Каждую группу обработки содержали в отдельном помещении для того, чтобы избежать переноса PRRSV механическими путями, включая перенос в аэрозольной форме.

Все животные, включенные в настоящее исследование, участвовали в нем до его завершения. В процессе настоящего исследования не было выявлено никаких нежелательных явлений. В день D24 средние баллы повреждений легких составляли 27,4% и 54,8% в группе вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Средний балл повреждений легких в группе вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0002$),

поэтому полученные результаты удовлетворяли основному критерию эффективности, т.е. было установлено, что ООИ имело место через 2 недели после однократной вакцинации. Было установлено, что в дни D14, D17 и D21 в группе вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней статистически значимо бóльшая пропорция животных имела позитивные титры антител к вирусу PRRS по сравнению с пропорцией животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0012$). Средняя величина AUC, характеризующая виремию, в период со дня D17 по день D24 после контрольного заражения была статистически значимо меньше в группе вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (50,72 и 54,61 $\log_{10}$ GE/мл соответственно; $p=0,0039$). У

вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней не было выявлено признаков заторможенности (0%) после осуществления контрольного заражения, в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, она была выявлена у 45% свиней ($p=0,0012$). На протяжении фазы исследования после контрольного заражения (дни с SD14 по SD24) приросты массы у вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней были больше, чем у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (0,3 и 0,1 кг соответственно; $p=0,0003$).

Статистически значимо меньшие повреждения легких, клинические признаки, уровень репликации вируса в крови и легких после контрольного заражения, а также более высокие показатели роста у вакцинированных животных свидетельствуют об эффективности вакцины против вирулентного PRRSV в том случае, когда контрольное заражение осуществляли через 2 недели после вакцинации. Таким образом, эти данные подтверждают, что начало развития иммунитета имело место не позже чем через 2 недели после вакцинации с использованием MLV PRRS 94881.

Задачи/цели исследования

Задача настоящего исследования на основе вакцинации-контрольного заражения заключалась в оценке того, имеет ли место начало развития иммунитета (ООИ) через две недели после введения вакцины-кандидата на основе изолята 94881, выведенного из европейского вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней, а именно, модифицированного живого вируса (MLV PRRS 94881), восприимчивым поросётам возрастом 14 ± 3 дней. Основной критерий эффективности, выполнение которого должно свидетельствовать о том, что имеет место ООИ через 2 недели после вакцинации, заключался в демонстрации того, что имело место статистически значимое различие ($p \leq 0,05$) между повреждениями легких после контрольного заражения в вакцинированной группе (группа 1) и невакцинированной контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (группа 2).

Вторичные параметры эффективности, которые анализировали при сравнении вакцинированной группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, включали клинические оценки после вакцинации, результаты серологического анализа на PRRS, оценку уровня PRRS-виремии после контрольного заражения, результаты клинических обследований после контрольного заражения, средний суточный прирост массы (ADWG), ректальные температуры и количественную оценку PRRSV в легких.

Группа отрицательного контроля (группа 3), которую не подвергали ни вакцинации, ни контрольному заражению, была включена в исследование для демонстрации того, что исходное стадо не было заражено PRRSV на протяжении периода испытания и что в течение настоящего опыта биобезопасность не нарушалась.

График событий

Таблица 7.1 График событий

День исследования	Даты	Основные события исследования
-8	14 декабря 2009 г.	Отбор животных на основе PRRS-негативного статуса по данным ELISA
-1	21 декабря 2009 г.	Прибытие в VRI; обследование состояния здоровья
с -1 по 12	с 21 декабря 2009 по 03 января 2010 г.	Клинические оценки
0	22 декабря 2009 г.	Измерение веса тела; вакцинирование группы 1 с использованием IVP, вакцинирование групп 2 и 3 с использованием CP
7	29 декабря 2009 г.	Взятие образцов крови
с 13 по 24	с 04 января 2010 г. по 15 января 2010 г.	Клинические обследования и измерение ректальной температуры
14	05 января 2010 г.	Измерение веса тела и взятие образцов крови; контрольное заражение групп 1 и 2 гетерологичным изолятом европейского вируса PRRS
с 17 по 21	с 08 января 2010 г. по 12 января 2010 г.	Взятие образцов крови
24	15 января 2010 г.	Умерщвление и осуществление аутопсии свиней после сбора данных и образцов; Балльная оценка патологии легких; взятие образцов ткани легких

План исследования

5

Таблица 7.2 План исследования

Группа	Количество поросят в день D0	Обработка в день D0 (возраст 14 ± 3 дней)	Контрольное заражение в день D14 дозой 1 мл/ноздрю и введение 1 мл IM PRRSV 205817	Умерщвление и аутопсия в день D24
1	20	1,0 мл IM IVP (1 × 10 ^{3,82} TCID ₅₀ /мл)	Да	Да
2	20	1,0 мл IM контрольного продукта (CP; продукт-плацебо, не содержащий MLV PRRS 94881)	Да	Да
3	10	1,0 мл IM CP	Нет	Да

Критерии для проведения слепого исследования

Исследователь и уполномоченные лица не имели информации о распределенных по группам обработки животных в течение прижизненной фазы исследований. Для гарантии того, что исследование является слепым, рандомизацию и осуществление предписанных обработок с использованием IVP

10

и СР в день D0 осуществлял специалист, который не принимал участие в проведении оценок свиней (т.е. при осуществлении клинических оценок, клинических обследований или проведении аутопсии). Персонал лаборатории BIVI при выполнении поставленных перед ним задач не имел информации о том, каким продуктом производилась обработка каждой свиньи.

Материалы

Исследуемый ветеринарный продукт (IVP) и контрольный продукт (СР)

Таблица 7.3 IVP

Непатентованное название продукта:	Модифицированный живой вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней
штамм:	94881
Получение и препаративная форма:	Производственное подразделение BIVI производило MLV PRRS 94881, лот 390-005 (приложение 4) в соответствии с планом производства, код 19S1.U_ и досье EU, часть 2b. В день 0 на фирме BIVI-Ames осуществляли восстановление/разведение вакцины MLV PRRS 94881, лот 390-005 (приложение 4) с использованием забуференного фосфатом физиологического раствора (ЗФР; лот 809-003, приложение 5) для приготовления IVP, лот № 257-086. Расшифрованные составы препарата IVP представлены в приложении 7 (исходные составы могут быть получены по требованию).
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., 2621 North Belt Highway, Сент-Джозеф, шт. Миссури, 64506, США
Лот №:	N257-086
Срок годности:	Срок годности до 22 декабря 2009 г. для IVP был установлен только для целей настоящего исследования
Условия хранения:	Лиофилизированная вакцина: при 2-8°C Регидратированная/разведенная IVP: при 2-8°C или на льду
Тестирование:	Партию 390-005 тестировали в BIVI-QC согласно проекту плана производства и досье EU, часть 2F. Начало и завершение процедуры вакцинации осуществляли в контакте с персоналом BIVI-Ames. Персонал лаборатории BIVI-Ames осуществлял тестирование аликвот IVP до и после вакцинации для определения вирусного титра в соответствии с процедурой титрования PRRSV (приложение 1, дополнение 6).
Результаты тестирования:	Продукт с серийным номером 390-005: получены удовлетворительные результаты (приложение 4). IVP, лот N257-086: средний титр $1 \times 10^{3,82}$ TCID₅₀/мл (приложение 7).
Сохранение IVP:	Препарат IVP приготавливали для целей настоящего исследования и не сохраняли.

Таблица 7.4 СР

Непатентованное название продукта:	Плацебо
Препаративная форма:	Производственное подразделение BIVI производило лиофилизированный продукт, представляющий собой плацебо, который содержал инертный материал, включенный в состав серийной вакцины, не содержащей MLV PRRS 94881 (лот N240-191-062409, приложение 6). В день D0 на фирме BIVI-Ames осуществляли восстановление/разведение продукта, лот N240-191-062409, с использованием забуференного фосфатом физиологического раствора (ЗФР; лот 809-003, приложение 5) для приготовления СР, лот № 257-085. Расшифрованные составы препарата IVP представлены в приложении 7 (исходные составы могут быть получены по требованию).
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., 621 North Belt Highway Сент-Джозеф, шт. Миссури, 64506, США
Номер лота:	N257-085
Срок годности:	Срок годности до 22 декабря 2009 г. был установлен для СР только для целей исследования.
Условия хранения:	Ллиофилизированная вакцина: при 2-8°C регидратированный СР: при 2-8°C или на льду
Тестирование:	СР тестировали в BIVI-QC в отношении соответствия стерильности требованиям ЕФ согласно специальному плану 96 (приложение 1, дополнение 5).
Результаты тестирования:	Установлено, что СР был стерильным (приложение 7).
Сохранение СР:	СР приготавливали только для целей настоящего исследования и не сохраняли.

Материал, применяемый для контрольного заражения

Таблица 7.5 Материал, применяемый для контрольного заражения

Название/номер изолята	Изолят 205817 вируса PRRS
Место и дата выделения, включая клинические симптомы	Изолят 205817 европейского вируса PRRS был выведен из изолята 190136, первоначально полученного из ткани легкого новорожденного поросенка на ферме, где были выявлены типичные касающиеся репродуктивной способности признаки PRRS (выкидыши у свиноматок и слабость новорожденных поросят) во время вспышки заболевания, имевшей место в Нижней Саксонии, Германия, в апреле 2004 г. Штатные ветеринарные врачи передали образцы в лабораторию bioScreen (образец был получен 21 апреля 2004 г.) для диагностического тестирования. Изолят № 190136 размножали непосредственно на клетках линии AK-MA104 и получали чистую маточную культуру штамма для контрольного заражения с целью применения для будущих клинических исследований в BIVI. Чистую культуру изолята 190136 использовали для инокуляции свиней с целью оценки ее способности воспроизводить респираторное заболевание со специфическими для PRRS признаками в условиях контролируемого лабораторного эксперимента. У подвергнутых контрольному заражению животных проявлялся респираторный дистресс-синдром, и при гистопатологическом исследовании было выявлено наличие интерстициальной пневмонии. Вирус PRRS был успешно повторно выделен из областей повреждения легкого и изолят получил обозначение 205817. Изолят 205817 размножали непосредственно на

Название/номер изолята	Изолят 205817 вируса PRRS
	клетках линии MA104 и получали чистую маточную культуру штамма для контрольного заражения с целью применения для будущих клинических исследований в BIVI.
Препаративная форма:	Вирус для контрольного заражения подвергали оттаиванию и разводили средой MEM (минимальная поддерживающая среда) до получения заданного титра, составляющего примерно 1×10^6 TCID ₅₀ /3 мл в день D14. Приготавливали материал для контрольного заражения в достаточном объеме. Из материала для контрольного заражения отбирали две аликвоты.
Номер лота:	N257-093
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. – США
Условия хранения	Нерасфасованный материал для контрольного заражения хранили при $-70 \pm 10^\circ\text{C}$. После приготовления разведенный материал для контрольного заражения хранили на льду до его введения животным.
Тестирование:	Начало и завершение процедуры контрольного заражения осуществляли в контакте с персоналом BIVI-Ames. Персонал лаборатории BIVI-Ames осуществлял тестирование аликвот до и после контрольного заражения для определения титра вируса согласно процедуре титрования PRRSV
Результаты тестирования:	Средняя величина титра в материале для контрольного заражения составляла $1 \times 10^{4,71}$ TCID ₅₀ на дозу 3 мл
Путь введения	1,0 мл/ноздрю и 1,0 мл IM в левую область шеи (введение осуществляли всем свиньям в группах 1 и 2 в день D14).
Сохранение материала для контрольного заражения:	Материал для контрольного заражения приготавливали только для целей настоящего исследования и его не сохраняли.

Обработки

Подтверждение дозирования

5 IVP вводили в дозе объемом 1,0 мл отобраным для этой цели свиньям для оценки OOI MLV PRRS 94881 через 2 недели после вакцинации. CP вводили в дозе 1,0 мл животным в группах 2 и 3 в качестве вакцины-плацебо.

Схема введения доз

10 Специалист, не участвовавший в сборе результатов исследования, вводил IVP или CP отобранной для этого свинье в правую область шеи IM в день D0 с использованием стерильного 3,0 мл шприца с разъемом типа Луер-Лок и стерильной иглы 20g $\times$ 1 дюйм (2,54 см) или 18g $\times$ 3/4 дюйма (1,91 см). Схема введения доз представлена ниже в таблице 7.6.

Таблица 7.6 Схема введения доз

Группа	Количество животных	Обработка	Доза/путь введения	День исследования
1	20	IVP	1,0 мл, IM	D0
2	20	CP	1,0 мл, IM	D0
3	10	CP	1,0 мл, IM	D0

Информация о животных

Подробное описание животных, участвовавших в исследовании

Таблица 7.7 Информация о животных

Источник:	Ферма Wilson Prairie View N5627 Highway DD Берлингтон, шт. Висконсин, 53105 США		
Количество поросят:	50		
Дата прибытия:	Свиньи прибыли в производственное помещение фирмы Veterinary Resources, Inc. (VRI), Кембридж, 21 декабря 2009 г. (день D-1).		
Обработка в момент прибытия:	После прибытия 50 свиньям, отобраным для исследования, вводили ИМ в правое бедро EXCEDE® в указанной на этикетке дозе.		
Идентификация:	У каждого животного на ухе имелась бирка с указанием индивидуального номера		
Вид	Свинья		
Порода:	Товарная порода		
Пол:	Смесь животных (самки и кастрированные самцы)		
Возрастной диапазон:	Возраст от 11 до 17 дней в день D0		
Диапазон веса тела:	От 3,2 до 5,5 кг в день D0		
Владелец подопытных животных:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.		
Физиологическое состояние:	В день D-1 Исследователь проводил обследование свиней, отобранных для участия в исследовании, было установлено, что они имели хорошее состояние здоровья и упитанность. Результаты обследования были зарегистрированы в регистрационной форме для результатов обследования состояния здоровья животных.		
Распределение свиней по группам	Группа 1 (n=20): 55, 56, 60, 72, 75, 76, 77, 83, 87, 91, 99, 102, 116, 117, 124, 141, 142, 144, 156 и 162	Группа 2 (n=20): 57, 61, 62, 68, 78, 81, 86, 89, 97, 110, 129, 132, 135, 150, 152, 154, 160, 165, 167 и 168	Группа 3 (n=10): 51, 69, 80, 85, 104, 105, 128, 131, 133 и 155

5

Критерии включения/исключения

Все поросята, участвующие в настоящем исследовании, имели негативный PRRS-статус по данным ELISA, и обследование показало, что они были здоровы в момент вакцинации.

10

Критерии исключения после включения в исследование

В период проведения исследования ни одна свинья не была исключена из опыта.

Уход за животными и их содержание

Содержание животных

В течение всего периода исследования поросят содержали на фирме Veterinary Resources, Inc. (VRI), Кембридж, шт. Айова. Группы 1, 2 и 3 содержались в одинаковых, но отдельных помещениях для обеспечения биобезопасности. Поросят содержали в каждом помещении в боксах, рассчитанных на несколько животных (по 5 поросят/бокс). Группу 1 содержали в 4 боксах в помещении 5, группу 2 содержали в 4 боксах в помещении 6, а группу 3 содержали в 2 боксах в помещении 4. Боксы представляли собой пластиковые поддоны, приподнятые на стойках, с пластиковым щелевым полом. В каждом боксе имелись кормушка с 6 отверстиями и ниппельная поилка. Все изолированные помещения имели одинаковую конструкцию, и они все удовлетворяли требованиям уровня 2 опасности для живых организмов (BL2), имели систему очистки воздуха с помощью HEPA-фильтров, механическую вентиляцию и регулируемую термостатом систему контроля температуры.

При проведении настоящего исследования было необходимо изолировать группу обработки, поскольку в научном сообществе хорошо известно, что PRRSV легко распространяется от свиньи к свинье посредством различных механизмов, включая перенос в аэрозольной форме. Это относится и к авирулентным живым вакцинам против PRRS, поскольку указанные биологические продукты включают ослабленные вирусные частицы, которые имитируют характеристики вирулентного вируса PRRS дикого типа, не обладая способностью вызывать заболевание. Применяли соответствующие методы для гарантии поддержания биобезопасности и для того, чтобы вакцинированные животные не могли случайным образом заразиться PRRSV от невакцинированных животных из группы отрицательного контроля. Персоналом исследовательского центра были приняты соответствующие меры для обеспечения требуемой чистоты и уровня дезинфекции каждого помещения перед его использованием в настоящем исследовании.

В каждом помещении в здании имелись вентиляторы и нагреватели для того, чтобы обеспечивать необходимую циркуляцию воздуха и подогрев. Каждое помещение имело отдельную, но идентичную систему вентиляции, так что не происходило обмена воздухом между помещениями.

Твердый корм хранили в мешках в условиях, обеспечивающих отсутствие паразитов. Животные имели свободный доступ к воде. Поросята имели свободный доступ к поступающему в продажу корму (Lean Metrics Infant, фирма Purina Mills, Сент-Луис, шт. Миссури), дополненному лекарственными средствами тиамулином (35 г/тонну) и хлортетрациклином (400 г/тонну), соответствующему их размеру, возрасту и состоянию, согласно принятой в регионе животноводческой практике.

По мнению Исследователя перед началом опыта подсвинки имели хорошее состояние здоровья и упитанность.

В процессе исследования у некоторых животных были выявлены небольшое ухудшение состояния тела, появление грубого волосяного покрова, опухшие суставы и хромота различной степени. По мнению Исследователя все эти явления представляли собой неспецифические состояния (состояния неясной этиологии), которые обычно встречаются в группах свиней при их стойловом содержании. У некоторых свиней после контрольного заражения были выявлены кашель, чихание, учащенное дыхание, одышка и заторможенность от слабой до средней степени, и их рассматривали как типичные клинические признаки, ассоциированные с пневмонией, хотя и неясной этиологии. По решению Исследователя при проведении настоящего опыта ни для одного из животных не требовалось проводить сопутствующие обработки.

Всех свиней, отобранных для настоящего исследования, после умерщвления и осуществления аутопсии ликвидировали посредством промышленной кремации в день D24. Никаких пищевых продуктов от животных, участвовавших в настоящем исследовании, не поступало в цепь питания человека.

Оценка эффективности

Для оценки того, имеет ли место ООИ, вызываемое MLV PRRS 94881, через 2 недели после вакцинации, животных в группах 1 и 2 подвергали в день D14 контрольному заражению и оценивали повреждения легких после контрольного заражения. Считалось, что имело место ООИ через 2 недели после вакцинации, если в группе 1 (обработанной минимальной иммунизирующей дозой MLV PRRS 94881) после контрольного заражения был выявлен статистически значимо

($p \leq 0,05$) более низкий уровень патологии легких по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (группа 2).

Вспомогательные параметры эффективности, которые анализировали при сравнении вакцинированной группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, включали клинические оценки после вакцинации, результаты клинических обследований после контрольного заражения, ректальные температуры, вес тела и средний суточный прирост массы (ADWG), оценки уровней антител к вирусу PRRS и виремии в образцах сыворотки и количественную оценку вируса PRRS в образцах, взятых из легких при проведении аутопсии.

Группа отрицательного контроля (группа 3), которую не подвергали контрольному заражению, была включена в исследование для демонстрации того, что исходное стадо не было заражено вирусом PRRS и что на протяжении исследования поддерживалась биобезопасность.

Критерии валидности исследования

Необходимо, чтобы все образцы сыворотки, взятые до поставки животных и в день D0, имели негативный статус в отношении антител к вирусу PRRS.

Для того чтобы исследование считалось валидным, необходимо, чтобы образцы сыворотки, взятые у животных из групп 2 и 3 в период вплоть до дня контрольного заражения и у животных из группы 3 в период вплоть до завершения исследования, не содержали антител к вирусу PRRS.

Основной выходной параметр

Основной переменной для статистической оценки эффективности являлись общие баллы повреждений легких, полученные в день D24 исследования.

Общие баллы повреждений легких

В день 24 после осуществления сбора и регистрации данных и образцов всех участвовавших в исследовании свиней умерщвляли в соответствии с VRI SOP PRC1027 (приложение 1, дополнение 8). Аутопсию каждой свиньи проводили согласно VRI SOP PRC 1028. Уполномоченное лицо проводило вскрытие грудной полости и изъятие сердца и легких. Исследователь проводил обследование каждого набора легких, описывал любую выявленную макроскопическую патологию и определял % патологии для каждой доли легких. Результаты обследований и полученные данные регистрировали в

регистрационной форме отчета об аутопсии. Для каждой свиньи определяли общий балл повреждений легких с использованием ЕФ-формулы.

Вспомогательные параметры

5 Другие параметры, которые анализировали при сравнении группы 1 и группы 2, включали клинические оценки после вакцинации, результаты серологического анализа на PRRS, оценку уровня виремии после вакцинации, результаты клинических обследований после контрольного заражения, величины ADWG, ректальные температуры и количественную оценку вируса в легких после контрольного заражения. Эти параметры анализировали в качестве
10 вспомогательных параметров и их не рассматривали в качестве основных параметров, позволяющих судить о достижении цели исследования.

Клинические оценки

Исследователь или уполномоченное лицо обследовали всех свиней в дни, указанные в таблице 7,1, для получения клинических оценок после вакцинации.
15 Результаты обследования регистрировались в регистрационной форме для клинических обследований.

Серологический анализ на PRRS

Осуществляли сбор образцов венозной цельной крови в дни, указанные в таблице 3. В целом, процедура заключалась в следующем: у каждого поросенка
20 брали примерно по 2-5 мл крови в пробирку соответствующего размера для разделения сыворотки (SST). Собранные образцы регистрировали в регистрационной форме для сбора образцов. Находящейся в SST крови давали свернуться при комнатной температуре. Образцы крови передавали в BIVI-Ames в день сбора и заполняли регистрационную форму для поставки образцов.
25 Образцы крови центрифугировали в BIVI-Ames, сыворотку собирали, разделяли и переносили в соответствующие пробирки. Каждую пробирку снабжали меткой с указанием ID-номера поросенка, номера исследования, даты сбора, для исследования и типа образца. В BIVI-Ames один набор образцов сыворотки хранили при 2-8°C, а другой набор образцов сыворотки помещали на хранение
30 при $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$.

Образцы сыворотки, собранные в дни 0, 7, 14, 17, 21 и 24, которые хранили при 2-8°C, анализировали в BIVI-Ames на антитела к вирусу PRRS. Результаты

классифицировали как «негативные» (по данным ELISA отношение S/P < 0,4) или «позитивные» (по данным ELISA отношение S/P ≥ 0,4).

PRRS-виремия

Другой набор образцов сыворотки, собранных в дни 0, 7, 14, 17, 21 и 24, хранили при -70 ± 10°C в BIVI-Ames до завершения прижизненной фазы исследования.

Заполненную регистрационную форму для поставки образцов прилагали к передаваемым образцам. На фирме bioScreen проводили анализ образцов сыворотки методом qПЦР на присутствие РНК PRRSV. Результаты выражали в виде количества геномных эквивалентов/мл (log GE/мл).

Клинические обследования после контрольного заражения

Поросят обследовали в отношении клинических признаков заболевания в дни, указанные в таблице 7.1. Обследование проводил Исследователь или уполномоченное лицо, результаты регистрировали в регистрационной форме для клинических обследований. Поросят обследовали каждый день в отношении дыхания, поведения и кашля с использованием балльной системы клинических оценок, представленной ниже в таблице 7.8.

Таблица 7.8 Балльная система оценки результатов клинических обследований

Дыхание	Поведение	Кашель
0 – нормальное дыхание	0 – нормальное	0 – отсутствует
1 - затрудненное дыхание/учащенное дыхание	1 – заторможенность от слабой до умеренной	1 – мягкий или интермиттирующий кашель
2 – одышка	2 - серьезная заторможенность или лежачее положение	2 – грубый или серьезный, рецидивирующий кашель
3 – смерть	3 – смерть	3 – смерть

Средний суточный прирост массы (ADWG)

Измерения веса тела каждого животного проводили в дни, указанные в таблице 3. Исследователь или уполномоченное лицо взвешивали каждую свинью на калиброванных весах. Результаты измерений в кг регистрировали в регистрационной форме для веса тела. Определяли средний суточный прирост массы в периоды со дня D0 по день D14 и со дня D14 по день D24.

Ректальные температуры

Измерение ректальных температур проводил Исследователь или уполномоченное лицо в дни, указанные в таблице 6.1. Ректальные температуры регистрировали в °C в регистрационной форме для клинических обследований.

Количественная оценка вируса PRRS в ткани легких

5 Из каждого набора легких сохраняли по два образца из левой и правой передних долей, левой и правой сердечных долей, левой и правой диафрагмальных долей и промежуточной доли. Каждый образец, взятый из легкого, имел размер примерно 1 дюйм (2,54 см) × 1 дюйм (2,54 см). Для одного набора образцов легкого объединяли все три образца, взятые с левой стороны, и помещали в один контейнер; в то время как все три образца, взятые с правой стороны, и образец, взятый из промежуточной доли, объединяли и помещали в другой контейнер. Каждый контейнер заполняли 10%-ным раствором формалина, взятым в достаточном количестве. Для другого набора образцов легких, все три образца, взятых с левой стороны легких, объединяли и помещали в один Whirlpak®; в то время как все три образца, взятые с правой стороны, и образец промежуточной доли легких объединяли и помещали в другой Whirlpak®. Все контейнеры и пакеты Whirlpak® снабжали соответствующей меткой, на которой были указаны номер животного, номер исследования, дата взятия образца, день исследования, тип образца и то, с какой стороны, с левой или с правой, был взят образец. Образцы легких, которые находились в пакетах Whirlpaks®, хранили на сухом льду до транспортировки в BIVI-Ames, в то время как образцы, находящиеся в формалине, хранили при комнатной температуре. Собранные образцы регистрировали в регистрационной форме для отчета об аутопсии. Образцы ткани легкого, зафиксированные в формалине, и образцы ткани легкого, находящиеся в пакетах Whirlpak®, передавали в BIVI-Ames. К каждой поставляемой партии прилагали заполненную регистрационную форму для поставки образцов.

Заполненная регистрационная форма для поставки образцов прилагалась к каждой поставляемой партии. На фирме bioScreen образцы, взятые из легкого, анализировали на присутствие РНК PRRSV методом qПЦР (приложение 1, дополнение 7). Ткани, взятые из левого легкого, гомогенизировали и анализировали. Ткани, взятые из правого легкого и промежуточной доли легкого, гомогенизировали и анализировали. Результаты регистрировали в виде

количества геномных эквивалентов (log GE/мл) для образцов, взятых из левого и правого легкого.

Нежелательные явления

5 При проведении настоящего исследования не было выявлено никаких нежелательных явлений.

Статистические методы

Экспериментальная единица

10 В процессе настоящего исследования группы обработки содержали в отдельных помещениях для того, чтобы избежать переноса PRRSV животным в не подвергавшимся вакцинации группах. Таким образом, помещение представляло собой экспериментальную единицу. Однако для целей рассматриваемого анализа, возможную нестрогость вследствие смешения (объединения) эффектов, обусловленных «помещением» и «обработкой» не учитывали, и поросят рассматривали как экспериментальную единицу.

Рандомизация

15 Пятьдесят (50) поросят распределяли по блокам на основе их веса ($n=5$ поросят/блок). Каждой свинье присваивали случайный номер с использованием функции генерирования случайных номеров программы Excel. В каждом блоке с определенным весом свиней ранжировали в порядке возрастания численных величин приписанных им случайных номеров. Затем свиней распределяли по группам обработки в соответствии с указанным порядком расположения номеров: 2 животных с наименьшими случайным образом выбранными номерами включали в группу 1, 2 животных со следующими номерами включали в группу 2, а животное с наибольшим номером включали в группу 3. Каждая из групп 1 и 2 состояла из 20 свиней, а группа 3 состояла из 10 свиней.

Анализ

20 Статистический анализ и обобщение данных проводил д-р сельскохозяйственных наук Martin Vanselow, Biometrie & Statistik, Zum Siemensshop 21, 30539, Ганновер, Германия, +49(0) 511 606 777 650, m.vanselow@t-online.de.

30 Данные анализировали в предположении полностью случайной структуры плана эксперимента. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SAS, выпуск 8.2 (SAS, 2001, Кэри, шт. Северная

Каролина, США: SAS Institute Inc.). Все анализы различий проводили на основе двусторонних критериев при $\alpha = 5\%$.

Общие баллы повреждений легких

5 Общий балл повреждений легких в день осуществления аутопсии (D24) оценивали в виде процента пораженной части легкого, который рассчитывали согласно весовой формуле, рекомендованной в проекте монографии о вакцине (инактивированной) против энзоотической пневмонии свиней. В этой формуле учитывается относительный весовой коэффициент для каждой из семи долей легкого. Установленный в результате обследования процент площади доли
10 легких, имеющей типичные повреждения, умножали на соответствующий коэффициент для доли легкого, получая общий взвешенный балл повреждений легкого. Коэффициенты для соответствующих долей легкого представлены в таблице 7.9.

Таблица 7.9 Коэффициенты для расчета баллов повреждений легких

Доля легких	Коэффициент
Левая передняя	0,05
Левая сердечная	0,06
Левая диафрагмальная	0,29
Правая передняя	0,11
Сердечная	0,10
Правая диафрагмальная	0,34
Правая добавочная/промежуточная	0,05

15 Сравнение групп обработки для выявления различий осуществляли с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Клинические оценки после вакцинации

20 Создавали таблицы частот встречаемости животных, для которых был получен по меньшей мере один «позитивный» результат в период между днем D1 и днем D12. Различия между группами обработки анализировали на основе точного критерия Фишера.

Серологический анализ на PRRS

25 Создавали таблицы частот встречаемости позитивных результатов ELISA. Различия между группами обработки анализировали на основе точного критерия Фишера.

PRRS-виремия

Данные о вируемии оценивали по отдельности в каждый день исследования. Кроме того, анализировали для каждого индивидуального случая площади под кривыми вирусной нагрузки за период со дня D14 по день D24 (AUC D14-D24) и за период со дня D17 по день D24 (AUC D17-D24).

- 5 Для сравнений групп обработки, которые проводили на основе критерия Уилкоксона-Манна-Уитни, использовали данные, полученные с помощью количественной ПЦР (PRRS-вирусная нагрузка [$\log_{10}$ GE/мл]). Перед осуществлением расчета аналитический результат «не обнаружено» заменяли величиной $\log_{10}$ GE/мл, равной 0,0, а результат «позитивный» заменяли
- 10 величиной 3,0. Различия между группами обработки анализировали с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Клинические обследования после контрольного заражения

- Создавали таблицы частот встречаемости животных, для которых в период со дня D15 по день D24 был получен по меньшей мере один «позитивный»
- 15 результат. Различия между группами обработки анализировали на основе точного критерия Фишера.

- Для статистической оценки использовали максимальные величины баллов и средние величины баллов оценки дыхания, поведения, кашля и всех трех параметров вместе (суммарные) в пересчете на одно животное, полученные в
- 20 период со дня D15 по день D24. Различия между группами обработки анализировали с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Вес тела и средний суточный прирост массы

- Средние суточные приросты массы для индивидуального животного рассчитывали для периодов времени со дня D0 по день D14 и со дня D14 по день
- 25 D24. Для каждого дня исследования и для каждого периода времени рассчитывали характеристики описательной статистики. Различия между группами анализировали с использованием дисперсионного анализа и последующего применения t-критериев. С помощью дисперсионного анализа рассчитывали среднеквадратичные значения для групп и различия между
- 30 среднеквадратичными значениями с 95%-ными доверительными интервалами.

Ректальные температуры

Различия в исходных величинах температуры между группами обработки анализировали с использованием дисперсионного анализа и последующего

применения t-критериев. С помощью дисперсионного анализа рассчитывали среднеквадратичные значения для групп и различия между среднеквадратичными значениями с 95%-ными доверительными интервалами.

Количественная оценка вируса PRRS в тканях легких

5 Результаты, полученные с помощью количественной ПЦР (PRRS-вирусная нагрузка [$\log_{10}$ GE/мл]) для образцов ткани легкого, собранных в день D24, использовали для сравнений групп обработки с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки использовали средние значения ($\log_{10}$ GE/мл) результатов, полученных с помощью qПЦР, для левого и правого
10 легкого. Перед осуществлением расчета аналитический результат «не обнаружено» заменяли величиной $\log_{10}$ GE/мл, равной 0,0, а результат «позитивный» заменяли величиной 3,0.

Создавали таблицы частот встречаемости позитивных результатов qПЦР. Различия между группами обработки анализировали на основе точного критерия
15 Фишера.

Результаты

Общие баллы повреждений легких

Обобщение общих баллов повреждений легких в группах и ассоциированное р-значение представлены ниже в таблице 7.10.

20 Таблица 7.10 Общие баллы повреждений легких (%)

Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	р-значение
1	20	0,06	59,30	27,550	12,270	40,600	29,515	27,368	0,0002
2	20	13,86	91,60	55,200	47,300	66,500	21,850	54,841	
3	10	0,00	0,06	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному
25 заражению. NI – не включали в статистический анализ.

Средние величины общих баллов повреждений легких у поросят в день D24 составляли 27,368% и 54,841% в группе, вакцинированной MLV PRRS 94881, и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно.

Балл повреждений у обработанных вакциной против PRRS свиней был статистически значимо ниже, чем средний балл повреждений у животных из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0002$).

PRRS-виремия

- 5 Обобщение результатов измерений с помощью qПЦР уровней РНК PRRSV в сыворотке представлены ниже в таблице 7.11.

Таблица 7.11 Уровни РНК PRRSV, обнаруженные в сыворотке с помощью qПЦР ($\log_{10}$ GE/мл) в указанные дни

День	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	p-значение
7	1	20	0,00	5,34	3,00	3,00	3,79	0,82	3,17	<0,0001
	2	20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
14	1	20	0,00	4,29	3,32	3,00	3,77	0,84	3,30	<0,0001
	2	20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
17	1	20	5,54	8,07	6,72	6,47	7,08	0,80	6,78	<0,0001
	2	20	6,44	9,02	8,18	7,47	8,47	1,09	8,00	
	3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
21	1	20	6,18	8,73	7,38	7,13	8,08	0,98	7,51	0,0565
	2	20	7,22	8,86	7,87	7,62	8,11	0,57	7,88	
	3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
24	1	20	5,82	8,54	7,15	6,73	7,84	1,16	7,26	0,6251
	2	20	6,53	8,29	7,27	6,97	7,60	0,67	7,34	
	3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
AUC 14-24	1	20	56,95	78,02	65,10	60,39	70,05	9,76	65,84	0,4945
	2	20	58,74	74,30	67,02	64,38	68,24	4,83	66,61	
	3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
AUC 17-24	1	20	42,98	59,51	49,52	47,46	54,30	7,14	50,72	0,0039
	2	20	49,08	60,99	54,35	52,93	55,38	3,63	54,61	
	3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI

- 10 ¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению. NI – не включали в статистический анализ. AUC – площадь под
- 15 кривой; GE/мл в день.

В день D0 РНК PRRSV не была выявлена в сыворотке ни у одного поросенка. Средние значения у вакцинированных с помощью MLV PRRS 94881 свиней составляли 3,17 и 3,30 $\log_{10}$ GE/мл в день D7 и день D14 соответственно. Указанные величины были статистически значимо выше, чем у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в оба указанных дня ($p < 0,0001$), поскольку в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено присутствия РНК PRRSV вплоть до дня D17. В этот день средние величины составляли 6,78 и 8,00 $\log_{10}$ GE/мл у поросят, вакцинированных MLV PRRS 94881, и у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. В день D17 указанная величина у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, была статистически значимо выше, чем у поросят, вакцинированных MLV PRRS 94881 ($p < 0,0001$). Средние величины у поросят, вакцинированных MLV PRRS 94881, в день D21 и день D24 составляли 7,51 и 7,26 $\log_{10}$ GE/мл соответственно, по сравнению с величинами 7,88 и 7,34 $\log_{10}$ GE/мл у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, измеренными в эти же дни. Ни в день D21, ни в день 24 не было выявлено статистически значимых различий между вакцинированными MLV PRRS 94881 свиньями ($p \geq 0,0565$). В течение периода исследования ни у одной свиньи в группе отрицательного контроля не было выявлено присутствия РНК PRRSV в сыворотке.

Не было выявлено различий между величинами AUC 14-24 для вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней и для свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (65,84 и 66,61 соответственно; $p = 0,4945$). Величина AUC в период со дня D17 по день D24 для свиней, вакцинированных MLV PRRS 94881, была статистически значимо меньше, чем для свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (50,72 и 54,61 соответственно; $p = 0,0039$).

Количественная оценка вируса PRRS в тканях легкого

Результаты оценки PRRSV с помощью qПЦР в индивидуальных образцах тканей легкого, собранных при осуществлении аутопсии в день D24, представлены в дополнении 1, таблица 30. Обобщение данных об уровнях РНК PRRSV, выявленных в тканях легкого с помощью qПЦР, представлено ниже в

таблице 7.12, а обобщение данных о частоте встречаемости животных, для которых были получены «позитивные» результаты анализа методом qПЦР образцов, взятых при осуществлении аутопсии, представлено ниже в таблице 7.13.

5 Таблица 7.12 Результаты выделения вируса в легких методом qПЦР (средние значения log10 GE/мл) при осуществлении аутопсии (D24)

Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медиана	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	p-значение
1	20	6,63	8,26	7,46	7,07	7,86	0,84	7,47	0,0101
2	20	6,55	8,67	7,99	7,69	8,14	0,54	7,88	
3	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению. NA – не применимо вследствие отсутствия вариативности. NI – не включали в статистический анализ.

15 Таблица 7.13 Частота встречаемости животных, для которых получены позитивные результаты в отношении присутствия РНК PRRSV при анализе методом qПЦР образцов ткани легкого, взятых при осуществлении аутопсии (в день D24)

День	Группа	N	%	95 % CI		Всего	P
24	1	20	100	83,2	100,0	20	NA
	2	20	100	83,2	100,0	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению. NA – не применимо вследствие отсутствия вариативности. NI – не включали в статистический анализ.

25 РНК PRRSV была выявлена в тканях легкого у всех поросят как в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе, так и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению. Между этими группами не было

выявлено различий. РНК PRRSV не была выявлена в тканях легкого ни у одного поросенка из группы отрицательного контроля.

Клинические обследования после контрольного заражения

5 Частота встречаемости поросят, для которых в период после осуществления контрольного заражения (D15-D24) при клиническом обследовании была получена по меньшей мере одна позитивная оценка, представлена ниже в таблице 7.14.

10 Таблица 7.14 Частота встречаемости поросят, для которых после осуществления контрольного заражения (D15-D24) был получен позитивный балл клинического обследования

Параметр	Группа ¹	Количество животных с позитивной оценкой	% животных с позитивной оценкой	95% CI		Всего	р-значение
Дыхание	1	2	10	1,2	31,7	20	0,2351
	2	6	30	11,9	54,3	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI
Поведение	1	0	0	0,0	16,8	20	0,0012
	2	9	45	23,1	68,5	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI
Кашель	1	6	30	11,9	54,3	20	0,2003
	2	11	55	31,5	76,9	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI
Суммарный показатель	1	6	30	11,9	54,3	20	0,0562
	2	13	65	40,8	84,6	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – 15 контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению. NI – не включали в статистический анализ.

20 Аномальное дыхание было выявлено у животных как в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе (10%), так и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (30%), однако различие между этими результатами не было статистически значимым (p=0,2351).

Аномальное поведение было выявлено только у животных из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражения (45%), но не у животных из

вакцинированной MLV PRRS 94881 группы (0%). Количество случаев аномального поведения в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0012$).

5 Кашель был выявлен у животных как в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе (30%), так и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (55%). Различие между этими результатами не было статистически значимым ($p=0,2003$).

10 Проценты поросят с общими клиническими баллами > 0 составляли 30% и 65% в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Различие между этими результатами не было статистически значимым ($p=0,0562$).

15 В группе отрицательного контроля в течение всего периода времени после осуществления контрольного заражения не было выявлено клинических признаков.

Обобщение максимальных баллов клинического обследования в группах в течение периода времени после контрольного заражения (со дня D15 по день D24) представлено ниже в таблице 7.15.

20 Таблица 7.15 Максимальные клинические баллы после контрольного заражения в период со дня D15 по день D24

Параметр	Группа ¹	N	Мин	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	p-значение
Дыхание	1	20	0	1	0	0	0	0	0,1	0,1872
	2	20	0	2	0	0	1	1	0,4	
	3	10	0	0	0	0	0	0	0,0	NI
Поведение	1	20	0	0	0	0	0	0	0,0	0,0012
	2	20	0	1	0	0	1	1	0,5	
	3	10	0	0	0	0	0	0	0,0	NI
Кашель	1	20	0	1	0	0	1	1	0,3	0,1129
	2	20	0	2	1	0	1	1	0,7	
	3	10	0	0	0	0	0	0	0,0	NI
Всего	1	20	0	1	0	0	1	1	0,3	0,0072
	2	20	0	4	1	0	2	2	1,2	
	3	10	0	0	0	0	0	0	0,0	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа,

обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению. NI – не включали в статистический анализ.

5 После осуществления контрольного заражения аномальное дыхание было выявлено как в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе, так и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, при этом максимальные баллы в этих группах составляли 1 (затрудненное дыхание/учащенное дыхание) и 2 (одышка) соответственно. Между этими баллами, характеризующими аномальное дыхание, не имелось статистически значимого различия ($p=0,1872$).
10 Медианная величина максимального балла дыхания была равна 0 для обеих групп.

В период после осуществления контрольного заражения в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе не было выявлено случаев аномального поведения (максимальный балл = 0). В отличие от этого, для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, максимальный балл поведения был равен 1 (заторможенность от слабой до умеренной; $p=0,0012$), хотя медианный балл для этой группы был равен 0. Максимальный балл для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы был статистически значимо ниже, чем балл для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0012$).
15
20 Медианные величины максимальных баллов поведения для обеих групп были равны 0.

Кашель был выявлен после осуществления контрольного заражения как в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе, так и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению. Максимальные баллы были равны 1 (мягкий или интермиттирующий кашель) и 2 (грубый или серьезный, рецидивирующий кашель), а медианные баллы были равны 0 и 1 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Между этими группами не имелось статистически значимых различий ($p=0,1129$). Медианные величины максимальных баллов кашля были равны 0 и 1 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно.
25
30

Максимальные общие баллы были равны 1 и 4, а медианные величины общих баллов были равны 0 и 1 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Максимальный балл для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы был статистически значимо ниже, чем балл для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0072$). Медианные величины общих баллов были равны 0 и 1 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно.

В группе отрицательного контроля, которую не подвергали контрольному заражению, не было выявлено клинических признаков в период со дня D15 по день D24. Для этой группы максимальный балл для каждого из рассматриваемых параметров был равен 0.

Обобщение средних баллов клинического обследования для групп животных в период после контрольного заражения (со дня D15 по день D24) представлено ниже в таблице 7.16.

Таблица 7.16 Средние баллы клинического обследования после осуществления контрольного заражения в период со дня D15 по день D24

Параметр	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медиана	95% CI		Q-диапазон	Среднее значение	p-значение
Дыхание	1	20	0,0	0,2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,1394
	2	20	0,0	0,6	0,00	0,00	0,10	0,10	0,07	
	3	10	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
Поведение	1	20	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0012
	2	20	0,0	0,8	0,00	0,00	0,10	0,10	0,12	
	3	10	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
Кашель	1	20	0,0	0,4	0,00	0,00	0,10	0,10	0,07	0,0835
	2	20	0,0	0,7	0,10	0,00	0,30	0,35	0,17	
	3	10	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
Суммарный показатель	1	20	0,0	0,4	0,00	0,00	0,10	0,15	0,08	0,0103
	2	20	0,0	1,4	0,25	0,00	0,40	0,50	0,35	
	3	10	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению. NI – не включали в статистический анализ.

Общие картины средних баллов клинических обследований и максимальных клинических баллов были сходными, при этом статистически значимые различия между вакцинированной MLV PRRS 94881 группой и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, были выявлены только в среднем балле поведения ($p=0,0012$) и среднем общем балле ($p=0,0103$).

Средние баллы дыхания были равны 0,02 и 0,07 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Средние баллы поведения были равны 0,00 и 0,12 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и группы контрольного заражения соответственно. Средние баллы кашля были равны 0,07 и 0,17 вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Средние общие баллы были равны 0,08 и 0,35 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно.

В группе отрицательного контроля, которую не подвергали контрольному заражению, не было выявлено клинических признаков в период исследования со дня D15 по день D24. Для этой группы максимальный балл для каждого из рассматриваемых параметров был равен 0.

Вес тела и средний суточный прирост массы

Обобщение данных о весе тела животных, полученных в дни D0, D14 и D24, и величинах ADWG в течение периодов со дня D0 по день D14 и со дня D14 по день D24 представлены ниже в таблице 7.17.

Таблица 7.17 Вес тела и средний суточный прирост массы (кг и кг/день)

День(дни)	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	SD
0	1	20	3,3	5,5	3,95	4,14	0,589
	2	20	3,2	5,2	4,05	4,17	0,603
	3	10	3,4	5,1	4,00	4,07	0,556
14	1	20	5,6	9,4	7,60	7,64	1,029
	2	20	6,0	8,9	7,30	7,39	0,909
	3	10	5,5	9,3	6,95	7,22	1,187
24	1	20	7,0	13,9	10,40	10,26	1,693
	2	20	6,4	10,9	8,80	8,87	1,328
	3	10	6,8	12,9	10,90	10,64	1,807
ADWG 0 – 14	1	20	0,164	0,343	0,2571	0,2500	0,05254
	2	20	0,179	0,307	0,2357	0,2304	0,03939
	3	10	0,150	0,307	0,2071	0,2250	0,04906
ADWG	1	20	0,090	0,460	0,2600	0,2620	0,08907

День(дни)	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	SD
14 – 24	2	20	-0,060	0,290	0,1600	0,1475	0,09060
	3	10	0,130	0,440	0,3700	0,3420	0,10130

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению.

Средний вес тела животных в день D0 составлял 4,1 и 4,2 кг в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. В день D14 средний вес тела животных составлял 7,6 и 7,4 кг в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. В день D24 средний вес тела животных составлял 10,3 и 8,9 кг в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Средние суточные приросты массы (ADWG) в период после вакцинации (со дня D0 по день D14) составляли 0,25 и 0,23 кг/день в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Величины ADWG в период после контрольного заражения (со дня D14 по день D24) составляли 0,26 и 0,15 кг/день в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Величины ADWG в группе отрицательного контроля составляли 0,23 и 0,34 кг/день в течение периодов со дня D0 по день D14 и со дня D14 по день D24 соответственно.

В группе отрицательного контроля средний вес тела поросят составлял 4,1, 7,2 и 10,6 кг в дни D0, D14 и D28 соответственно.

Обобщение данных о среднеквадратичных величинах и результатов статистического анализа веса тела животных и ADWG для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, представлено ниже в таблице 7.18.

Таблица 7.18 Среднеквадратичные величины веса тела и средних суточных приростов массы (кг)

День(дни)	Группа ¹	Средне- квадратичная величина	95%-ный доверительный интервал		p-значение
0	1	4,14	3,865	4,405	0,8743
	2	4,17	3,895	4,435	
	Разница между группами 1 и 2	-0,03	-0,411	0,351	
14	1	7,64	7,196	8,074	0,4297
	2	7,39	6,951	7,829	
	Разница между группами 1 и 2	0,25	-0,376	0,866	
24	1	10,26	9,566	10,944	0,0063
	2	8,87	8,176	9,554	
	Разница между группами 1 и 2	1,39	0,416	2,364	
ADWG 0 – 14	1	0,2500	0,22898	0,27102	0,1889
	2	0,2304	0,20934	0,25138	
	Разница между группами 1 и 2	0,0196	-0,01008	0,04937	
ADWG 14 – 24	1	0,2620	0,22133	0,30267	0,0003
	2	0,1475	0,10683	0,18817	
	Разница между группами 1 и 2	0,1145	0,05699	0,17201	

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID,

5 подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению.

10 В день 0 среднеквадратичные величины веса тела поросят составляли 4,14 и 4,17 кг в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Разница составляла - 0,03 кг, это различие не было статистически значимым (p=0,8743). В день D14 среднеквадратичные величины веса тела составляли 7,64 и 7,39 кг в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Разница составляла 0,25 кг, это различие не было статистически значимым (p=0,4297). В день D24 среднеквадратичные величины веса тела составляли 10,26 и 8,87 в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой

контрольному заражению, соответственно. В этот день разница составляла 1,39 кг и вес в вакцинированной группе был статистически значимо больше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0063$).

Среднеквадратичные величины ADWG в период после вакцинации (D0-D14) составляли 0,25 и 0,23 кг/день в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Различие между этими величинами не было статистически значимым ($p=0,1889$). Среднеквадратичные величины ADWG в период после контрольного заражения (D14-D24) составляли 0,26 и 0,15 в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Величина ADWG в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе была статистически значимо больше, чем величина ADWG в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0003$).

Ректальные температуры

Обобщение данных о ректальных температурах представлено ниже в таблицах 7.19 и 7.20. Обобщение среднеквадратичных величин и результатов статистического анализа ректальных температур для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, представлено ниже в таблицах 7.21 и 7.22.

Таблица 7.19 Ректальная температура (°C) в период со дня 13 по день 22

День	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	SD
13	1	20	39,3	40,3	39,80	39,77	0,247
	2	20	38,9	40,0	39,35	39,39	0,292
	3	10	39,0	39,7	39,15	39,26	0,267
14	1	20	39,4	40,2	39,75	39,76	0,226
	2	20	39,0	39,8	39,40	39,37	0,220
	3	10	39,1	40,3	39,40	39,51	0,375
15	1	20	39,3	40,4	39,65	39,69	0,258
	2	20	39,4	41,1	39,70	39,90	0,538
	3	10	39,1	40,3	39,40	39,52	0,371
16	1	20	39,9	41,3	40,80	40,68	0,417
	2	20	39,3	40,3	39,75	39,77	0,279
	3	10	39,1	39,9	39,45	39,46	0,263
17	1	20	39,2	40,6	39,80	39,89	0,363
	2	20	39,4	40,6	39,85	39,90	0,285
	3	10	39,2	40,0	39,50	39,53	0,226
18	1	20	39,3	41,0	39,95	39,99	0,492
	2	20	39,5	41,2	40,20	40,29	0,472

День	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	SD
	3	10	38,9	39,7	39,30	39,30	0,211
19	1	20	39,7	41,6	40,35	40,40	0,464
	2	20	39,5	41,1	40,65	40,55	0,451
	3	10	39,0	39,6	39,20	39,22	0,199
20	1	20	39,7	41,5	40,50	40,52	0,449
	2	20	39,5	41,5	40,65	40,61	0,531
	3	10	39,1	40,1	39,40	39,49	0,281
21	1	20	39,6	41,1	40,30	40,22	0,413
	2	20	39,4	41,0	40,10	40,12	0,371
	3	10	39,2	40,2	39,45	39,59	0,351
22	1	20	39,8	41,0	40,20	40,34	0,391
	2	20	39,6	41,2	40,30	40,41	0,437
	3	10	39,0	40,0	39,40	39,45	0,276

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению.

Таблица 7.20 Ректальная температура (°C) в период со дня 23 по день 24

День	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Среднее значение	SD
23	1	20	39,6	41,2	40,25	40,36	0,454
	2	20	39,5	41,6	40,60	40,60	0,482
	3	10	39,3	40,1	39,70	39,68	0,290
24	1	20	39,8	41,3	40,30	40,39	0,421
	2	20	39,7	41,6	40,30	40,50	0,531
	3	10	39,1	40,2	39,60	39,66	0,389

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению.

Таблица 7.21 Среднеквадратичные величины ректальной температуры (°C)
в период со дня 13 по день 20

День	Группа ¹	Средне- квадратичная величина	95%-ный доверительный интервал		p-значение
13	1	39,77	39,648	39,892	<0,0001
	2	39,39	39,268	39,512	
	Разница между группами 1 и 2	0,38	0,207	0,553	
14	1	39,76	39,654	39,856	<0,0001
	2	39,37	39,269	39,471	
	Разница между группами 1 и 2	0,39	0,242	0,528	
15	1	39,69	39,494	39,876	0,1241
	2	39,90	39,704	40,086	
	Разница между группами 1 и 2	-0,21	-0,480	0,060	
16	1	40,68	40,514	40,836	<0,0001
	2	39,77	39,609	39,931	
	Разница между группами 1 и 2	0,91	0,678	1,132	
17	1	39,89	39,737	40,033	0,8852
	2	39,90	39,752	40,048	
	Разница между группами 1 и 2	-0,02	-0,224	0,194	
18	1	39,99	39,767	40,203	0,0528
	2	40,29	40,072	40,508	
	Разница между группами 1 и 2	-0,31	-0,614	0,004	
19	1	40,40	40,188	40,602	0,3065
	2	40,55	40,338	40,752	
	Разница между группами 1 и 2	-0,15	-0,443	0,143	
20	1	40,52	40,293	40,737	0,5659
	2	40,61	40,383	40,827	
	Разница между группами 1 и 2	-0,09	-0,405	0,225	

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID,
5 подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа,
обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 –
контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному
заражению.

Таблица 7.22 Среднеквадратичные величины ректальной температуры (°C)
в период со дня 21 по день 24

День	Группа ¹	Средне- квадратичная величина	95%-ный доверительный интервал		p-значение
21	1	40,22	40,037	40,393	0,4489
	2	40,12	39,942	40,298	
	Разница между группами 1 и 2	0,10	-0,156	0,346	
22	1	40,34	40,152	40,528	0,6231
	2	40,41	40,217	40,593	
	Разница между группами 1 и 2	-0,07	-0,331	0,201	
23	1	40,36	40,143	40,567	0,1062
	2	40,60	40,388	40,812	
	Разница между группами 1 и 2	-0,25	-0,545	0,055	
24	1	40,39	40,168	40,602	0,4526
	2	40,50	40,283	40,717	
	Разница между группами 1 и 2	-0,12	-0,422	0,192	

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID,
5 подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа,
обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 –
контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному
заражению.

Средние величины и среднеквадратичные величины ректальной
10 температуры у поросят, вакцинированных MLV PRRS 94881, были равны
39,77°C в день, предшествующий дню контрольного заражения, и находились в
пределах от 39,69°C (D15) до 40,68°C (D16) после контрольного заражения.
Средние величины и среднеквадратичные величины ректальной температуры у
животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были
15 равны 39,39°C в день, предшествующий дню контрольного заражения, и
находились в пределах от 39,77°C (D16) до 40,61°C (D20) после контрольного
заражения. Среднеквадратичные величины ректальной температуры у животных
в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были
статистически значимо ниже, чем у поросят, вакцинированных MLV PRRS
20 94881, в период до контрольного заражения (дни D13 и D14) и в день D16 после

контрольного заражения ($p < 0,0001$). В настоящем исследовании не было выявлено других статистически значимых различий в ректальной температуре у свиней, вакцинированных MLV PRRS 94881, и у животных из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p \geq 0,0528$). У животных в

5 группе отрицательного контроля на протяжении исследования средние величины и среднеквадратичные величины ректальной температуры оставались на уровне $\leq 39,68^\circ\text{C}$.

Клиническая оценка после вакцинации

Обобщение данных о проценте поросят, для которых был получен по

10 меньшей мере один «положительный» результат при оценке в период со дня D1 по день D12, представлено ниже в таблице 7.23.

Таблица 7.23 Процент поросят, для которых был получен по меньшей мере один «положительный» результат при клинической оценке в период со дня D1 по день D12

Группа ¹	Количество животных с положительной оценкой	% животных с положительной оценкой	95% CI		Всего	p-значение
1	0	0	0,0	16,8	20	1,0000
2	1	5	0,1	24,9	20	
3	0	0	0,0	30,8	10	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному

15 заражению; NI – не включали в статистический анализ.

Ни у одного поросенка в группе животных, вакцинированных MLV PRRS 94881, и в группе отрицательного контроля не было выявлено никаких клинических признаков период вакцинации со дня D-1 по день D12. У поросенка 110 в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, было

25 обнаружено воспаление за правой передней ногой, начавшееся в день D9. Между группой поросят, вакцинированных MLV PRRS 94881, и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимых различий касательно указанного параметра ($p = 1,0000$).

Серологический анализ на PRRS

Обобщение данных о частоте встречаемости поросят с позитивными титрами антител к вирусу PRRS представлено ниже в таблице 7.24.

Таблица 7.24 Частота встречаемости поросят с позитивными титрами антител к вирусу PRRS в указанные дни

День	Группа ¹	Количество поросят с позитивным и титрами	% поросят с позитивным и титрами	95% CI		Всего	p-значение
7	1	0	0	0,0	16,8	20	NA
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI
14	1	17	85	62,1	96,8	20	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI
17	1	19	95	75,1	99,9	20	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI
21	1	20	100	83,2	100,0	20	0,0012
	2	11	55	31,5	76,9	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI
24	1	20	100	83,2	100,0	20	1,0000
	2	19	95	75,1	99,9	20	
	3	0	0	0,0	30,8	10	NI

¹ группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881 в дозе MID, подвергнутая контрольному заражению; группа 2 – контрольная группа, обработанная плацебо, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – контрольная группа, обработанная плацебо, не подвергнутая контрольному заражению. NA – не применимо вследствие отсутствия вариабельности. NI – не включали в статистический анализ.

Все поросята во всех группах обработки имели негативный статус в отношении антител к вирусу PRRS в дни D0 и D7. В день D14 у 85% свиней, вакцинированных MLV PRRS 94881, были выявлены позитивные титры антител к вирусу PRRS. Это количество возросло до 95% в день D17, и оно составляло 100% в оба дня D21 и D24. Ни у одной свиньи в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, не были выявлены позитивные титры антител к вирусу PRRS вплоть до дня D21 (через 7 дней после осуществления контрольного заражения), когда у 55% свиней были обнаружены позитивные

титры. Это количество возросло до 95% в день D24. В дни D14, D17 и D21 в группе свиней, вакцинированных MLV PRRS 94881, пропорция свиней с позитивными титрами антител к вирусу PRRS была статистически значимо больше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p \leq 0,0012$). Ни у одной свиньи в группе отрицательного контроля на протяжении всего исследования не были выявлены титры антител к вирусу PRRS.

Обсуждение/выводы

Для достижения цели исследования в план исследования в день D0 были включены три группы: группа, обработанная вакциной с $1 \times 10^{3,82}$ TCID₅₀ MLV PRRS 94881 (группа 1); контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, которой вводили контрольный продукт (группа 2) и группа отрицательного контроля (группа 3), которой также вводили контрольный продукт.

Двадцати (20) здоровым восприимчивым к PRRS и имеющим серонегативный статус пороссятам возрастом примерно 14 дней вводили IM 1 мл MLV PRRS 94881. Тридцати (20 пороссятам в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и 10 пороссятам в группе отрицательного контроля) восприимчивым к PRRS и имеющим серонегативный статус пороссятам возрастом примерно 14 дней вводили IM 1 мл контрольного продукта.

Для определения того, имеет ли место начало развития иммунитета через 2 недели после введения MLV PRRS 94881, животных в вакцинированной группе и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, через 14 дней после осуществления вакцинации подвергали контрольному заражению гетерологичным изолятом европейского PRRSV (изолят 205817) и оценивали соответствующее снижение повреждения легких после контрольного заражения.

Валидация исследования (группа отрицательного контроля 3)

Для того чтобы иметь возможность удостовериться в том, что исходные подсвинки не были заражены PRRSV и что в процессе исследования не имел место контакт с попавшим извне PRRSV или перекрестное заражение между группами обработки и контрольными группами, в план исследования была включена группа отрицательного контроля (группа 3). Поросята, входящие в группу отрицательного контроля, на протяжении всего исследования имели негативный PRRSV-статус (по результатам оценки уровня виремии с помощью

qПЦР), а также в отношении антител к вирусу PRRS, что являлось валидацией настоящего исследования.

Валидация модели контрольного заражения (контрольная группа 2, подвергнутая контрольному заражению)

5 Модель контрольного заражения, позволяющая индуцировать требуемое клиническое заболевание PRRS, необходима для адекватной оценки начала развития иммунитета в лабораторных условиях. После заражения изолятом 205817 европейского вируса PRRS согласно ранее описанному методу у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, была
10 выявлена ректальная температура $\geq 40,50^{\circ}\text{C}$ в дни D19, D20 D23 и D24 (в те же самые дни в группе отрицательного контроля температура была $\leq 39,68^{\circ}\text{C}$), средняя величина ADWG в период со дня D14 по день D24 составляла 0,15 кг/день по сравнению со средней величиной ADWG, составлявшей 0,34 кг/день в группе отрицательного контроля, аномальное поведение, кашель и медианная
15 величина балла повреждений легких, составлявшая 55,2% (в группе отрицательного контроля она составляла 0,00%). Эти результаты свидетельствуют о том, что у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, индуцировалось серьезное заболевание со специфическими для PRRS клиническими признаками даже несмотря на то, что
20 титр вируса при осуществлении контрольного заражения был немного ниже заданной дозы, это является валидацией рассматриваемой модели контрольного заражения в качестве адекватного клинического лабораторного инструмента для оценки эффективности вакцины против PRRS и более конкретно для оценки ООИ при использовании MLV PRRS 94881.

25 Определение начала развития иммунитета через две недели после введения MLV PRRS 94881 (группа 1)

Доказательство того, что начало развития иммунитета имеет место через две недели после вакцинации с использованием MLV PRRS 94881, было основано на данных том, что после осуществления контрольного заражения у
30 животных в вакцинированной группе было выявлено статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшие повреждения легких по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению.

Повреждения легких были выбраны в качестве основного параметра для определения ООИ через 2 недели, поскольку этот параметр обеспечивает с клинической точки зрения наиболее адекватное и убедительное доказательство эффективности при оценке новой вакцины с использованием модели

5 контрольного заражения PRRS свиней респираторным путем. Развитие повреждений легких является одним из характерных признаков респираторного заболевания PRRS у свиней. Повреждения легких часто сопровождаются проявляющимися позднее вторичными признаками заболевания, вызываемого PRRSV, такими как клинические признаки, гипертермия, снижение ADWG и т.д.

10 У животных в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе после контрольного заражения была выявлена статистически значимо меньшая макроскопическая патология в легких, о чем свидетельствовала медианная величина общего балла повреждений легких, составлявшая 27,6%, по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в которой

15 медианная величина общего балла повреждений легких, составляла 55,2% ($p=0,0002$). Таким образом, с использованием основного параметра, свидетельствующего о статистически значимо меньших повреждениях легких после контрольного заражения, было установлено, что имеет место ООИ через 2 недели после введения MLV PRRS 94881 в дозе $1 \times 10^{3,82}$ TCID₅₀. Этот результат

20 был достигнут при использовании вакцины в дозе, немного более низкой, чем минимальная иммунизирующая доза, составляющая $1 \times 10^{4,5}$ TCID₅₀/дозу.

Уровень виремии после контрольного заражения был выбран в качестве наиболее важного вторичного параметра, поскольку он характеризует уровень репликации и персистентность вируса после его попадания в организм

25 животного-хозяина. Статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение уровня виремии должно свидетельствовать о том, что вакцина против PRRS индуцирует адекватный иммунитет для ограничения патогенеза PRRSV в организме хозяина. Через 3 дня после контрольного заражения (день D17) в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе было выявлено статистически значимое снижение

30 медианного уровня виремии (по данным qПЦР) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (6,72 GE/мл по сравнению с 8,18 GE/мл; $p \leq 0,0001$). С целью дополнительной оценки уровня виремии после контрольного заражения рассчитывали величину вирусной нагрузки в течение

определенного периода времени после контрольного заражения, который обозначают как «площадь под кривой» или AUC. Для группы животных, вакцинированных MLV PRRS 94881, медианная величина AUC за период со дня D17 по день D24 составляла 49,52 GE/мл/день; в то время как для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, медианная величина AUC составляла 54,35 GE/мл/день. Медианная величина AUC за период со дня D17 по день D24 для вакцинированной группы была статистически значимо меньше, чем для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0039$). Вне зависимости от того, оценивали уровень виремии через 3 дня после контрольного заражения или в течение определенного периода времени после контрольного заражения, вакцина MLV PRRS 94881, введенная за две недели до контрольного заражения вирулентным гетерологичным европейским штаммом вируса PRRS статистически значимо ($p \leq 0,05$) снижала уровень виремии после осуществления контрольного заражения.

С точки зрения иммунитета, вызываемого вакциной против PRRS, наряду со снижением уровня виремии после контрольного заражения вирусом PRRS большую важность может представлять собой также статистически значимое ($p \leq 0,05$) уменьшение вирусной нагрузки в ткани легкого. Уменьшение вирусной нагрузки в ткани легкого может быть ассоциировано с уменьшением стабильности, репликации и персистенности вируса в организме хозяина и оно может в свою очередь приводить к снижению передачи PRRSV другим свиньям. В настоящем исследовании было установлено, что по результатам qПЦР медианная величина вирусной нагрузки в тканях легкого у животных в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе через 10 дней после контрольного заражения (D24) составляла $7,46 \log_{10}$ GE/мл, в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, указанная медианная величина по данным qПЦР составляла $7,88 \log_{10}$ GE/мл. Различие между вакцинированной группой и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, было статистически значимым ($p=0,0101$), что служит дополнительным подтверждением того, что ООИ имеет место через 2 недели.

Выраженное снижение серьезности и частоты клинических признаков у поросят после контрольного заражения также подтверждает эффективность вакцины против PRRS и свидетельствует о том, что ООИ имело место через 2

недели после вакцинации с использованием MLV PRRS 94881. Ни в одной из групп после контрольного заражения не было выявлено достаточно серьезного и встречающегося с достаточной частотой аномального дыхания, при этом не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении

5 указанных параметров ($p \geq 0,1394$). В отличие от этого, серьезность и частота встречаемости кашля были примерно одинаковыми в группах, при этом не было выявлено различий между группами в отношении указанных параметров ($p \geq 0,0835$). Были выявлены различия между группами в серьезности и частоте встречаемости аномального поведения (заторможенность) после контрольного

10 заражения. Аномальное поведение было выявлено по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения у 0 из 20 (0%) и 9 из 20 (45%) поросят в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно ($p = 0,0012$). Аналогично этому, для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы были получены более низкие

15 максимальные аномальные клинические баллы и средние аномальные клинические баллы после контрольного заражения по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p = 0,0012$). При анализе максимальных баллов и средних баллов в период со дня D15 по D24 были выявлены статистически значимые различия между группами в общих

20 клинических баллах (сумма баллов дыхания, поведения и кашля). Вследствие того, что на общие баллы влияют баллы аномального поведения, то для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы был получен статистически значимо более низкий максимальный общий балл и более низкий средний общий балл по сравнению с группой контрольного заражения ($p \leq 0,0103$). Выявленные различия

25 между группами в серьезности и частоте встречаемости аномального поведения служат дополнительным подтверждением того, что ООИ имеет место через 2 недели после вакцинации.

Перед осуществлением контрольного заражения в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе имели место немного более высокие средние ректальные

30 температуры по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, в день D13 ($39,77^{\circ}\text{C}$ по сравнению с $39,39^{\circ}\text{C}$ соответственно; $p < 0,0001$) и в день D14 ($39,76^{\circ}\text{C}$ по сравнению с $39,37^{\circ}\text{C}$ соответственно; $p < 0,0001$). Хотя перед осуществлением контрольного заражения между группами

были выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$), указанные различия не были важны с биологической точки зрения. После контрольного заражения статистически значимое различие ($p \leq 0,05$) между группами в средних ректальных температурах было выявлено только в один день, а именно, в день D16 (через 2 дня после осуществления контрольного заражения). В день D16 средние ректальные температуры в вакцинированной группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, составляли $40,68^{\circ}\text{C}$ и $39,77^{\circ}\text{C}$ соответственно, при этом различие между группами было статистически значимым ($p < 0,0001$). Средняя ректальная температура через 4-5 дней после осуществления контрольного заражения повысилась до уровня, превышающего 40°C , и оставалась на уровне выше 40°C в обеих группах до конца исследования.

Наличие в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, выраженного аномального поведения, виремии, патологии легких и вирусной нагрузки в тканях легких вследствие PRRS обусловило наличие статистически значимых ($p \leq 0,05$) различий между группами в величинах ADWG после контрольного заражения. В настоящем исследовании для вакцинированной группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, были получены средние величины ADWG в период со дня D14 по день D24, составлявшие $0,3$ кг/день и $0,1$ кг/день соответственно, при этом различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,0003$). Наличие статистически значимого ($p \leq 0,05$) различия между группами в величинах ADWG после контрольного заражения служит дополнительным подтверждением того, что ООИ имеет место через 2 недели после вакцинации.

Проанализированные в настоящем исследовании параметры, полученные после вакцинации

У поросят после вакцинации в день D0 при проведении клинических оценок не было получено никаких аномальных признаков, связанных с вакцинацией с использованием MLV PRRS 94881, или с контрольным продуктом. У одного поросенка из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, было выявлено воспаление за правой передней ногой, начавшееся в день D9, которое, по-видимому, не было ассоциировано с введением контрольного продукта.

Все поросята в день D0 имели PRRS-негативный статус по данным серологического анализа методом ELISA, это подтверждает то, что все поросята удовлетворяли критерию включения, заключающемуся в том, что они должны иметь PRRS-негативный статус при включении в исследование. У большинства поросят, обработанных MLV PRRS 94881, ко дню D14 произошла PRRS-сероконверсия и все поросята, обработанные вакциной против PRRSV, имели серопозитивный статус через 7 дней после контрольного заражения (D21). В отличие от этого, контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, сохраняла серонегативный статус в течение 7 дней после контрольного заражения, после чего в этой группе начала происходить сероконверсия. Группа отрицательного контроля сохраняла серонегативный статус в отношении вируса PRRS на протяжении всего периода исследования.

В дни 7 и 14 после вакцинации по данным qПЦР средние величины вирусной нагрузки в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе составляли 3,17 и 3,30 log₁₀ GE/мл соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что доза MLV PRRS 94881 с титром $1 \times 10^{3,82}$ TCID₅₀ в течение 2 недельного периода времени после вакцинации обеспечивала достаточный уровень репликации MLV, который, как правило, требуется для выработки защитного иммунитета уже через две недели после вакцинации. В отличие от этой группы, в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, и группе отрицательного контроля в период со дня D0 по день D14 PRRSV-виремия не была выявлена.

Выводы

Статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшие повреждения легких, клинические признаки, уровень репликации вируса в крови и легких после контрольного заражения, а также более высокие показатели роста, являются доказательством того, что имело место ООИ через 2 недели после вакцинации поросят возрастом примерно 14 дней однократной дозой MLV PRRS 94881 с титром $1 \times 10^{3,82}$ TCID₅₀/мл.

Пример 8 Оценка продолжительности действия вызываемого MLV PRRS 94881 иммунитета у восприимчивых свиней двухнедельного возраста после контрольного заражения гетерологичным изолятом европейского вируса PRRS через 26 недель после вакцинации

Цель данного исследования с использованием вакцинации-контрольного заражения заключалась в оценке продолжительности действия иммунитета (DOI) через 26 недель после введения вакцины-кандидата на основе модифицированного живого вируса, представляющего собой изолят 94881, выведенный из европейского вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней (MLV PRRS 94881), серонегативным в отношении вируса PRRS свиньям возрастом 14 ± 3 дней. Основным критерием эффективности, свидетельствующим о том, что имела место DOI, составлявшая 26 недель после вакцинации, являлись статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшие баллы повреждений легких (макроскопические или выявленные путем гистологического анализа) после контрольного заражения у животных в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе (группа 1) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (группа 2).

В день 0 (D0) 22 свиньям, включенным в группу, предназначенную для обработки вакциной, вводили IM по 1,0 мл MLV PRRS 94881 ($1 \times 10^{4,27}$ TCID₅₀) IM (группа 1), 22 свиньям, включенным в контрольную группу, подвергнутую контрольному заражению, вводили IM по 1,0 мл контрольного продукта (продукт-плацебо, не содержащий MLV PRRS 94881, группа 2) и 12 свиньям, включенным в группу отрицательного контроля, вводили также по 1,0 мл контрольного продукта IM (группа 3). Животных в группах 1 и 2 подвергали контрольному заражению в день D179 (день после контрольного заражения {DPC} 0) вирулентным штаммом европейского PRRSV и осуществляли мониторинг свиней в течение 10 дней после контрольного заражения, оценивая клинические признаки, средний суточный прирост массы и виремию. В день D189 (DPC 10) свиней подвергали аутопсии и оценивали макроскопические и выявляемые гистологическим путем повреждения легких и вирусную нагрузку в легких.

Медианные величины баллов макроскопических повреждений легких в день D189 (DPC 10) составляли 0,1% и 13,8% у свиней в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно ($p < 0,0001$). Медианные величины баллов повреждений легких, выявляемых гистологическим путем, в день DPC 10 составляли 6,0 и 19,5 у свиней в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе и в контрольной группе,

подвергнутой контрольному заражению, соответственно ($p < 0,0001$). У вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней вирусная нагрузка в сыворотке в дни 3, 7 и 10 после контрольного заражения была статистически значимо меньше, чем у животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, (5 $p \leq 0,0001$). Используемые для анализа вирусии после контрольного заражения величины площади под кривой (AUC) в течение периодов времени со дня DPC 0 по день DPC 10 и со дня DPC 3 по день DPC 10 для вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней (15,54 и 8,88 $\log_{10}$ GE/мл в день, соответственно) также были статистически значимо меньше, чем для животных в контрольной группе, 10 подвергнутой контрольному заражению (44,77 и 36,43 $\log_{10}$ GE/мл в день соответственно, $p < 0,0001$). Медианные величины вирусной нагрузки в тканях легких, собранных при осуществлении аутопсии, по данным qПЦР составляли 3,69 и 6,25 $\log_{10}$ GE/мл для вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней и животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, 15 соответственно ($p < 0,0001$). Не было выявлено статистически значимых различий в клинических признаках после контрольного заражения ($p \geq 0,4878$).

Выявленные статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшие макроскопические и выявляемые гистологическим путем повреждения легких, меньшая вирусная нагрузка в тканях легких, собранных при осуществлении аутопсии, и меньший 20 уровень вирусии после контрольного заражения у вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней по сравнению с животными в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, подтверждают эффективность вакцины против вирулентного PRRSV в случае контрольного заражения через 26 недель после вакцинации. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что 25 иммунитет сохранялся в течение 26 недель после вакцинации у свиней, вакцинированных MLV PRRS 94881 в возрасте 2 недель. Указанные результаты были получены при использовании вакцины в дозе $1 \times 10^{4,27}$ TCID₅₀/мл, которая была немного ниже минимальной иммунизирующей дозы ($1 \times 10^{4,5}$ TCID₅₀/мл), установленной для данного исследуемого ветеринарного продукта.

30 Задача(и)/цель исследования

Задача настоящего исследования с использованием вакцинации-контрольного заражения заключалась в оценке продолжительности действия

иммунитета (DOI), обеспечиваемого введением модифицированного живого вируса, Code 19S1.U, (MLV PRRS 94881), представляющего собой изолят 94881, выведенный из европейского вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней, имеющим PRRS-серонегативный статус свиньям возрастом 14 ± 3 дня

5 против вирулентного гетерологичного изолята европейского вируса PRRS, заражение которым осуществляли через 26 недель после вакцинации. Основным критерием эффективности, свидетельствующим о том, что имела место DOI, составлявшая 26 недель после вакцинации, являлись статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшие баллы повреждений легких (макроскопические или выявленные

10 путем гистологического анализа) после контрольного заражения у животных в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе (группа 1) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению (группа 2).

Вспомогательные параметры эффективности включали уровни виремии после вакцинации и после контрольного заражения, клинические оценки после

15 вакцинации, результаты серологического анализа на PRRS, данные клинических обследований после контрольного заражения, средний суточный прирост массы (ADWG), ректальные температуры и количественную оценку PRRSV в легких. Уровень виремии после контрольного заражения рассматривали в качестве наиболее важного вспомогательного параметра, поскольку он является

20 объективным и поддающимся количественной оценке параметром. Следующим по важности вспомогательным параметром, используемым в процессе определения DOI, были ректальные температуры и результаты клинических обследований. И, наконец, в качестве вспомогательных параметров в дополнение к основным параметрам при решении поставленной задачи

25 использовали показатели роста, результаты серологического анализа и результаты обнаружения вируса в легких.

График событий

Таблица 8.1 График событий

День исследования	Даты	Основные события в процессе исследования
-7	04 февраля 2010 г.	Сбор образцов крови для скрининга в отношении PRRS-негативного статуса методом ELISA
-2	09 февраля 2010 г.	Осуществление обследования состояния здоровья
с -1 по 21	с 10	Ежедневные клинические обследования

День исследования	Даты	Основные события в процессе исследования
	февраля 2010 г. По 04 марта 2010 г.	
0	11 февраля 2010 г.	Регистрация веса тела животных; сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии; вакцинация группы 1 IVP, вакцинация групп 2 и 3 CP
7	18 февраля 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
13	24 февраля 2010 г.	Вакцинация свиней 1,0 мл вакцины CircoFlex [®] Вживление каждой участвующей в исследовании свинье микроципа SC в левую область шеи
14	25 февраля 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
21	04 марта 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
с 22 по 177	с 05 марта 2010 г. по 07 августа 2010 г.	Проведение клинических обследований по меньшей мере 3 раза в неделю
28	11 марта 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
56	08 апреля 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
84	06 мая 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
112	03 июня 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
140	01 июля 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
168	29 июля 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
с D178 (DPC-1) по D189 (DPC 10)	с 08 августа 2010 по 19 августа 2010 г.	Ежедневные клинические обследования и измерение ректальных температур
D179 (DPC 0)	09 августа 2010 г.	Измерения веса тела; сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии; контрольное заражение групп 1 и 2 гетерологичным изолятом европейского вируса PRRS
D182 (DPC 3)	12 августа 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
D186 (DPC 7)	16 августа 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии
D188 (DPC 9)	18 августа 2010 г.	Измерения веса тела
D189 (DPC 10)	19 августа 2010 г.	Сбор образцов крови для серологического анализа и анализа виремии Умерщвление свиней и осуществление аутопсии Балльная оценка патологических повреждений легких Сбор образцов ткани легких для выделения вируса и гистопатологического анализа

План исследования

Настоящее исследование представляло собой слепое исследование с использованием вакцинации-контрольного заражения, которое проводили на 56 PRRS-серонегативных вируса поросятах-отъемышах, имевших возраст 14 ± 3 дня в день 0 (D0). Обобщение данных о настоящем исследовании представлено в таблице 8.2.

Таблица 8.2 План исследования

Группа	Количество свиней в день D0	Обработка в день D0 (возраст 14 ± 3 дня)	Контрольное заражение в день D179 (DPC 0) с использованием 1,0 мл/ноздю и 1,0 мл IM изолята PRRSV 205817 (средний титр $1 \times 10^{6,27}$ TCID ₅₀ /3 мл)	Умерщвление и проведение аутопсии в день D189 (DPC 10)
1	22	1,0 мл IVP (MLV PRRS 94881), IM	да	да
2	22	1,0 мл контрольного продукта (CP; плацебо-продукт, не содержащий MLV PRRS 94881), IM	да	да
3	12	1,0 мл CP, IM	нет	да

Критерии для проведения слепого исследования

Исследователь и уполномоченные лица не имели информации о животных, распределенных по группам обработки, в течение прижизненной фазы исследований. Для выдерживания условий слепого исследования представители BIVI осуществляли мониторинг рандомизации, а проведение назначенных обработок с использованием IVP и CP в день D0 осуществлял специалист, который не участвовал в обследованиях свиней (а именно, в клинических оценках, клинических обследованиях или проведении аутопсий). Персонал лаборатории BIVI при выполнении соответствующих поставленных перед ним задач не имел информации о том, каким продуктом обрабатывали каждую свинью.

Материалы

Исследуемый ветеринарный продукт (IVP) и контрольный продукт

Таблица 8.3 IVP

Непатентованное название продукта:	Модифицированный живой вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней
Штамм:	94881
Производство и приготовление препарата:	Вакцина MLV PRRS 94881, лот 390-005 (см. раздел 15.4) была изготовлена на фирме BIVI-St. Joseph Production в соответствии со схемой производства, код 19S1.U_ и досье EU, часть 2b. В день D0, на фирме BIVI-Ames осуществляли восстановление/разведение вакцины MLV PRRS 94881, лот 390-005, забуференным фосфатом физиологическим раствором (ЗФР; лот 809-002, см. раздел 15.5) с получением IVP, лот № N257-137 в заданной дозе, составляющей примерно $1 \times 10^{4,5}$ TCID ₅₀ /мл.
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. 2621 North Belt Highway Сент-Джозеф, шт. Миссури, 64506, США
Номер лота:	390-005, после восстановления лот № 257-137
Срок годности:	Срок годности до 11 февраля 2010 г. был установлен для IVP только для целей исследования.
Условия хранения:	Лиофилизированная вакцина: при 2-8°C Регидратированная/разведенная IVP: на льду
Тестирование:	MLV PRRS 94881, лот 390-005, и ЗФР, лот 809-002, тестировали в BIVI-QC в соответствии с проектом схемы производства (раздел 15.1) и более подробными указаниями, изложенными в досье EU, часть 2.F. Персонал лаборатории BIVI-Ames осуществлял тестирование аликвот IVP до и после вакцинации для определения титра вируса в соответствии с процедурой титрования PRRSV (раздел 15.1).
Результаты тестирования:	лот 390-005: получены удовлетворительные результаты (раздел 15.4). лот 809-002: получены удовлетворительные результаты (раздел 15.5). IVP, лот N257-137: Средняя величина титра $1 \times 10^{4,27}$ TCID ₅₀ /мл (раздел 15.7).
Сохранение IVP:	IVP восстанавливали/разводили только для того, чтобы сразу использовать в настоящем исследовании и не сохраняли после осуществления вакцинации.

5

Таблица 8.4 CP

Непатентованное название продукта:	Плацебо
Препарат:	Лиофилизированный продукт, представляющий собой плацебо, который содержал инертный материал, присутствующий в серийной вакцине, без MLV PRRS 94881 (лот N240-191-062409, раздел 15.6), был изготовлен на фирме BIVI-Production. В день D0, на фирме BIVI-Ames лот N240-191-062409 восстанавливали с помощью забуференного фосфатом физиологического раствора (ЗФР, лот 809-002, раздел 15.5) с получением CP, лот № N257-134

Непатентованное название продукта:	Плацебо
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. 2621 North Belt Highway Сент-Джозеф, шт. Миссури 64506, США
Номер лота:	лот N240-191-062409, после восстановления лот N257-134
Срок годности:	Срок годности до 11 февраля 2010 г. был установлен для СР только для целей исследования.
Условия хранения:	Лиофилизированная вакцина: при 2-8°C Регидратированный СР: при 2-8°C или на льду
Тестирование:	лот N240-191-062409 и лот N257-134 тестировали на фирме BIVI-QC в отношении ЕР-стерильности
Результаты тестирования:	лот N240-191-062409: результаты оценки стерильности были удовлетворительными (раздел 15.6). лот 809-002: результаты оценки стерильности были удовлетворительными; было установлено, что СР являлся стерильным (раздел 15.7).
Сохранение СР:	СР восстанавливали/разводили только для того, чтобы использовать в настоящем исследовании и не сохраняли после осуществления вакцинации.

Материал для контрольного заражения

Таблица 8.5 Материал для контрольного заражения

Название/количество изолятов	Изолят 205817 вируса PRRS
Место и дата выделения, включая клинические симптомы	Изолят 205817 европейского вируса PRRS был выведен из изолята № 190136, впервые полученного из ткани легкого новорожденного поросенка на ферме, где были выявлены типичные касающиеся репродуктивной способности признаки PRRS (выкидыши у подсвинок и ослабленные новорожденные поросята) во время вспышки заболевания, имевшей место в Нижней Саксонии, Германия, в апреле 2004 г. Штатные ветеринарные врачи передали образцы в лабораторию bioScreen (образец был получен 21 апреля 2004 г.). Изолят № 190136 размножали непосредственно на клетках линии АК-МА104 и получали чистую культуру штамма для контрольного заражения. Чистую культуру изолята 190136 использовали для инокуляции свиней с целью оценки ее способности воспроизводить респираторное заболевание со специфическими для PRRS признаками в условиях контролируемого лабораторного эксперимента. У подвергнутых контрольному заражению животных проявлялся респираторный дистресс-синдром, и при гистопатологическом исследовании было выявлено наличие интерстициальной пневмонии. Вирус PRRS был успешно повторно выделен из областей повреждения легкого и изолят получил обозначение 205817. Изолят 205817 размножали непосредственно на клетках линии МА104 и получали чистую маточную культуру штамма для контрольного заражения с целью применения для будущих клинических исследований в BIVI.
Препарат:	Вирус для контрольного заражения размножали в клетках линии АК-МА104 и в день D179 приготавливали препарат с заданным титром, составляющим примерно 1×10^6 TCID ₅₀ на дозу 3 мл. Приготавливали материал для контрольного заражения в необходимом количестве. Из материала для контрольного заражения отбирали две аликвоты по 5 мл для целей анализа перед транспортировкой материала для контрольного заражения в VRI.

Название/количество изолятов	Изолят 205817 вируса PRRS
Номер лота:	N270-179
Производитель:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., США
Условия хранения	Нерасфасованный материал хранили при $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$. После приготовления разведенный материал для контрольного заражения хранили на льду до его введения.
Тестирование:	Персонал лаборатории BIVI-Ames осуществлял тестирование аликвот до и после осуществления контрольного заражения для определения титра вируса в соответствии с процедурой титрования PRRSV
Результаты тестирования:	Материал для контрольного заражения имел среднюю величину титра $1 \times 10^{6,27}$ TCID ₅₀ на дозу 3 м
Путь введения:	1,0 мл/ноздрю и 1,0 мл IM в правую область шеи
Сохранение материала для контрольного заражения:	Материал для контрольного заражения подвергали оттаиванию/разведению только для целей настоящего исследования и не сохраняли после осуществления контрольного заражения.

Обработки

Подтверждение доз

IVP вводили в дозе 1,0 мл свиньям из соответствующей группы обработки для оценки DOI MLV PRRS 94881 через 26 недель после вакцинации. CP вводили в дозе 1,0 мл животным в группах 2 и 3 в качестве вакцины-плацебо.

Схема введения доз

Специалист, не принимавший участия в сборе экспериментальных данных, вводил IVP или CP свинье из соответствующей группы обработки в правую область шеи IM в день D0 с использованием стерильного 3,0 мл шприца с разъемом типа Луер-Лок и стерильной иглы 20g $\times$ 1 дюйм (2,54 см). Схема введения доз представлена ниже в таблице 8.6

Таблица 8.6 Схема введения доз

Группа	Количество животных	Обработка	Доза/путь введения	День исследования
1	22	IVP	1,0 мл, IM	D0
2	22	CP	1,0 мл, IM	D0
3	12	CP	1,0 мл, IM	D0

Сопутствующие обработки

Поскольку вскоре после начала исследования было обнаружено, что несколько свиней умерло вследствие бактериальных инфекций, то Исследователь и Наблюдатель приняли согласованное решение о проведении следующих сопутствующих обработок всех участвующих в исследовании животных (раздел 15.10):

день 20: Mu-Se[®] (витамин E/селен, фирма Intervet/фирма Schering Plough Animal Health, США), 0,1 мл, IM в правое бедро;

день 21: EXCEDE[®] (цефтиофур, фирма Pfizer Animal Health, США), 0,5 мл в левое бедро;

5 день 35: EXCEDE[®] (цефтиофур, фирма Pfizer Animal Health, США), 1,0 мл в правое бедро;

 день 42: EXCEDE[®] (цефтиофур, фирма Pfizer Animal Health, США), 1,0 мл в левое бедро;

10 день 47: BAYTRIL 100[®] (энрофлоксацин, фирма Bayer Animal Health, США), 1,5 мл, SC в левую область шеи.

Витамин E/селен вводили для предупреждения сердечного заболевания, обусловленного дефицитом витамина E и селена (mulberry heart disease), а обработку антибиотиками осуществляли для лечения/предупреждения бактериальных инфекций.

15 Информация о животных

Подробное описание исследований на животных

Таблица 8.7 Информация о животных

Источник:	Фермы Prairie View, N5627 Hwy DD, Берлингтон, шт. Висконсин, 53105		
Количество свиней:	56		
День прибытия:	Свиньи прибыли на фирму Veterinary Resources, Inc. (VRI) Cambridge facility в день D-2 (09 февраля 2010 г.).		
Идентификация:	Для идентификации каждое животное в день прибытия D-2 снабжали двумя ушными бирками. Кроме того, каждому животному в день D13 вживляли SC в левую область шеи электронный микрочип.		
Вид:	Свинья		
Порода:	Промышленная порода		
Пол:	Самки или кастрированные самцы.		
Возрастной диапазон:	Возраст от 13 до 17 дней в день D0		
Диапазон веса тела:	От 2,4 до 5,4 кг в день D0		
Владелец подопытных животных:	Фирма Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.		
Физиологическое состояние:	В день D-2 свиньи, отобранные для участия в исследовании, были обследованы Исследователем и было признано, что они имели хорошее состояние здоровья и упитанность. Результаты обследования были зарегистрированы в регистрационной форме для обследования состояния здоровья.		
Распределение свиней по	Группа 1 (n=22): 117, 118, 119, 121, 127, 128,	Группа 2 (n=22): 123, 124, 125, 130, 134, 137,	Группа 3 (n=12): 116, 120, 126, 132, 135, 145,

Источник:	Фермы Prairie View, N5627 Hwy DD, Берлингтон, шт. Висконсин, 53105		
группам	129, 131, 133, 136, 139, 141, 142, 144, 146, 147, 153, 154, 162, 163, 164 и 179	138, 148, 149, 150, 156, 157, 158, 160, 161, 165, 167, 169, 170, 172, 177 и 178	151, 152, 155, 159, 166 и 171

Критерии включения/исключения

Все свиньи, участвовавшие в настоящем исследовании, имели PRRS-негативный статус по данным ELISA (по данным ELISA отношение S/P <0,4) и на основании результатов обследования были признаны здоровыми на момент вакцинации (день D0).

Критерии исключения после включения в исследование

Ни одна свинья не была исключена из исследования. Три свиньи были обнаружены мертвыми до осуществления контрольного заражения. Более подробная информация об этих трех свиньях представлена в разделе 12.8.

Уход за животными и их содержание

На протяжении исследования свиней содержали на фирме Veterinary Resources, Inc. (VRI), Кембридж, шт. Айова. В каждом помещении свиней содержали в рассчитанных на несколько животных боксах (по 11 или 12 свиней/бокс), при этом вакцинированных (группа 1) и контрольных животных (группы 2 и 3) содержали в одинаковых, но отдельных помещениях для гарантии биобезопасности. Свиней, обработанных MLV PRRS 94881, содержали в помещении CB8 вплоть до дня D78, затем в помещении CC1 до дня D105 и после этого в помещении CC3 в течение оставшегося периода исследования. Свиней из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, содержали в помещении CC2 на протяжении всего исследования. Свиней из группы отрицательного контроля содержали в помещении CB6 до дня D73, а затем в помещении CB7 в течение оставшегося периода исследования. Боксы были приподняты над полом помещения и имели пластиковые щелевые полы, они были оборудованы кормушками, соответствующими их возрасту, и ниппельными чашечными поилками. Каждое изолированное помещение имело одинаковую с другими конструкцию и все они соответствовали уровню 2 опасности для живых организмов (BL2), имели систему очистки воздуха с помощью HEPA-фильтров, механическую вентиляцию и регулируемую термостатом систему контроля температуры.

При проведении настоящего исследования было необходимо изолировать группу обработки, поскольку в научном сообществе хорошо известно, что PRRSV легко распространяется от свиньи к свинье посредством различных механизмов, включая перенос в аэрозольной форме. Это относится и к
5 авирулентным живым вакцинам против PRRS, поскольку указанные биологические продукты включают ослабленные вирусные частицы, которые имитируют характеристики вирулентного вируса PRRS дикого типа, не обладая способностью вызывать заболевание. Применяли соответствующие методы для
10 гарантии поддержания биобезопасности и для того, чтобы вакцинированные животные не могли случайным образом заразиться PRRSV от невакцинированных животных из группы отрицательного контроля.

Персоналом исследовательского центра были приняты соответствующие меры для обеспечения требуемой чистоты и уровня дезинфекции каждого помещения перед его использованием в настоящем исследовании.

15 В каждом помещении в здании имелись вентиляторы и нагреватели для того, чтобы обеспечивать необходимую циркуляцию воздуха и подогрев. Каждое помещение имело отдельную, но идентичную систему вентиляции, так что не происходило обмена воздухом между помещениями.

Корм хранили в мешках в условиях, обеспечивающих отсутствие паразитов.
20 Животные имели свободный доступ к корму и воде. Начиная со дня прибытия, и до дня D5 свиньям давали корм с добавлением медицинских препаратов Lean Metrics Infant Medicated feed (фирма Purina Mills LLC, Сент-Луис, шт. Миссури), после чего их переводили на корм с добавлением медицинских препаратов Lean Metrics Senior Medicated feed (фирма Purina Mills LLC, Сент-Луис, шт. Миссури).
25 В день D64 свиней переводили на корм Lean Metrics Complete 85 feed (фирма Purina Mills LLC, Сент-Луис, шт. Миссури), а в день D82 их переводили на корм Lean Metrics Complete CE85, T40 (фирма Purina Mills LLC, Сент-Луис, шт. Миссури), которым их кормили в течение всего оставшегося периода исследования. На протяжении исследования животные были обеспечены кормом,
30 соответствующим размеру, возрасту и состоянию здоровья свиней согласно принятой в данном регионе животноводческой практике.

Исследователем было установлено, что свиньи имели хорошее состояние здоровья и упитанность перед началом исследования. В процессе исследования у

некоторых животных были обнаружены и другие состояния, включая худосочность, кашель, опухание, появление грубого волосяного покрова, депрессию, абсцессы и плохую кондицию тела. По мнению Исследователя все эти состояния являлись типичными для свиней на стадии откорма/созревания при их групповом содержании. Указанные состояния рассматривались как кратковременные или не имеющие системный характер и их не лечили.

Оценка эффективности

Для оценки DOI, обеспечиваемого MLV PRRS 94881, через 26 недель после вакцинации свиней, вакцинированных MLV PRRS 94881, и животных из контрольной группы, предназначенной для контрольного заражения, подвергали контрольному заражению в день D179 (DPC 0) и через 10 дней оценивали повреждения легких после контрольного заражения (в день DPC 10). Считалось, что обеспечивалась DOI, составляющая 26 недель после вакцинации, если в группе, вакцинированной MLV PRRS 94881, после контрольного заражения выявлена статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшая патология в легких (путем макроскопического обследования или гистологического анализа), чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению.

Вспомогательные параметры эффективности, которые анализировали при сравнении вакцинированной группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, включали уровень виремии после вакцинации и после контрольного заражения, данные клинических обследований после контрольного заражения, ректальные температуры после контрольного заражения, клинические оценки после вакцинации, средний суточный прирост массы (ADWG) и данные серологического анализа на PRRS. Уровень виремии после контрольного заражения рассматривали в качестве наиболее важного вспомогательного параметра, поскольку он является объективным и поддающимся количественной оценке параметром. Следующим по важности вспомогательным параметром, используемым в процессе определения DOI, были ректальные температуры и результаты клинических оценок. И, наконец, в качестве вспомогательных параметров в дополнение к основным параметрам при решении поставленной задачи использовали показатели роста, результаты серологического анализа и результаты обнаружения вируса в легких.

Критерии валидности исследования

Необходимо, чтобы все свиньи при отборе до поставки и в день D0, имели по данным ELISA PRRS-негативный статус. Необходимо, чтобы свиньи в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, имели негативный статус в отношении антител к вирусу PRRS (по данным ELISA отношение S/P < 0,4) вплоть до дня контрольного заражения, а животные в группе отрицательного контроля имели негативный статус в отношении антител к вирусу PRRS в течение всего исследования.

Основной выходной параметр

Основной выходной переменной при оценке эффективности являлась патология легких (макроскопические и выявляемые при гистологическом анализе повреждения) в день D189 (DPC 10) исследования.

Баллы макроскопических повреждений легких

В день D189 после сбора и регистрации образцов и данных всех оставшихся в живых подопытных свиней умерщвляли в соответствии с VRI SOP PRC1027 (раздел 15.1). Каждую свинью подвергали аутопсии в соответствии с VRI SOP PRC 1028 (раздел 15.1). Уполномоченное лицо осуществляло вскрытие грудной полости и удаление сердца и легких. Исследователь осуществлял обследование каждого набора легких, описывал любую выявленную макроскопическую патологию и определял процент патологического поражения каждой доли легкого. Результаты обследования и полученные данные регистрировались в регистрационной форме отчета об аутопсии.

Баллы повреждений, выявленных при гистологическом анализе

Из каждого набора легких сохраняли по два образца из левой и правой передних долей, левой и правой сердечных долей, левой и правой диафрагмальных долей и промежуточной доли. Каждый образец ткани легкого имел размер примерно 1 дюйм (2,54 см) × 1 дюйм (2,54 см). Для одного набора образцов ткани легкого все три образца, взятые с левой стороны, объединяли и помещали в один контейнер; в то время как все три образца, взятые с правой стороны, и образец, взятый из промежуточной доли легкого, объединяли и помещали в другой контейнер. Каждый контейнер заполняли 10%-ным раствором формалина, взятым в достаточном количестве. Для другого набора образцов ткани легких все три образца, взятых из левой области легких,

объединяли и помещали в один Whirlpak®; в то время как все три образца ткани легких, взятые с правой стороны, и образец, взятый из промежуточной доли легких, объединяли и помещали в другой Whirlpak®. Все контейнеры и пакеты Whirlpak® снабжали соответствующей меткой, на которой были указаны номер животного, номер исследования, дата взятия образца, день исследования, тип образца и то, с какой стороны, с левой или с правой, был взят образец. Образцы, взятые из легких, находящиеся в формалине, хранили при комнатной температуре, в то время как образцы, которые находились в пакетах Whirlpaks®, хранили на сухом льду до транспортировки в BIVI-Ames. Собранные образцы регистрировали регистрационной форме отчета об аутопсии. Образцы ткани легких, зафиксированные в формалине, и образцы ткани легкого, находящиеся в пакетах Whirlpak®, передавали в BIVI-Ames. К каждой поставляемой партии прилагали заполненную регистрационную форму для поставки образцов.

Зафиксированные в формалине образцы ткани легких хранили в BIVI-Ames при комнатной температуре до передачи из BIVI-Ames в ветеринарную диагностическую лабораторию Государственного университета штата Айова (ISU VDL). Персонал ISU VDL осуществлял обработку и анализ образцов ткани легких в соответствии с процедурами, принятыми в ISU VDL, в течение одной недели после осуществления аутопсии. Для каждой свиньи подготавливали одно предметное стекло, на котором размещали семь срезов (по одному, взятому с каждой из всех семи долей легких). Каждое предметное стекло, обработанное гематоксилином-эозином (H & E) обозначали с помощью уникального идентифицирующего кода. ISU VDL проводила компьютерную регистрацию данных, включая номер исследования, идентифицирующие коды и информацию о тканях, соответствующих конкретной свинье.

Ежедневно в те дни, когда проводили гистопатологический анализ исследуемых предметных стекол, патолог ISU VDL (K. Schwartz) сначала осуществлял анализ предметных стекол с образцами, взятыми у животных с позитивным EU PRRSV-статусом, и животных из группы отрицательного контроля. После этого патолог анализировал окрашенные H & E предметные стекла с образцами легкого, анализируя пневмоцитарную гипертрофию и гиперплазию, септальную инфильтрацию мононуклеарных клеток, некротический дебрис, внутриальвеолярное накопление воспалительных клеток

и периваскулярное накопление воспалительных клеток. Результаты регистрировали в широкоформатной Excel-таблице. Система балльной оценки результатов гистопатологического анализа легких представлена ниже в таблице 8.8.

5 Таблица 8.8 Система балльной оценки результатов гистопатологического анализа легких

Пневмоцитарная гипертрофия и гиперплазия	Внутриальвеолярное накопление воспалительных клеток
0 – отсутствует 1 – слабая 2 – средняя 3 – серьезная	0 – отсутствует 1 – слабое 2 – среднее 3 – серьезное
Септальная инфильтрация мононуклеарных клеток	Периваскулярное накопление воспалительных клеток
0 – отсутствует 1 – слабая 2 – средняя 3 – серьезная	0 – отсутствует 1 – слабое 2 – среднее 3 – серьезное
Некротический дебрис	Описание балльной системы применительно к гистологическим параметрам (за исключением некротического дебриса):
0 – отсутствует 3 – да, присутствует	0 – отсутствует: в поле зрения отсутствуют обнаруживаемые повреждения 1 – средние повреждения: в поле зрения присутствуют позитивные клетки в малом количестве (1-5 клеток/поле) 2 – средние повреждения: в поле зрения имеется много (>5 клеток/поле) позитивных клеток в одном месте или во многих местах имеется по небольшому количеству клеток (1-5 клеток/поле) 3 – серьезные повреждения: в поле зрения во многих местах имеется много (>5 клеток/поле) позитивных клеток

После завершения анализа всех предметных стекол предметные стекла возвращали Представителю Спонсора, и они должны храниться на фирме Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., Сент-Джозеф, шт. Миссури до завершения финального отчета.

Вспомогательные параметры

10 Вспомогательные параметры включали уровни виремии после вакцинации и после контрольного заражения, результаты клинических обследований после
15 контрольного заражения, температуры после контрольного заражения, средний суточный прирост массы (ADWG), количественную оценку PRRSV в легких,

результаты клинических оценок после вакцинации и результаты серологического анализа на PRRS.

Оценка PRRS в сыворотке с помощью qПЦР

Собирали образцы венозной цельной крови перед поставкой животных и в дни 0, 7, 14, 21, 28, 56, 84, 112, 140, 168, 179 (DPC 0), 182 (DPC 3), 186 (DPC 7) и 189 (DPC 10). В целом процедура состояла в следующем: у каждой свиньи брали примерно по 2-5 мл крови в пробирку для разделения сыворотки (SST) соответствующего размера. Собранные образцы регистрировали в регистрационной форме для сбора образцов. Находящейся в SST крови давали свернуться при комнатной температуре. Образцы крови передавали в BIVI-Ames в день сбора и заполняли регистрационную форму для поставки образцов. Образцы крови центрифугировали в BIVI-Ames, сыворотку собирали, разделяли и переносили в соответствующие пробирки. Каждую пробирку снабжали меткой с указанием ID-номера свиньи, номера исследования, даты сбора, дня исследования и типа образца. В BIVI-Ames один набор образцов сыворотки хранили при 2-8°C, а другой набор образцов сыворотки помещали на хранение при -70 ± 10°C.

Клинические обследования после контрольного заражения

Свиней обследовали в отношении клинических признаков заболевания в период со дня D178 (DPC -1) по день D189 (DPC 10). Обследования проводил Исследователь или уполномоченные лица, и результаты регистрировали в регистрационной форме для клинических обследований. Свиней обследовали каждый день, оценивая дыхание, поведение и кашель на основе балльной системы оценки результатов клинических обследований, описанной ниже в таблице 8.9.

Таблица 8.9 Балльная система оценки результатов клинических обследований

Дыхание	Поведение	Кашель
0 – нормальное дыхание	0 – нормальное	0 – кашель отсутствует
1 - затрудненное дыхание/учащенное дыхание	1 – заторможенность от слабой до средней	1 – мягкий или интермиттирующий кашель
2 – одышка	2 – серьезная заторможенность или лежачее положение	2 – грубый или серьезный, рецидивирующий кашель
3 – смерть	3 – смерть	3 – смерть

Ректальные температуры

Измерение ректальных температур осуществлял Исследователь или уполномоченные лица в период со дня D178 (DPC -1) по день D189 (DPC 10). Ректальные температуры регистрировали в °C в регистрационной форме для клинических обследований.

Вес тела и средний суточный прирост массы

Вес тела каждого животного измеряли в дни D0, D179 (DPC 0) и D188 (DPC 9). Исследователь или уполномоченные лица взвешивали каждую свинью на калиброванных весах. Результаты регистрировали в кг в регистрационной форме для веса тела. Средний суточный прирост массы определяли в период со дня D179 (DPC 0) по день D188 (DPC 9).

Оценка PRRSV в легких с помощью qПЦР

Образцы ткани легких, находившиеся в Whirlpaks®, хранили при $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ в BIVI-Ames до пересылки по адресу, указанному в разделе 9.3.1. К пересылаемой партии прилагалась заполненная форма для пересылки образцов. На фирме bioScreen осуществляли анализ образцов ткани легких на присутствие РНК PRRSV методом qПЦР (раздел 15.1). Гомогенизировали и анализировали ткани, взятые из левого легкого. Гомогенизировали и анализировали ткани, взятые из правого легкого и промежуточной доли легкого. Результаты выражали в геномных эквивалентах ($\log_{10}$ GE/мл) для образцов, взятых из левого и правого легкого. Статистик рассчитывал с использованием программы SAS средние геометрические величины титра в виде GE/мл для образцов, взятых из левого и правого легкого.

Клинические оценки после вакцинации

Исследователь или уполномоченные лица проводили обследования для получения клинических оценок после вакцинации. Обследования осуществляли ежедневно в период со дня D-1 по день D21, а затем по меньшей мере три раза в неделю в период со дня D22 по день D177. Результаты обследований регистрировали в регистрационной форме для клинических оценок.

Серологический анализ на PRRS

Образцы сыворотки, собранные перед поставкой животных и в дни 0, 7, 14, 21, 28, 56, 84, 112, 140, 168, 179 (DPC 0), 182 (DPC 3), 186 (DPC 7) и 189 (DPC 10) и хранившиеся при $2-8^{\circ}\text{C}$, анализировали на фирме BIVI-Ames в отношении

присутствия антител к PRRSV (раздел 15.1). Результаты классифицировали как «негативные» (по данным ELISA отношение $S/P < 0,4$) или «позитивные» (по данным ELISA отношение $S/P \geq 0,4$).

Нежелательные явления

- 5 При проведении настоящего исследования не было выявлено никаких нежелательных явлений, обусловленных MLV PRRS 94881.

Статистические методы

Экспериментальная единица

- 10 В процессе настоящего исследования группы обработки содержали в отдельных помещениях для того, чтобы избежать переноса PRRSV животным в не подвергавшихся вакцинации группах. Таким образом, помещение представляло собой экспериментальную единицу. Однако для целей рассматриваемого анализа, возможную нестрогость вследствие смешения (объединения) эффектов, обусловленных «помещением» и «обработкой» не
15 учитывали, и свинью рассматривали как единицу статистического учета.

Рандомизация

- Пятьдесят шесть (56) свиней распределяли произвольным образом на три группы. Рандомизацию осуществляли на фирме BIVI. Сразу после поставки были отбракованы животные с номерами 140 и 143 (в контрольной группе,
20 предназначенной для контрольного заражения), а также животное № 168 (группа, предназначенная для обработки MLV PRRS 94881). Для замены животного № 140 произвольным образом было выбрано животное № 178, для замены животного № 143 произвольным образом было выбрано животное № 177, а для замены животного № 168 произвольным образом было выбрано животное
25 № 179 из группы, включающей пять дополнительных животных, удовлетворяющих критериям включения.

Анализ

- Статистические анализы и обобщение данных проводил д-р сельскохозяйственных наук Martin Vanselow, Biometrie & Statistik, Zum
30 Siemenshop 21, 30539, Ганновер, Германия, +49(0) 511 606 777 650, m.vanselow@t-online.de. Данные анализировали в предположении полностью случайной структуры плана эксперимента. Статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения SAS, выпуск 8.2 (SAS, 2001, Кэри,

шт. Северная Каролина, США: SAS Institute Inc.). Свинья № 179 из вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и свиньи с номерами 124 и 161 из контрольной группы, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и были исключены из анализов после контрольного заражения. Все анализы различий проводили на основе двусторонних критериев при $\alpha = 5\%$. Статистический отчет представлен в разделе 15.9.

Балльная оценка макроскопических повреждений легких

Балл макроскопических повреждений легких для каждой свиньи рассчитывали с использованием коэффициентов, представленных ниже в таблице 8.10, путем их умножения на процент (%) патологии для конкретной доли легких. Расчеты проводили с использованием программы SAS.

Таблица 7.9 Коэффициенты для расчета баллов повреждений легких

Доля легких	Коэффициент
Левая передняя	0,05
Левая сердечная	0,06
Левая диафрагмальная	0,29
Правая передняя	0,11
Сердечная	0,10
Правая диафрагмальная	0,34
Правая добавочная/промежуточная	0,05

Сравнение групп обработки для выявления различий осуществляли с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Балльная оценка повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа

Индивидуальные баллы, полученные при гистологической оценке образцов ткани, взятых из легких, суммировали для каждой доли и каждого животного. Этот суммарный балл делили на количество долей, проанализированных для животного. Полученные результаты использовали в качестве индивидуальных величин при осуществлении сравнения между группами обработки. Различия между группами обработки анализировали с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Анализ легких на PRRS методом qПЦР

Результаты, полученные методом количественной ПЦР (PRRSV-вирусная нагрузка [$\log_{10}$ GE/мл]) для образцов, взятых из легких в день D189,

использовали для сравнений между группами обработки на основе критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки использовали средние величины ($\log_{10}$ GE/мл) результатов анализа методом qПЦР образцов ткани левого и правого легкого. Перед осуществлением расчетов аналитический результат «не обнаружено» заменяли на величину $\log_{10}$ GE/мл, равную 0,0, а результат «положительный» заменяли на 3,0.

Создавали таблицы частот встречаемости «положительных» результатов qПЦР. Различия между группами обработки анализировали с использованием точного критерия Фишера.

10 Оценка PRRSV в сыворотке методом qПЦР

Данные об уровнях вирусии анализировали по отдельности для каждого дня исследования. Кроме того, для оценки вирусной нагрузки анализировали площади под индивидуальными кривыми ответа в периоды со дня D179 по день D189 (AUC 0-10) и со дня D182 по день D189 (AUC 3-10).

15 Результаты, полученные методом количественной ПЦР (PRRS-вирусная нагрузка [$\log_{10}$ GE/мл]), использовали для сравнений между группами обработки на основе критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Перед осуществлением расчетов аналитический результат «не обнаружено» заменяли на величину $\log_{10}$ GE/мл, равную 0,0, а результат «положительный» заменяли на 3,0. Различия между группами обработки анализировали с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Создавали таблицы частот встречаемости «положительных» результатов qПЦР. Различия между группами обработки анализировали с использованием точного критерия Фишера.

25 Клинические обследования после контрольного заражения

Создавали таблицы частот встречаемости животных, для которых был получен по меньшей мере один «положительный» результат в период со дня D180 по D189. Общие баллы получали путем суммирования: балл дыхания + балл поведения + балл кашля. Расчеты проводили с использованием программы SAS. Различия между группами обработки анализировали с использованием точного критерия Фишера.

Для статистической оценки использовали максимальные баллы и средние баллы дыхания, поведения и кашля на одно животное, полученные в период со

дня D180 по день D189, и сумму всех трех баллов (общий балл). Различия между группами обработки анализировали с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Вес тела и средний суточный прирост массы тела

- 5 Рассчитывали средний суточный прирост массы тела для каждого животного в период со дня D179 по день D188. Для каждого дня исследования и для указанного периода исследования рассчитывали показатели описательной статистики. Различия между группами обработки анализировали с использованием дисперсионного анализа и последующего применения t-критериев. С помощью дисперсионного анализа рассчитывали среднеквадратичные величины для групп и различия между среднеквадратичными значениями с 95%-ным доверительным интервалом.

Ректальные температуры

- 15 Различия между группами обработки касательно исходных измеренных температур анализировали с использованием дисперсионного анализа и последующего применения t-критериев. С помощью дисперсионного анализа рассчитывали среднеквадратичные величины для групп и различия между среднеквадратичными значениями с 95%-ным доверительным интервалом.

Клинические оценки после вакцинации

- 20 Создавали таблицы частот встречаемости животных, для которых был получен по меньшей мере один «позитивный» результат в период со дня D1 по день D21. Различия между группами обработки анализировали с использованием точного критерия Фишера.

Серологический анализ на PRRS

- 25 Для каждого момента времени создавали таблицы частот встречаемости «позитивных» результатов, полученных методом ELISA. Различия между группами обработки анализировали с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

- 30 Баллы макроскопических повреждений легких

Медианные величины баллов макроскопических повреждений легких в день D189 (DPC 10) составляли 0,1% и 13,8% для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению,

соответственно. Медианная величина балла макроскопических повреждений легких для свиней из вакцинированной MLV PRRS 94881 группы была статистически значимо меньше, чем медианная величина балла макроскопических повреждений легких для свиней из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$). Медианная величина балла макроскопических повреждений легких для свиней из группы отрицательного контроля была равна 0,0%.

У животного № 123 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению) оказалось невозможным оценить повреждения легких в день D189 вследствие наличия диффузного плеврита и спаек. После аутопсии из тканей легких этой свиньи были выделены виды *Moraxella osloensis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hyicus* и *Pseudomonas*.

Обобщение баллов макроскопических повреждений легких для групп животных и соответствующее им р-значение представлены ниже в таблице 8.11.

Таблица 8.11 Обобщение баллов макроскопических повреждений легких (%) для групп животных, полученных в день D189

Группа ¹	N ³	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Средняя величина	р-значение
1	21	0,00	12,40	0,060	0,050	0,550	0,400	1,099	<0,0001
2	19 ²	0,06	69,20	13,800	2,690	22,650	20,850	15,842	
3	12	0,00	0,59	0,000	0,000	0,110	0,085	0,093	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Животное № 123 не оценивали вследствие наличия диффузного плеврита и спаек, обусловленных бактериальными инфекциями.

³ Одна свинья в группе, обработанная вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ.

Баллы повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа

Медианные величины баллов повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, составляли 6,0 и 19,5 для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному

заражению, соответственно. Медианная величина баллов повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы была статистически значимо меньше, чем медианная величина баллов повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$).

Медианная величина баллов повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, для группы отрицательного контроля составляла 9,0.

Обобщение медианных величин баллов повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, для групп животных и соответствующее им p -значение представлены ниже в таблице 8.12.

Таблица 8.12 Обобщение медианных величин баллов повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, для групп животных

Группа ¹	N ²	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Средняя величина	p-значение
1	21	2	20	6,0	3,0	8,0	5,0	6,6	<0,0001
2	20	8	47	19,5	15,0	23,0	10,0	20,2	
3	12	0	15	9,0	7,0	14,0	6,5	9,1	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Одна свинья в группе, обработанная вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ.

Результаты анализа методом qПЦР легких на PRRS

Медианные величины вирусной нагрузки в тканях легких, полученные методом qПЦР, составляли 3,69 и 6,25 $\log_{10}$ GE/мл для свиней в группе, вакцинированной MLV PRRS 94881, и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Медианные величины результатов, полученных методом qПЦР, для свиней в группе, вакцинированной MLV PRRS 94881, были статистически значимо меньше, чем для свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$). РНК PRRSV не была выявлена ни в одном из образцов ткани легких, взятых у свиней из группы отрицательного контроля.

Обобщение результатов анализа легких методом qПЦР для групп животных и результат сравнительного анализа (р-значение) представлено ниже в таблице 8.13.

Таблица 8.13 Обобщение результатов анализа легких методом qПЦР для групп животных (средние величины $\log_{10}$ GE/мл)

Группа ¹	N ²	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Средняя величина	р-значение
1	21	0,00	6,83	3,69	1,50	5,21	3,18	3,36	<0,0001
2	20	4,80	7,40	6,25	5,62	6,68	1,26	6,22	
3	12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Одна свинья в группе, обработанная вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ.

РНК PRRSV была выявлена в тканях легких у 90% и 100% свиней, вакцинированных MLV PRRS 94881, и свиней из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Между вакцинированной группой и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, не было выявлено статистически значимого различия ($p=0,4878$).

Обобщение частот встречаемости тканей легких, взятых у свиней при осуществлении аутопсии, для которых получены «положительные» результаты по данным анализа методом qПЦР на PRRS, в группах животных представлено ниже в таблице 8.14.

Таблица 8.14 Частоты встречаемости тканей легких, взятых у свиней при осуществлении аутопсии, для которых получены «положительные» результаты по данным анализа методом qПЦР на PRRS, в группах животных

Группа ¹	Количество положительных	% положительных	95% CI		Общее количество ²	р-значение
1	19	90	69,6	98,8	21	0,4878
2	20	100	83,2	100,0	20	
3	0	0	0,0	26,5	12	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Одна свинья в группе, обработанная вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ.

Результаты анализа сыворотки на PRRS методом qПЦР

В день D0 РНК PRRSV не была выявлена в сыворотке ни у одной свиньи. После вакцинации у вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней медианные величины составляли 3,00, 0, 0, 3,00, 0, 0, 0, 0 и 0 log₁₀ GE/мл в дни D7, D14, D21, D28, D56, D84, D112, D140 и D168 соответственно. Полученные величины были статистически значимо больше, чем у животных из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, в дни D7, D14, D21 и D28 ($p \leq 0,0013$), поскольку у животных в группе контрольного заражения не было выявлено РНК PRRSV вплоть до дня D182 (DPC 3).

РНК PRRSV не была выявлена в сыворотке ни у одной свиньи в день D179 (DPC 0). После контрольного заражения у вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней медианные величины составляли 4,44, 0 0 log₁₀ GE/мл в дни D182 (DPC 3), D186 (DPC 7) и D189 (DPC 10) соответственно, по сравнению с 5,88, 5,30 и 4,24 log₁₀ GE/мл у свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в те же самые дни. Медианные величины, полученные для животных в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были больше, чем в группе, обработанной MLV PRRS 94881 во все дни после контрольного заражения ($p \leq 0,0001$).

На протяжении настоящего исследования РНК PRRSV не была выявлена в сыворотке ни у одной свиньи в группе отрицательного контроля.

Медианные величины AUC для группы вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней составляли 15,54 и 8,88 log₁₀ GE/мл в день в период со дня DPC 0 по день DPC 10 и со дня DPC 3 по день DPC 10 соответственно. В отличие от этого, медианные величины AUC для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, составляли 44,77 и 36,43 log₁₀ GE/мл в день в период со дня DPC 0 по день DPC 10 и со дня DPC 3 по день DPC 10 соответственно.

Медианные величины AUC для группы вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней были статистически значимо меньше, чем для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, в течение обоих периодов времени ($p < 0,0001$).

5 Обобщение результатов оценки PRRSV в сыворотке методом qПЦР
представлены ниже в таблицах 8.15 и 8.16.

Таблица 8.15 Обобщение результатов анализа сыворотки на PRRS, полученных методом qПЦР ($\log_{10}$ GE/мл), в период со дня D0 по день D168

[illegible]

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля.

NI – не включали в статистический анализ.

5 Таблица 8.16 Обобщение результатов анализа сыворотки на PRRS, полученных методом qПЦР (log₁₀ GE/мл), в период со дня D179 по день D189

День	Группа 1	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Средняя величина	р-значение
179 (DPC 0)	1	21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,0000
	2	20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	3	12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
182 (DPC 3)	1	21	3,00	5,58	4,44	3,93	5,28	1,51	4,42	<0,0001
	2	20	5,09	6,33	5,88	5,75	6,00	0,32	5,81	
	3	12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
186 (DPC 7)	1	21	0,00	3,74	0,00	0,00	0,00	0,00	0,61	<0,0001
	2	20	3,66	6,57	5,30	4,86	5,69	1,08	5,30	
	3	12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
189 (DPC 10)	1	21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,0001
	2	20	0,00	5,88	4,24	3,71	4,42	1,18	3,97	
	3	12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
AUC DPC 0-10	1	21	10,50	31,22	15,54	13,76	19,53	5,95	1,61	<0,0001
	2	20	36,86	52,16	44,77	43,23	48,03	6,24	44,84	
	3	12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
AUC DPC 3-10	1	21	6,00	23,45	8,88	7,86	11,16	3,40	10,97	<0,0001
	2	20	27,77	43,02	36,43	34,60	38,53	5,23	36,12	
	3	12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля.

NI – не включали в статистический анализ.

AUC – площадь под кривой; log₁₀ GE/мл в день

После вакцинации в группе, обработанной MLV PRRS 94881, относительное количество свиней, для которых были получены «позитивные» результаты методом qПЦР в дни D7, D14, D21 и D28, было статистически значимо больше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению (p≤0,0013). В день D56 не было выявлено статистически значимых различий между группами в относительном количестве свиней, для которых были получены «позитивные» результаты qПЦР (p=0,1069).

В день D182 (DPC 3) у 100% свиней в группе, обработанной MLV PRRS 94881, и в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, были получены «позитивные» результаты qПЦР (теста не проводили). В дни D186 (DPC 7) и D189 (DPC 10) в группе, обработанной MLV PRRS 94881,

5 относительное количество свиней, для которых были получены «позитивные» результаты qПЦР, было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($<0,0001$).

Обобщение данных об относительных количествах животных в группах, для которых были получены «позитивные» результаты анализа методом qПЦР, 10 представлены ниже в таблицах 8.17 и 8.18.

Таблица 8.17 Обобщение данных об относительных количествах животных в группах, для которых были получены «позитивные» результаты анализа сыворотки методом qПЦР после вакцинации

День	Группа ¹	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95% CI		Общее количество	р-значение
0	1	0	0	0,0	15,4	22	n.a.
	2	0	0	0,0	15,4	22	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
7	1	21	100	83,9	100,0	21	$<0,0001$
	2	0	0	0,0	15,4	22	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
14	1	10	48	25,7	70,2	21	0,0005
	2	0	0	0,0	16,1	21	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
21	1	9	43	21,8	66,0	21	0,0013
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
28	1	13	62	38,4	81,9	21	$<0,0001$
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
56	1	4	19	5,4	41,9	21	0,1069
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
84	1	0	0	0,0	16,1	21	n.a.
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
112	1	0	0	0,0	16,1	21	n.a.
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
140	1	0	0	0,0	16,1	21	n.a.
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	
168	1	0	0	0,0	16,1	21	n.a.
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля.

NI – не включали в статистический анализ.

5 Таблица 8.18 Обобщение данных об относительных количествах животных в группах, для которых были получены позитивные результаты анализа сыворотки методом qПЦР после контрольного заражения

День	Группа ¹	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95% CI		Общее количество	р-значение
179 (DPC 0)	1	0	0	0,0	16,1	21	n.a.
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
182 (DPC3)	1	21	100	83,9	100,0	21	n.a.
	2	20	100	83,2	100,0	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
186 (DPC7)	1	4	19	5,4	41,9	21	<0,0001
	2	20	100	83,2	100,0	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
189 (DPC 10)	1	0	0	0,0	16,1	21	<0,0001
	2	19	95	75,1	99,9	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 –

10 контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля.

NI – не включали в статистический анализ.

Клинические обследования после контрольного заражения

15 Аномальное дыхание не было выявлено ни у одной из вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней после контрольного заражения, в отличие от контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, в которой была выявлена одна свинья (№ 149), состояние которой в день D185 (DPC 6) было оценено баллом «1». Не было выявлено статистически значимых различий между группами в проценте свиней, у которых было выявлено аномальное

20 дыхание по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения (p=0,4878).

Аномальное поведение и кашель не были выявлены после контрольного заражения ни у одной из вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней или свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению.

Проценты свиней с общими клиническими баллами > 0 по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения составляли 0% и 5% для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению соответственно. Различие между этими величинами не было статистически значимым ($p=0,4878$).

В группе отрицательного контроля в период со дня D179 по день D189 клинических признаков не было выявлено.

Обобщение частот встречаемости свиней в группах, для которых был получен по меньшей мере один «позитивный» балл клинического обследования после контрольного заражения, представлено ниже в таблице 8.19.

Таблица 8.19 Обобщение частот встречаемости свиней в группах, для которых был получен по меньшей мере один «позитивный» балл клинического обследования после контрольного заражения

Параметр	Группа ¹	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95% CI		Общее количество ²	p-значение
Дыхание	1	0	0	0,0	16,1	21	0,4878
	2	1	5	0,1	24,9	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
Поведение	1	0	0	0,0	16,1	21	NA
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
Кашель	1	0	0	0,0	16,1	21	NA
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
Суммарный параметр	1	0	0	0,0	16,1	21	0,4878
	2	1	5	0,1	24,9	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Одна свинья в группе, обработанной вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ; NA – критерий не применим вследствие отсутствия вариабельности.

Между группами не было выявлено различий в максимальных баллах дыхания или максимальных общих баллах в период после контрольного заражения ($p=0,4878$).

5 Обобщение максимальных баллов клинических обследований для групп животных, полученных в течение периода после контрольного заражения (со дня DPC 1 по день DPC 10) представлено ниже в таблице 8.20.

Таблица 8.20 Обобщение максимальных баллов клинических обследований для групп животных, полученных после контрольного заражения

Параметр	Группа ¹	N ²	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Средняя величина	р-значение
Дыхание	1	21	0	0	0	0	0	0	0,0	0,4878
	2	20	0	1	0	0	0	0	0,1	
	3	12	0	0	0	0	0	0	0,0	NI
Поведение	1	21	0	0	0	0	0	0	0,0	1,0000
	2	20	0	0	0	0	0	0	0,0	
	3	12	0	0	0	0	0	0	0,0	NI
Кашель	1	21	0	0	0	0	0	0	0,0	1,0000
	2	20	0	0	0	0	0	0	0,0	
	3	12	0	0	0	0	0	0	0,0	NI
Суммарный параметр	1	21	0	0	0	0	0	0	0,0	0,4878
	2	20	0	1	0	0	0	0	0,1	
	3	12	0	0	0	0	0	0	0,0	NI

10 ¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Одна свинья в группе, обработанной вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для
15 контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ

Картина распределения средних баллов клинических обследований была сходна с картиной распределения процента свиней с «позитивными» клиническими баллами. Не было выявлено статистически значимых различий между вакцинированной MLV PRRS 94881 группой и контрольной группой,
20 подвергнутой контрольному заражению ($p \geq 0,4878$).

Обобщение средних баллов клинических обследований в группах в период после контрольного заражения (со дня DPC 1 по день DPC 10) представлено ниже в таблице 8.21.

Таблица 8.21 Обобщение средних баллов клинических обследований в группах в период после контрольного заражения

Параметр	Группа ¹	N ²	Мин.	Макс.	Медианная величина	95% CI		Q-диапазон	Средняя величина	Р-значение
Дыхание	1	21	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,4878
	2	20	0,0	0,1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	
	3	12	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
Поведение	1	21	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,0000
	2	20	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	3	12	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
Кашель	1	21	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,0000
	2	20	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
	3	12	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI
Суммарный параметр	1	21	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,4878
	2	20	0,0	0,1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	
	3	12	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Одна свинья в группе, обработанной вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ

Вес тела и средний суточный прирост массы тела

Различие между группами не было статистически значимым ($p=0,2389$). В день D179 (DPC 0) средние величины и среднеквадратичные величины веса тела составляли 134,6 и 128,2 кг в группе, обработанной MLV PRRS 94881, и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Различие не было статистически значимым ($p=0,1090$). В день D188 (DPC 9) средние величины и среднеквадратичные величины веса тела составляли 138,3 и 130,3 кг в группе, обработанной MLV PRRS 94881, и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. В день D188 вес тела в вакцинированной группе был статистически значимо больше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,0455$).

Среднеквадратичные величины ADWG в период после контрольного заражения (со дня DPC 0 по день DPC 9) составляли 0,4 и 0,2 кг/день в группе, обработанной MLV PRRS 94881, и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Различие между этими результатами не было статистически значимым ($p=0,1041$).

Средние величины веса тела у свиней в группе отрицательного контроля составляли 2,7, 117,2 and 120,0 кг в дни D0, D179 и D188 соответственно. Величина ADWG для группы отрицательного контроля в период со дня D179 по день D188 составляла 0,5 кг/день.

Обобщение средних величин веса тела в дни D0, D179 (DPC 0) и D188 (DPC 9) и величин ADWG для групп животных в период со дня DPC 0 по день DPC 9 представлено ниже в таблице 8.22. Обобщение среднеквадратичных величин и результатов статистического анализа веса тела и ADWG для группы, обработанной MLV PRRS 94881, и контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, представлено ниже в таблице 8.23.

Таблица 8.22 Обобщение средних величин веса тела и величин среднего суточного прироста массы для групп животных (в кг и кг/день соответственно)

День(дни)	Группа ¹	N	Мин.	Макс.	Медианная величина	Средняя величина	SD
0 Вес тела	1	22	2,8	5,4	4,00	3,96	0,730
	2	22	2,4	4,8	3,75	3,72	0,547
	3	12	2,7	4,5	3,60	3,71	0,552
D179 вес тела (DPC 0)	1	21	108,5	155,0	136,60	134,57	12,737
	2	20	103,3	152,6	130,10	128,15	12,288
	3	12	117,2	156,5	133,05	134,61	10,900
D188 Вес тела (DPC 9)	1	21	112,2	157,8	141,50	138,28	12,879
	2	20	109,4	150,9	131,90	130,27	11,896
	3	12	120,0	162,5	136,60	139,11	11,922
ADWG со дня DPC 0 по день DPC 9	1	21	-0,422	0,956	0,4111	0,4124	0,31653
	2	20	-0,589	0,844	0,2889	0,2350	0,36530
	3	12	-1,600	2,656	0,5111	0,5000	0,92391

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля.

Таблица 8.23 Обобщение среднеквадратичных величин и результатов статистического анализа веса тела и величин среднего суточного прироста массы для групп животных (в кг и кг/день соответственно)

День(дни)	Группа ¹	Среднеквадратичная величина	95%-ный доверительный интервал		р-значение
0 Вес тела	1	3,6	3,674	4,241	0,2389
	2	3,72	3,446	4,000	
	Разница между 1-2	0,23	-0,162	0,631	
D179 Вес тела (DPC 0)	1	134,57	129,040	140,093	0,1090
	2	128,15	122,487	133,813	
	Разница между 1-2	6,42	-1,496	14,329	
D188 Вес тела (DPC 9)	1	138,28	132,800	143,756	0,0455
	2	130,27	124,652	135,878	
	Разница между 1-2	8,01	0,170	15,856	
ADWG со дня DPC 0 по день DPC 9	1	0,4124	0,26180	0,56297	0,1041
	2	0,2350	0,08070	0,38930	
	Разница между 1-2	0,1774	-0,03822	0,39299	

- 5 ¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля.

Ректальные температуры

- 10 Средняя ректальная температура в обработанной MLV PRRS 94881 группе составляла 39,3°C в день контрольного заражения (D179) и после контрольного заражения средние величины находились в пределах от 39,1°C (D189, DPC 10) до 39,8°C (D181, DPC 2). Средняя ректальная температура в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, составляла 39,1°C в день контрольного заражения и после контрольного заражения средние величины находились в
- 15 пределах от 39,1°C (D183, DPC 4) до 39,9°C (D182, DPC 3). Средние ректальные температуры в группе отрицательного контроля оставались на уровне $\leq 39,3^\circ\text{C}$ на протяжении того же самого периода времени.

Обобщение данных о ректальных температурах в группах животных представлено ниже в таблице 8.24.

Таблица 8.24 Обобщение данных о ректальных температурах (°C) в группах животных в период со дня D179 (DPC 0) по день D189 (DPC 10)

День	Группа ¹	N ²	Мин.	Макс.	Медианная величина	Средняя величина	SD
D179 (DPC 0)	1	21	38,5	40,0	39,40	39,33	0,360
	2	20	38,6	40,0	39,00	39,07	0,380
	3	12	38,8	39,7	39,30	39,27	0,257
D180 (DPC 1)	1	21	38,7	40,4	39,40	39,46	0,370
	2	20	38,9	40,9	39,60	39,61	0,527
	3	12	38,8	39,5	39,00	39,09	0,227
D181 (DPC 2)	1	21	39,0	41,0	39,80	39,82	0,473
	2	20	38,6	40,5	39,35	39,42	0,487
	3	12	38,8	39,2	38,80	38,90	0,141
D182 (DPC 3)	1	21	38,5	40,6	39,50	39,52	0,542
	2	20	39,0	41,1	40,05	39,86	0,588
	3	12	38,7	39,4	39,00	39,05	0,254
D183 (DPC 4)	1	21	38,9	40,8	39,50	39,52	0,411
	2	20	38,4	40,3	39,00	39,08	0,508
	3	11	38,8	39,4	39,10	39,08	0,209
D184 (DPC 5)	1	21	39,0	40,3	39,70	39,72	0,360
	2	20	38,7	39,7	39,10	39,15	0,302
	3	12	38,8	39,5	39,10	39,10	0,191
D185 (DPC 6)	1	21	39,1	40,5	39,60	39,66	0,376
	2	20	38,9	40,9	39,25	39,48	0,546
	3	12	38,4	39,4	38,85	38,88	0,313
D186 (DPC 7)	1	21	38,1	40,4	39,20	39,22	0,413
	2	20	38,6	40,4	39,35	39,39	0,479
	3	12	38,5	39,6	38,90	38,98	0,328
D187 (DPC 8)	1	21	38,8	39,9	39,20	39,23	0,290
	2	20	38,8	40,8	39,45	39,58	0,573
	3	12	38,5	39,5	38,85	38,93	0,296
D188 (DPC 9)	1	21	38,8	39,9	39,10	39,17	0,288
	2	20	38,3	40,5	39,00	39,20	0,598
	3	12	38,4	39,1	38,85	38,85	0,173
D189 (DPC 10)	1	21	38,7	39,7	39,00	39,06	0,256
	2	20	39,0	40,8	39,50	39,51	0,408
	3	12	38,6	39,3	39,05	39,00	0,226

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 –

5 контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ²Одна свинья в группе, обработанной вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ.

Среднеквадратичные величины ректальной температуры у вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней были статистически значимо больше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в дни DPC 0 ($p=0,0281$), DPC 2 ($p=0,0095$), DPC 4 ($p=0,0034$) и DPC 5 ($p<0,0001$).

5 Среднеквадратичные величины ректальной температуры у вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней были статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в дни DPC 8 ($p=0,0183$) и DPC 10 ($p=0,0001$). В остальные дни в период после контрольного заражения не было выявлено статистически значимых различий между группами (10 $p\geq 0,0642$). Обобщение данных о среднеквадратичных величинах ректальной температуры для групп животных и результатов статистического анализа представлены ниже в таблице 8.25.

Таблица 8.25 Обобщение данных о среднеквадратичных величинах ректальной температуры ($^{\circ}\text{C}$) для групп животных в период со дня D179 (DPC 0) по день D189 (DPC 10)

День	Группа ¹	Среднеквадратичная величина	95%-ный доверительный интервал		p-значение
D179 (DPC 0)	1	39,33	39,170	39,496	0,0281
	2	39,07	38,903	39,237	
	Разница между 1-2	0,26	0,030	0,497	
D180 (DPC 1)	1	39,46	39,257	39,657	0,3025
	2	39,61	39,400	39,810	
	Разница между 1-2	-0,15	-0,434	0,138	
D181 (DPC 2)	1	39,82	39,612	40,036	0,0095
	2	39,42	39,198	39,632	
	Разница между 1-2	0,41	0,105	0,712	
D182 (DPC 3)	1	39,52	39,274	39,773	0,0642
	2	39,86	39,604	40,116	
	Diff. 1-2	-0,34	-0,693	0,021	
D183 (DPC 4)	1	39,52	39,320	39,727	0,0034
	2	39,08	38,867	39,283	
	Разница между 1-2	0,45	0,158	0,740	
D184 (DPC 5)	1	39,72	39,572	39,866	<0,0001
	2	39,15	38,999	39,301	
	Разница между 1-2	0,57	0,359	0,779	
D185 (DPC 6)	1	39,66	39,457	39,869	0,2164
	2	39,48	39,269	39,691	

День	Группа ¹	Среднеквадратичная величина	95%-ный доверительный интервал		р-значение
	Разница между 1-2	0,18	-0,112	0,478	
D186 (DPC 7)	1	39,22	39,027	39,421	0,2408
	2	39,39	39,188	39,592	
	Разница между 1-2	-0,17	-0,448	0,116	
D187 (DPC 8)	1	39,23	39,034	39,432	0,0183
	2	39,58	39,376	39,784	
	Разница между 1-2	-0,35	-0,631	-0,062	
D188 (DPC 9)	1	39,17	38,966	39,377	0,8454
	2	39,20	38,989	39,411	
	Разница между 1-2	-0,03	-0,323	0,266	
D189 (DPC 10)	1	39,06	38,908	39,207	0,0001
	2	39,51	39,352	39,658	
	Разница между 1-2	-0,45	-0,662	-0,234	

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля.

- 5 У трех из 21 (14%) вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней и у 5 из 20 (25%) свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, была выявлена ректальная температура $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения. Не было выявлено различий между группами в относительном количестве свиней, у которых была обнаружена ректальная
- 10 температура $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения. ($p=0,4537$). Обобщение данных об относительном количестве свиней в группах, у которых была выявлена гипертермия ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$) по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения, представлено ниже в таблице 8.26.

15 Таблица 8.26 Обобщение данных об относительном количестве свиней в группах, у которых была выявлена гипертермия ($\geq 40,5^{\circ}\text{C}$) по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения

День	Группа ¹	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95% CI		Общее количество	р-значение
со дня D180 (DPC	1	3	14	3,0	36,3	21	0,4537
	2	5	25	8,7	49,1	20	

День	Группа ¹	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95% CI		Общее количество	р-значение
1) по день D189 (DPC 10)	3	0	0	0,0	26,5	12	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. ² Одна свинья в группе, обработанной вакциной MLV PRRS 94881, и две свиньи в контрольной группе, предназначенной для контрольного заражения, умерли до осуществления контрольного заражения и не были включены в анализ. NI – не включали в статистический анализ

Клинические оценки после вакцинации

Для четырех из 22 (18%) обработанных MLV PRRS 94881 свиней, 8 из 22 (36%) свиней из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, и у 2 из 12 (17%) свиней из группы отрицательного контроля были выявлены аномалии при клинических оценках по меньшей мере в один из дней в период со дня D1 по день D21. Не было выявлено статистически значимых различий между группами в этом параметре ($p=0,3102$).

Обобщение данных о проценте свиней в группах, у которых была выявлена по меньшей мере одна аномалия при клинической оценке в период со дня D1 по день D21, представлено ниже в таблице 8.27.

Таблица 8.27 Обобщение данных о проценте свиней в группах, у которых была выявлена по меньшей мере одна аномалия при клинической оценке в период со дня D1 по день D21

Группа ¹	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95% CI		Общее количество	р-значение
1	4	18	5,2	40,3	22	0,3102
2	8	36	17,2	59,3	22	
3	2	17	2,1	48,4	12	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. NI – не включали в статистический анализ.

В общей сложности у 7 свиней, обработанных MLV PRRS 94881, была выявлена аномалия при клинической оценке по меньшей мере в один из дней в период со дня D1 по день D177:

У свиньи 121 было выявлено вздутие живота в период со дня D61 по день D146, опухание влагалища в период со дня D147 по день D167, вздутие живота в день D168, опухание влагалища в период со дня D169 по день 172 и вздутие живота в период со дня 173 по день 177. У свиньи 141 была выявлена худосочность в период со дня D4 по день D10, депрессия в период со дня D4 по день D6 и грубый волосяной покров в день D5. У свиньи 144 был выявлен кашель в день D26. У свиньи 146 было выявлено опухание грудины в день D82. У свиньи 147 была выявлена слабость ног в период со дня D84 по день D86 и она нетвердо стояла на ногах (покачивалась) в день D84. У свиньи 154 была выявлена худосочность в период со дня D4 по день D6. У свиньи 179 была выявлена худосочность в период со дня D2 по день D5, грубый волосяной покров в день D5 и она была обнаружена мертвой в день D6. У тринадцати свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, была выявлена аномалия при клинической оценке по меньшей мере в один из дней в период со дня D1 по день D177: У свиньи 124 были выявлены покачивания и тремор в день D20 и она была обнаружена мертвой в день D21. У свиньи 134 было выявлено опухание влагалища в период со дня D46 по день D68, вздутие живота в период со дня D69 по день D143, пупочная грыжа в день D144 и вздутие живота в период со дня D145 по день D177. У свиньи 137 было выявлено опухание влагалища в период со дня D108 по день D143. У свиньи 138 вздутие живота в период со дня D115 по день D143. У свиньи 148 была выявлена хромота или опухание ноги в период со дня D16 по день 20 и кашель в день D35. У свиньи 149 была выявлена худосочность в период со дня D5 по день D9 и в день D12, а также грубый волосяной покров в период со дня D12 по день D15. У свиньи 150 была выявлена худосочность в период со дня D4 по день D9 и в день D13, плохая кондиция тела в период со дня D10 по день D12, а также депрессия в день D11. У свиньи 161 была выявлена худосочность в период со дня D4 по день D9, грубый волосяной покров и признаки нарушения центральной нервной системы в день D9, и она была обнаружена мертвой в день D10. У свиньи 167 было выявлено опухание влагалища в период со дня D117 по день D143. У

свиньи 170 была выявлена худосочность в период со дня D4 по день D7 и депрессия в день D7. У свиньи 172 был выявлен нарыв или опухание копытка в период со дня D120 по день D143. У свиньи 177 была выявлена депрессия в день D19 и опухание шеи в период со дня D156 по день D159. У свиньи 178 была выявлена депрессия в день D5, в период со дня D17 по день 20 и со дня D28 по день D36, хромота и/или опухание ноги в период со дня D15 по день D47, худосочность в период со дня D16 по день D18, и ригидность ног в период со дня D39 по день D47. У шести свиней в группе отрицательного контроля была выявлена аномалия при клинической оценке по меньшей мере в один из дней в период со дня D1 по день D177. У свиньи 120 был выявлен кашель в период со дня D5 по день D7 и в день D12. У свиньи 126 была выявлена худосочность в период со дня D2 по день 18, депрессия в период со дня D4 по день D5, в день D10 и в период со дня D17 по день D19, грубый волосяной покров в день D5 и затрудненное дыхание в период со дня D18 по день D22. У свиньи 132 был выявлен абсцесс в период со дня D49 по день D56. У свиньи 145 было выявлено опухание влагалища в период со дня D37 по день D43 и со дня D46 по день D74, а также нарыв во влагалище в период со дня D75 по день D83 и со дня D85 по день D87. У свиньи 151 была выявлена хромота и/или опухание ноги в период со дня D78 по день D83 и в день D85. У свиньи 155 был выявлен абсцесс в период со дня D69 по день D77.

В период до осуществления контрольного заражения произошли три смерти. Свинья 179 (группа, вакцинированная MLV PRRS 94881, день D6): При осуществлении аутопсии были выявлены минимальные повреждения (худосочность, плохая кондиция тела). Лабораторный анализ выявил слабую макрофагальную интерстициальную пневмонию. Результаты иммуногистохимического анализа на PRRS были отрицательными. В образцах, взятых из кишечника, выявлено наличие автолиза, но не было обнаружено серьезного некроза или серьезного воспаления. Были выделены гладкие колонии *Escherichia coli* и *Enterococcus* spp. (раздел 15.9). Свинья 124 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, день D21): При осуществлении аутопсии не было выявлено макроскопических повреждений. При проведении лабораторных анализов был обнаружен менингоэнцефалит от серьезного суппуративного до пиогрануломатозного с суппуративным периваскулитом. Был

обнаружен также выраженный застой в легких и печени. Был вынесен диагноз: менингоэнцефалит, ассоциированный с инфекцией *Streptococcus suis*. Свинья 161 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, D10): При осуществлении аутопсии были выявлены минимальные повреждения (худосочность, плохая кондиция тела). Из тканей легких были выделены *Bordetella bronchiseptica*, альфа-гемолитический стрептококк и *Staphylococcus auricularis*.

Серологический анализ на PRRS

Все свиньи имели по данным ELISA PRRS-негативный статус в дни D0 и D7. В день D14 у 90% вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней были выявлены PRRS-позитивные по данным ELISA титры. Этот уровень возрос до 95% в день D21 и составлял 100%, 100%, 100%, 90%, 100% и 95% в дни D28, D56, D84, D112, D140 и D168 соответственно. Ни у одной из свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, не были обнаружены титры антител к вирусу PRRS на протяжении фазы вакцинации данного исследования и в период со дня D14 по день D168, в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе статистически значимо более высокий процент свиней имел позитивные титры антител к вирусу PRRS, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$).

На протяжении фазы контрольного заражения данного исследования проценты свиней с позитивным по данным ELISA статусом в отношении титров антител к вирусу PRRS в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе составляли 95%, 95%, 100% и 100% в дни DPC 0, DPC 3, DPC 7 и DPC10 соответственно. В отличие от этого, в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, у свиней не были выявлены титры антител к вирусу PRRS вплоть до дня DPC 7, когда титры антител были выявлены у 30% животных. Этот уровень возрос до 80% в день DPC 10. На протяжении фазы контрольного заражения данного исследования в группе вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней был более высокий процент животных с позитивными титрами антител к вирусу PRRS ($p \leq 0,0478$).

Свиньи в группе отрицательного контроля сохраняли PRRS-негативный по данным ELISA статус на протяжении всего исследования за исключением двух

свиней, у которых был выявлен «положительный» результат в день D112. Свиньи 116 и 120 по данным ELISA имели PRRS-серионегативный статус в день D112.

Обобщение данных о процентах свиней с положительным статусом в отношении титров антител к вирусу PRRS до осуществления контрольного заражения представлены ниже в таблице 8.28. Данные для фазы контрольного заражения настоящего исследования представлены ниже в таблице 8.29.

Таблица 8.27 Обобщение данных о частотах свиней с положительным статусом в отношении титров антител к вирусу PRRS в группах животных в указанные дни в период со дня 0 по день 168

День	Группа ¹	Количество положительных животных	% положительных животных	95% CI		Общее количество	p-значение
0	1	0	0	0,0	15,4	22	NA
	2	0	0	0,0	15,4	22	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
7	1	0	0	0,0	16,1	21	NA
	2	0	0	0,0	15,4	22	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
14	1	19	90	69,6	98,8	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,1	21	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
21	1	20	95	76,2	99,9	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
28	1	21	100	83,9	100,0	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
56	1	21	100	83,9	100,0	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
84	1	21	100	83,9	100,0	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
112	1	19	90	69,6	98,8	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	2	17	2,1	48,4	12	NI
140	1	21	100	83,9	100,0	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
168	1	20	95	76,2	99,9	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 – контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. NI – не включали в статистический анализ. NA – не применимо, анализ не проводили

5 Таблица 8.29 Обобщение данных о частотах свиней с позитивным статусом в отношении титров антител к вирусу PRRS в группах животных в указанные дни в период со дня DPC 0 по день DPC 10

День	Группа ¹	Количество позитивных животных	% позитивных животных	95% CI		Общее количество	р-значение
D179 (DPC 0)	1	20	95	76,2	99,9	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
D182 (DPC 3)	1	20	95	76,2	99,9	21	<0,0001
	2	0	0	0,0	16,8	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
D186 (DPC 7)	1	21	100	83,9	100,0	21	<0,0001
	2	6	30	11,9	54,3	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI
D189 (DPC 10)	1	21	100	83,9	100,0	21	0,0478
	2	16	80	56,3	94,3	20	
	3	0	0	0,0	26,5	12	NI

¹ Группа 1 – группа, обработанная вакциной MLV PRRS 94881; группа 2 –
10 контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению; группа 3 – группа отрицательного контроля. NI – не включали в статистический анализ.

Обсуждение/выводы

15 Для решения задачи исследования двадцати двум (22) здоровым восприимчивым к PRRS и имеющим серонегативный статус свиньям возрастом примерно 14 дней вводили IM по 1 мл MLV PRRS 94881. Тридцати четырем (22 свиньи – контрольная группа, предназначенная для контрольного заражения, и 12 свиней – группа отрицательного контроля) восприимчивым к PRRS и имеющим серонегативный статус свиньям возрастом примерно 14 дней вводили IM по 1 мл контрольного продукта.

20 Валидация исследования и модель контрольного заражения

Свиньи в группе отрицательного контроля сохраняли негативный в отношении PRRSV статус (виремия; qПЦР) на протяжении всего исследования. У двух свиней (№ 116 и № 120) в группе отрицательного контроля были

получены «позитивные» по данным ELISA результаты при оценке титров в день D112, в то время как все остальные результаты анализа методом ELISA для этой группы были негативными. Принимая во внимание, что вирусия не была обнаружена ни у этих свиней, ни в указанной группе в целом; а также что для
5 всех остальных образцов сыворотки были получены негативные по данным ELISA результаты, результаты, полученные для указанных двух свиней в день D112, были признаны позитивными «ошибочно», и они, по-видимому, были обусловлены невыясненной лабораторной ошибкой. Таким образом, настоящее исследование являлось валидным. Безотносительно к вопросу о доказательстве
10 валидности исследования следует отметить, что в группе отрицательного контроля медианный балл выявленных путем гистологического анализа повреждений легких составил 9,0 в день D189, в отличие от того, что медианный балл макроскопических повреждений был равен 0,0%. Эти данные свидетельствуют о том, что у свиней, которых содержали в течение
15 продолжительного периода времени в нормальных принятых в животноводстве условиях содержания свиней, возникли небольшие повреждения легких, которые не имели системного характера и не были связаны с конкретными патогенами.

После инокуляции с использованием изолята 205817 европейского вируса PRRS описанным выше методом было установлено, что в контрольной группе,
20 подвергнутой контрольному заражению, средняя величина ADWG в период со дня DPC 0 по день DPC 9 составляла 0,2 кг/день (средняя величина ADWG в группе отрицательного контроля составляла 0,5 кг/день), медианная величина балла макроскопических повреждений легких составляла 13,8% (в группе отрицательного контроля она составляла 0,0%), медианная величина балла
25 повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, составляла 19,5 (в группе отрицательного контроля она составляла 9,0), а медианная величина уровня РНК PRRSV в ткани легкого составляла 6,25 log₁₀ GE/мл (в группе отрицательного контроля медианная величина составляла 0,0 log₁₀ GE/мл). Эти результаты свидетельствуют о том, что у животных в контрольной
30 группе, подвергнутой контрольному заражению, индуцировалась заболевание со специфическими для PRRS клиническими признаками, что валидирует данную модель контрольного заражения в качестве адекватного инструмента для клинических лабораторных исследований эффективности вакцины против PRRS,

и более конкретно, для оценки 26-недельной продолжительности действия иммунитета, вызываемого MLV PRRS 94881.

Определение 26-недельной продолжительности действия иммунитета, вызываемого MLV PRRS 94881

- 5 Определение того, что DOI MLV PRRS 94881 составляет 26 недель после вакцинации, было основано на том, что в вакцинированной группе имели место статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньшие повреждения (макроскопические или выявляемые путем гистологического анализа) легких после контрольного заражения, чем в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению.
- 10 Макроскопические или выявляемые путем гистологического анализа повреждения легких были выбраны в качестве основного параметра для определения 26-недельной DOI, поскольку этот параметр обеспечивает наиболее адекватное с клинической точки зрения и убедительное доказательство
- 15 эффективности при оценке новой вакцины с использованием модели контрольного заражения свиней вирусом PRRS респираторным путем. Развитие повреждения легких является одним из характерных признаков респираторного заболевания PRRS свиней и его можно рассматривать как источник всех
- 20 последующих проявлений вторичных особенностей заболевания, вызываемого PRRSV, таких как клинические признаки, гипертермия, пониженная величина ADWG и т.д.
- 25 В обработанной MLV PRRS 94881 группе была выявлена статистически значимо меньшая макроскопическая патология легких после контрольного заражения, о чем свидетельствовала медианная величина балла макроскопического повреждения легких, составлявшая 0,1%, по сравнению с
- 30 медианной величиной балла макроскопического повреждения легких в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, составлявшей 13,8% ($p < 0,0001$). Кроме того, в группе, обработанной MLV PRRS 94881, баллы повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, были статистически значимо меньше, о чем свидетельствовала медианная величина
- 30 балла повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, составлявшая 6,0 для обработанной MLV PRRS 94881 группы по сравнению с медианной величиной балла повреждений легких, выявленных путем гистологического анализа, составлявшей 19,5 для контрольной группы,

подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$). Таким образом, на основе основного параметра, а именно, статистически значимо меньших повреждений легких после контрольного заражения, было установлено, что имеет место 26-недельная DOI для MLV PRRS 94881 при ее применении в дозе $1 \times 10^{4,27}$

5 TCID₅₀. Этот результат был получен при применении вакцины в дозе, немного более низкой, чем заданная минимальная иммунизирующая доза, равная $1 \times 10^{4,5}$ TCID₅₀/мл. Для одной свиньи из контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению (№ 123), оказалось невозможным провести балльную оценку макроскопических повреждений легких вследствие наличия плеврита и спаек, обусловленных бактериальной инфекцией, но была проведена балльная
10 оценка повреждений легких, выявляемых путем гистологического анализа. Исключение указанной свиньи из анализа макроскопических повреждений легких в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, не повлияло на выходные результаты настоящего исследования.

15 Уровень виремии после контрольного заражения был выбран в качестве наиболее важного вспомогательного параметра, поскольку он характеризует уровень репликации и персистентности вируса в организме хозяина после заражения. Статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение уровня виремии должно соответствовать вакцине против вируса PRRS, которая индуцирует адекватный
20 иммунитет, ограничивающий патогенез PRRS в организме хозяина. На 3, 7 и 10 день после контрольного заражения в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе имел место статистически значимо меньший уровень виремии (по данным qПЦР) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p < 0,0001$). Для дополнительной оценки уровня
25 виремии после контрольного заражения осуществляли расчет величины вирусной нагрузки в течение определенного периода времени, которое характеризуется величиной «площади под кривой» или AUC. Для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы медианная величина AUC в период со дня DPC 0 по день DPC 10 составляла $15,54 \log_{10}$ GE/мл/день; в то время как
30 для группы контрольного заражения медианная величина AUC составляла $44,77 \log_{10}$ GE/мл/день ($p < 0,0001$). Кроме того, для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы медианная величина AUC в период со дня DPC 3 по день DPC 10

составляла $8,88 \log_{10}$ GE/мл/день; в то время как для контрольной группы, подвергнутой контрольному заражению, медианная величина AUC в этот период времени составляла $36,43 \log_{10}$ GE/мл/день ($p < 0,0001$). Как при анализе уровня виремии в конкретные моменты времени, так и при анализе в течение периода времени после контрольного заражения, было установлено, что введение вакцины MLV PRRS 94881 за 26 недель до осуществления контрольного заражения вирулентным гетерологическим штаммом европейского вируса PRRS приводило к статистически значимо ($p \leq 0,05$) более низким уровням виремии после контрольной инокуляции.

Аналогично снижению уровня PRRS-виремии после контрольного заражения, статистически значимо ($p \leq 0,05$) более низкий уровень вирусной нагрузки в тканях легких также может иметь важное значение с точки зрения иммунитета, индуцируемого вакциной против PRRS. Более низкий уровень вирусной нагрузки в ткани легких может быть ассоциирован с более низкой стабильностью, репликацией и персистентностью вируса в организме хозяина и, как следствие, может приводить к снижению передачи PRRSV другим свиньям. В настоящем исследовании было установлено, что для вакцинированной MLV PRRS 94881 группы медианная величина вирусной нагрузки в тканях легких по данным qПЦР составляла $3,69 \log_{10}$ GE/мл через 10 дней после контрольного заражения (DPC 10), в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, медианная величина вирусной нагрузки в тканях легких по данным qПЦР составляла $6,25 \log_{10}$ GE/мл. Различие между вакцинированной группой и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению, было статистически значимым ($p < 0,0001$), это является дополнительным подтверждением того, что длительность действия иммунитета составляет 26 недель.

Выраженное снижение серьезности и частоты встречаемости клинических признаков после контрольного заражения у свиней также должно являться дополнительным свидетельством эффективности вакцины против PRRS и подтверждением того, что имеет место 26-недельная DOI MLV PRRS 94881. Только у одной свиньи были выявлены клинические признаки после контрольного заражения: для свиньи 149 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению) был дан респираторный балл «1» (затрудненное

дыхание/учащенное дыхание) в день D185. Ни у одной свиньи в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе не было выявлено клинических признаков на протяжении фазы после контрольного заражения в настоящем исследовании и не было выявлено статистически значимых различий между

5 вакцинированной группой и контрольной группой, подвергнутой контрольному заражению ($p=0,4878$ или анализ не осуществляли). В настоящем исследовании клинические признаки после контрольного заражения были недостаточно выраженными для оценки DOI.

Гипертермия варьировалась между группами после контрольного

10 заражения. У вакцинированных MLV PRRS 94881 свиней была выявлена статистически значимо более низкая среднеквадратичная величина ректальной температуры в два дня (дни DPC 8 и DPC 10; ($p \leq 0,0183$)) и более высокая среднеквадратичная величина ректальной температуры в четыре дня (дни DPC 0, DPC 2, DPC 4 и DPC 5; $p \leq 0,0281$) по сравнению со свиньями в контрольной

15 группе, подвергнутой контрольному заражению. Помимо этого не было выявлено статистически значимых различий между группами после контрольного заражения ($p \geq 0,0642$). Хотя между группами были выявлены статистически значимые различия после контрольного заражения, эти различия не были важными с биологической точки зрения, учитывая, что средние

20 величины ректальной температуры оставались на уровне $\leq 39,9^\circ\text{C}$ (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению, день D182) для всех групп. Не было выявлено различия между группами в относительном количестве свиней, у которых была обнаружена гипертермия по меньшей мере в один из дней после контрольного заражения ($p=0,4537$).

Наличие значительного уровня виремии, патологии легких и вирусной

25 нагрузки в тканях легких вследствие PRRS, в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, обусловило наличие статистически значимого различия между группами в величинах веса тела в день DPC 9. В настоящем исследовании среднеквадратичные величины веса тела в вакцинированной

30 группе и контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в день DPC 9 составляли 138,3 кг и 130,3 кг соответственно ($p=0,0455$).

Среднеквадратичные величины ADWG в период со дня DPC 0 по день DPC 9 составляли 0,4 кг/день и 0,2 кг/день в вакцинированной группе и контрольной

группе, подвергнутой контрольному заражению, соответственно. Это различие не было статистически значимым ($p=0,1041$).

Проанализированные в настоящем исследовании параметры в период после вакцинации

- 5 В течение фазы вакцинации настоящего исследования три свиньи были обнаружены мертвыми. Свинья 179 (группа, вакцинированная MLV PRRS 94881) была обнаружена мертвой в день D6, у нее была выявлена инфекция, вызванная smooth *Escherichia coli* и *Enterococcus* spp. Свинья 161 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению) была обнаружена мертвой в день D10, у
- 10 нее была выявлена инфекция, вызванная *Bordetella bronchiseptica*, альфа-гемолитическим стрептококком и *Staphylococcus auricularis*. Свинья 124 (контрольная группа, подвергнутая контрольному заражению) была обнаружена мертвой в день D21, у нее была выявлена инфекция, вызванная *Streptococcus suis*, которая привела менингоэнцефалиту. Для контроля и предупреждения
- 15 других случаев гибели свиней подвергли массовой обработке витаминами и антибиотиками, которые вводили путем инъекции. После обработок случаев гибели животных больше не было. Поскольку случаи смерти имели место в обеих группах обработки, то можно предположить, что IVP сама по себе не была ассоциирована с инфекциями. Более вероятным является то, что свиньи прибыли
- 20 в исследовательский центр, уже будучи инфицированными. Результаты, полученные для этих свиней, учитывали при анализе в тех случаях, когда это было возможно. Баллы макроскопических повреждений легких и баллы повреждений легких, выявляемых путем гистологического анализа, были исключены из анализов повреждений легких, поскольку эти свиньи умерли до
- 25 осуществления контрольного заражения. Потеря одной свиньи в группе, обработанной MLV PRRS 94881, и двух свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в течение продолжительного периода времени с момента вакцинации до осуществления контрольного заражения не повлияла на конечные результаты исследования.
- 30 У свиней при осуществлении клинических оценок не было выявлено никаких аномалий, связанных с вакцинацией с использованием MLV PRRS 94881 или с контрольным продуктом, после инокуляции в день D0. Аномалии при оценке в период после вакцинации были выявлены у семи свиней в

вакцинированной MLV PRRS 94881 группе; в то время как в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, аномалии были выявлены у тринадцати свиней. Если исключить из рассмотрения трех свиней, которые умерли вследствие бактериальной инфекции, то указанные аномалии включали худосочность, кашель, опухание, грубый волосяной покров, депрессию, абсцессы и плохую кондицию тела, выявленные в различные моменты времени, при этом ни один из указанных признаков не наблюдался в течение длительного периода времени. По мнению авторов изобретения эти результаты не связаны с введением экспериментального продукта, но скорее представляют собой типичные явления, встречающиеся у свиней на стадии откорма/созревания в условиях группового содержания в течение продолжительного периода времени.

Все свиньи имели PRRS-серонегативный по данным ELISA статус в день D0, это подтверждает, что все свиньи удовлетворяли критерию включения, согласно которому все свиньи должны были иметь PRRS-серонегативный статус при включении в исследование. У большинства свиней (90%), обработанных MLV PRRS 94881, имела место сероконверсия, в результате чего они приобрели PRRS-позитивный статус ко дню D14, а ко дню D28 все обработанные вакциной против PRRSV свиньи имели серопозитивный статус. В отличие от этого, свиньи в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, сохраняли серонегативный статус вплоть до 7 дней после осуществления контрольного заражения, после чего в этой группе начала происходить PRRS-сероконверсия. Как указано выше, у двух свиней в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, в день D112 был выявлен PRRS-серопозитивный статус по данным ELISA, что было решено считать случайным результатом, обусловленным неизвестной лабораторной ошибкой.

В дни 7, 14, 21 и 28 после вакцинации медианные результаты, полученные методом qПЦР, в вакцинированной MLV PRRS 94881 группе составляли 3,00, 0, 0 и 3,00 $\log_{10}$ GE/мл соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что в течение 4 недель после вакцинации доза MLV PRRS 94881, составляющая $1 \times 10^{4,27}$ TCID₅₀, индуцировала достаточный уровень репликации MLV, который часто является достаточным для создания защитного иммунитета уже через 4 недели после вакцинации. В отличие от этого, животные в контрольной группе, подвергнутой контрольному заражению, сохраняли негативный в отношении

виремии PRRSV статус вплоть до трех дней после осуществления контрольного заражения.

Выводы

Статистически значимо меньшие ($p \leq 0,05$) макроскопические и выявленные
5 путем гистологического анализа повреждения легких, обнаруженные при
осуществлении аутопсии, вирусная нагрузка в тканях легких, обнаруженная при
осуществлении аутопсии, и уровень виремии после контрольного заражения в
вакцинированной MLV PRRS 94881 группе по сравнению с контрольной
группой, подвергнутой контрольному заражению, демонстрируют
10 эффективность вакцины против вирулентного PRRSV в том случае, когда
вакцинацию животных проводили в возрасте 2 недель и осуществляли
контрольное заражение через 26 недель после вакцинации. Таким образом,
результаты настоящего исследования подтверждают наличие 25-недельной
продолжительности иммунитета после вакцинации с использованием MLV PRRS
15 94881. Эти результаты были получены при использовании дозы вакцины $1 \times 10^{4,27}$ TCID₅₀/мл, которая была немного ниже минимальной иммунизирующей
дозы ($1 \times 10^{4,5}$ TCID₅₀/мл).

Ниже представлены последовательности ослабленного штамма PRRSV
94881 и родительского штамма:

SEQ ID NO: 1: Полноразмерная нуклеотидная последовательность исходного
вакцинного вируса PRRS 94881

```

25      1 TTTGTGTACC TTGGAGGCGT GGGTACAGCC CTGCCCCACC CTTTGGTCCC TGTCTAGACC
      61 CGACAAGTAC CCTTCTCTCT CGGGGCGAGC GCGCCGCCTG CTGCTCCCTT GCGGCGGGAA
      121 GGACCTCCCG AGTATTTCCG GAGAGCACCT GCTTTACGGG ATCTCCGCCC TTAAACCATG
      181 TCTGGGATGT TCTCCCGGTG CATGTGCACC CCGGTGCCCC GGGTATTTTG GAACGCCGGC
      241 CAAGTCTATT GCACACGGTG TCTCAGTGCA CGGTCTCTTC TCTCTCCAGA ACTTCAGGAC
      301 ACGGACCTCG GTGCAGTTGG CTTGTTTCAC AAGCCTAAAG ACAAGCTCCA TTGGAAAGTT
      361 CCCATTGGTA TCCCCAGGT GGAATGTTCT CCATCTGGGT GTTGCTGGCT GTCAACCATT
      421 TTTCCSTTAG CGCGCATGAC CTCCGGCAAT CACAACCTCC TTCAACGACT CGTGAAGGTT
      481 GCTGATGTAT TGTACCGTGA CGGTTCGCTA ACCCCTAGAC ACCTCCGTGA ACTCCAAGTT
      541 TACGAGCGTG GTTGCAATTG GTATCCGATT ACGGGGCCTG TGCCTGGGTG GGCTGTGTAC
      601 GCGAACTCCA TGCACGTGTC CGACCAACCG TTCCCTGGTG CCACTCATGT GTTAACAAAT
      35 661 TCCCCFTTGC CTCAACGGGC TTGTCGGCAG CCGTTCTGTC CGTTTCGAAGA GGCCCATTTCT
      721 AGCATATACA GGTGGGAAAA ATTTGTAATT TTTATGGATT CCTCCTCCGA CCGTTCGATCT
      781 CGCATGATGT GGAATCCGGA ATCCGATGAC TCCACGGCTT TGGAAGTTCT GCCGCCCGAG
      841 CTAGAACACC AGGTCAAGGT CCTTGTTCGG AGCTTTCCCG CCCATCACCT TGTCGACSTT
      901 GCCGATGAGG AGTCACTGTA GTCCCTGTAT AACGGTTTTT CTTTCAGCAGT GTCACCTCTT
      40 961 TCGGGCTGGG TTGTTCGGGA CCCGGCTGTA TCCGAAGGCA AGTGTGGCT TTCCATGCTTT
      1021 TTGAGCCAGT CAGCCGAAGT GCTCAGTCGC GAGGCGCATC TGGCTACCGC STATGGTTAC
      1081 CAAACCAAGT GGGGTGTGCC TGGCAAGTAC ATCCAGCGCA GACTTCAAGT TCACGGTCTC
      1141 CGTGCTGTGG TCGACCCTGA TGGTCCCATT CACGTTGAAG CATTGTCTTG CCCCAGTCT
      1201 TGGATCAGGC ACTTGACCCT GAATGATGAT GTCACCCCGG GATTCGTTTC CSTAATGTCT
```

1261	CTTCGCATTG	TGCCGAACAC	AGAGCCTACC	ACACACCGGA	TCTTTCGTTT	TGGAGTGCAC
1321	AAGTGGTATG	GTGCCGCCGG	CAAACGGGCC	CGTGGCAAGC	GTGCCGCCAA	AAGTGAGAAA
1381	GACTCGGCTT	CCACCCTCAA	GGTTGCCCGA	CCGACTTCCA	CCAGTGGAAT	CGTCACCTAC
1441	TCCCCACCTG	CGGACGGGTC	TTGTGGTTGG	CATGCCCTTG	CCGCCATACT	GAACCGGATG
5	1501	ATTAATAATG	ACTTCACGTC	CCCTCTGCCT	CGGTACAACA	GGCCGGAGGA
	1561	TCTGATGGTG	ACCTTGCTCA	GGCCATTCAA	TGTTTGCAAC	TACCTGCCGC
	1621	AACCGCGCCT	GCCCTAACGC	CAAATACCTC	ATAAACTCA	ACGGAGTTCA
	1681	GAGGTGAGGC	CTGGAATGGC	TCCTCGCTCC	CTCTCTCGTG	AGTGCGTTGT
10	1741	TCTGAAGGCT	GTGTGCGGTC	GCCTTACCCG	GAGGACGGGT	TGCCTAAACG
	1801	GCCCTGGCGT	CTGCTTATAG	ACTGCCTTCA	GACTGTGTTT	GTGATGGTAT
	1861	CTTGCCAATC	CACCTCCCCA	GGAGTTCTGG	ACTCTTGACA	AAATGTTGAC
	1921	CCGGAGCAGT	CCGGCTTCTC	TAGTCTGTAT	AAATTGTTGT	TAGAGATCTT
	1981	TCCGGATCCA	CAGAAGGGGA	ATTCATCTAT	ACTGTTGAGA	GGATGTTGAA
	2041	AGCTCCAAAC	AGGCCATGGC	CCTCCTTGCA	AAAATTAAGG	TCCCATCCTC
15	2101	TCCGTGACTC	TGAACGAGTG	CTTCCCCACG	GATGTTCCAG	TCAACTCTGA
	2161	TGGGAAGAGC	CCAAAGACCC	TGGCGCTGCT	GTTGTCCTAT	GTCCATCGGA
	2221	TCTAAGGAAA	CAGCCCCCTG	AGAAGCTCAA	GCGAGAAACC	GTAAGGTCCT
	2281	GTCCTTACCG	AGGAACTTAG	CGAGCAACAG	GTGCAGGTGG	TTGAGGGTGA
	2341	CCAGTGAATT	TGACTTGGCC	AACCTTAACC	GCTACGGCGA	CCCCTGTTAG
20	2401	CCGGACAATT	TGAGCTCTGG	CATTGGTGCC	CAGCCCCGTA	CCGTTCAAGA
	2461	GCGAGGCCTG	CACCCCGTCT	TGTTGAGCGC	TGTGGCACGG	AGTCGAACGG
	2521	TTTCTGGATT	TGCCTGACGT	GCAGACCTCG	GACCAGCCTT	TAGACCTGTC
	2581	TGGCCTGTAA	GGGCTACCGC	GTCTGACCCC	GGTTGGATCC	ACGGTAGGCG
	2641	TTTGTGAAGC	CTCGAGGTGT	TTTCTCTGAT	GGCGAGTCGG	CCCTTCAGTT
25	2701	TCCGAAGCCA	GTTCTGTCTG	CGATGACCGG	ACAAAAGAAG	CTCCGGTGGT
	2761	ATCGATTTGA	CAACTTCGAA	CGAGACGCTC	TCTGGGTCTG	ACCCCTTTGA
	2821	TTCAGGCGCC	CGCGTTTCTC	CGCGCAAGCT	TTAATCGACC	GAGGTGGTCC
	2881	GTTTCATGCA	AGATAAAGAG	TCGGGTATAT	GAACAATGCC	TTCAAGCTTG
	2941	AGTCGTGCGA	CCCCAGCCAC	CAAGAAGTGG	CTCGACAAAA	TGTGGGACAG
30	3001	AAAACCTGGC	GCTGCACCTC	GCAGTTCCAA	GCTGGTCACA	TTCTTGAGTC
	3061	CTCCCTGACA	TGATTCAAGA	CACACCGCCT	CTGTTCCCA	GGAAGAACC
	3121	AGTGCCGGCC	TGAAGCAACT	GGTGGCGCAG	TGGGATAGGA	AAATCGAGTG
	3181	ACAAAACCGG	TTGGACCGGT	GCTTGACCAG	GCCGTCCCTC	TGCCATAGGA
	3241	GGAGATGCCA	TCTCCGCTGA	CAAGCCACCC	CATTGCGAAA	ACCCTTCTAG
35	3301	GTGGGTGGAG	GTTGGAAGAG	TTTTATGCTC	TCCGGCACCC	GTTTCGCGGG
	3361	CAGCGCCTTA	CGACATGGGT	TTTTGAGGTT	CTCTCCCATC	TCCCAGCTTT
	3421	CTTTTCTCGC	CACGGGGCTC	TATGGCTCCA	TGCTATTGGC	TGTTTGACAG
	3481	CTTGCTCTCC	TGCTCTGCCG	TTCTTACCCA	ATACTCGGAT	GCCTTCCCTT
	3541	TTTTCTGGTT	CTGTGCGGTG	TGTTGCTTTG	GGTGTGTTTT	GTTCTTGGAT
40	3601	GTATTTTTAT	TCTCGACTCC	ACCCGACCCA	GTCGGTCTTT	CTTGTGACCA
	3661	GAGTGTCAAT	CTGAGCTTTT	GGCTCTTGAG	CAGCGCCAAC	TTTGGGAACC
	3721	CTTGTGGTGC	GGCCATCGGG	CCTCTTATGC	GTCATTCTTG	GCAAGTTACT
	3781	CGTTGTCTCT	GGTTTGTTCT	CCTACGTATG	TGCATGCTCG	CAGATTTGGC
	3841	ATTTATGTGG	TGTCCCAAGG	GCGTTGTGAC	AAGTGTTGGG	GAAAGTGTAT
45	3901	CCTGCAGAAG	TGGCCCTTAA	TGTGTTTCCT	TTTTCGCGCG	CCACCCGCTC
	3961	TCCTTGTGTG	ATCGGTTCCA	AGCGCCAAAA	GGAGTTGACC	CCGTGCACTT
	4021	TGGCGCGGGT	GCTGGTGTGG	TGAGAGCCCT	ATTCATCAAT	CACACCAAAA
	4081	TATGCCAACT	TGGATGAAAA	GAAGATATCC	GCCCAGACGG	TGATTGCTGT
	4141	CCTTAGTCAGG	CCATTAAATG	CCTGAAAGTT	TGCGAGGCAG	GAGGGGCTAT
50	4201	CCTACGCCCG	AGGTGCTCCG	TGTGTCTGAG	ATTCCCTTCT	CGGCCCATTT
	4261	GTCCCAAGTCA	ACCCAGACTG	CAGGGTTGTG	GTAGATTCGG	ACACTTTTGT
	4321	CGCTGCGGTT	ATTCGACAGC	ACAACCTGGT	CTTGGTCGGG	GCAACTTTGC
	4381	GACACCCCCC	TCAGGAACCT	TGTCCCCACC	AAAACAACCT	GTGGGGCCTC
	4441	CCCGTGGCCC	AGGTATCTGT	GTGGACTCTT	GTTCAATTCA	TCCTCGGCCT
55	4501	TCACCTCAAG	TGTGTGGTCG	AGGGACCTCT	GACCCGTGGT	GTTCGAACCC
	4561	CCTACTTATG	GCCCCGGAGT	TGTGTGTTCC	TCTCGACTCT	GCGTGTCTGC
	4621	ACCCTGCCAT	TGTTCTCAGC	CGTTGCCCAT	CTTTCGGGTA	GAGAGGTGGG
	4681	TTGGTGCTTG	CCTCCTTGGG	CGCTTTAGCC	CACCGCTTGG	CTCTTAAGGC
	4741	ATGGTCTTTT	TGGCGTTTTG	TGCTTACGCC	TGGCCCATGA	GCTCCTGGTT
60	4801	TTTCTTATGC	TCTTGAGGTG	GGTAACCCCT	CATCCTCTCA	CTATGCTTTG
	4861	TTTTTGGTGT	TTTGCCTACC	AGCTGCCGGC	GTTCTCTCGC	TGGGAATAAC
	4921	TGGGCAGTTG	GCCGTTTCAC	CCAGGTTGCC	GGAATTATCA	CACCTTATGA
	4981	TATACCTCCG	GACCACGTGG	TGCAGCTGCT	GTAGCAACGG	CTCCAGAAGG
	5041	GCGGCCGTTT	GGAGAGCCGC	TTTGACTGGA	CGGACTTTGA	TCTTCACACC
65	5101	GGATCCCTTC	TTGAAGGTTT	TTTCAGAACT	CAAAAGCCCT	GCCTTAACAC
	5161	GTAGGCTCTT	CCCTTGCTTC	TGGGAGAGTT	TTCACCATG	ATGGCAGAAG
	5221	ACTGCCACCC	ATGTGTTGAA	TGGTAACACA	GCCAGGGTCA	CTGGTGATTG
	5281	ATGCACACGT	TCAATACTAA	TGGTGATTAT	GCCTGGTCCC	ATGCTGATGA
	5341	GTTGCCCCCTA	TGGTTAAGAT	CGCTAAGGGG	TATCGCGGTC	GTGCTACTG
70	5401	ACCGGAGTCG	AACCTGGCAT	CATGGGGGAA	GGATTGCGCT	TCTGTTTCAC

	5461	GA	CTCAGGGT	CACCTGTCAT	TTCAGAAGCT	GGTGACCTTA	TTGGAGTCCA	TACCGGTTCA
	5521	AACAA	ACTCG	GTTCTGGTCT	TGTGACAAACC	CCTGAAGGGG	AGACCTGCTC	CATCAAGGAA
	5581	ACTAGG	CTCT	CTGACCTTTC	TAGACATTTT	GCAGGTCCAA	GCGTCCCTCT	TGGGGACATT
5	5641	AAGTTG	AGCC	CAGCCATCAT	CCCTGATGTG	ACAACTATTC	CGAGTGACTT	GGCATCGCTC
	5701	CTTGCT	TCTG	TCCCCGTGAT	GGAAGGTGGC	CTCTCAACTG	TCCAGCTTTT	GTGCGTCTTT
	5761	TTCTT	TCTCT	GGCGCATGAT	GGGCCATGCC	TGGACACCCA	TTGTTGCCGT	AGGCTTCTTT
	5821	TTGCTG	AATG	AAATTCTCCC	AGCAGTCTTG	GTCCGAGCTG	TGTTCTCTTT	TGCACTCTTT
	5881	GTACTT	GCAT	GGGCCACCCC	CTGGTCGGCA	CAAGTGTTGA	TGATTAGACT	CCTCACGGCG
	5941	GCTCTC	CAACC	GCAACAGGTT	GTCCCTGGCG	TTCTACGCAT	TCGGAGGTGT	CGTTGGCCTG
10	6001	GCCACAG	AAA	TCGGGACTTT	TGCTGGTGGA	TGGCCTGAAC	TGTCCCAAGC	CCTCTCGACA
	6061	TACTGCT	TCC	TGCCCCAGGT	CCTTGCTGTG	ACTAGTTATG	TCCCCACCAT	CATCATCGGT
	6121	GGGCTCC	ATG	CCCTCGGCGT	AATTTTGTGG	TTATTCAAAT	ACCGATGCCT	CCACAACATG
	6181	CTGGT	TGGT	ATGGGAGTTT	CTCAATGCGT	TTCTTCTTAC	GGTATTTTGC	TGAGGGTAAT
	6241	CTTAGG	AAAG	GCGTGTGCGA	GTCCGTGTGC	ATGAATAACG	AATCCCTGAC	AGCTGCTTTG
15	6301	GCTTG	CAAGT	TGTCGCAAGC	TGACCTTGAT	TTTTTGTCCA	GTTTAACGAA	CTTCAAGTGC
	6361	TTTGTG	TCCG	CTTCAAACAT	GAAAAATGCA	GCTGGCCAAT	ACATCGAGGC	GGCGTATGCT
	6421	AGAGCT	CTGC	GTCAGGAGCT	GGCCTCCTTG	GTTTCAGGTTG	ACAAGATGAA	AGGAGTATTG
	6481	GCCAAG	CTCG	AGGCTTTCGC	TGAGACGGCG	ACTCCGTCAC	TTGACACAGG	GGAGCTGATT
20	6541	GTTCTG	CTTG	GGCAACACCC	CCATGATGCC	ATCCTCGACA	TTAATGTGGG	GGGTGAAAGG
	6601	AAA	CTGTGT	CTGTGCAAGA	AACACGATGC	CTGGGTGGTT	CCAAATTCAG	TGTCTGCACT
	6661	GTCGTG	TCCA	ACACGCCCCG	GGATACCTTG	ACCGGTATCC	CACTTCAGAC	GCCAACCCCA
	6721	CTTTTT	TGAAA	ATGGCCCCGCG	CCATCGCAGC	GAGGACGACG	ACCTCAAAGT	TGAGAGAATG
	6781	AAAAA	CAACT	GTGTATCCCT	CGGCTTCCAC	AAAATCAATG	GTAAAGTTTA	CTGCAAAATT
25	6841	TGGG	CAAGT	CTAACGGCGA	CACCTTTTAC	ACGGATGATT	CCCGATACAC	CTAAGACCAT
	6901	GCTTTT	CAGG	ACAGGTCAAC	GCATATAGA	GACAGGGATT	ATGAAGGTGT	ACAGACCGCC
	6961	CCCCA	CAGG	GATTTCGATCC	AAAGTCCGAA	GCCCCGTGTTG	GCCTGTGTGT	AATCGGTGGC
	7021	ATTACG	TATA	ACAGGCATCT	GGTCAAAGGT	AAGGAGGTCC	TAGTTCCCAA	ACCTGACAAC
	7081	TGCCTT	GAAAG	CTGCCAGACT	GTCCCTTGAG	CAAGCTCTTG	CTGGGATGGG	CCAAACTTGT
30	7141	GACCTT	TACAG	CTACCGAAGT	GGAGAAACTA	AAGCGCATCA	TTAGTCAACT	CCAAGGTCTG
	7201	ACC	CTGAAC	AGGCTTTAAA	CTGCTAGCCG	CCAGCGGCTT	GACCCGCTGT	GGCCGCGGCG
	7261	GCCTAG	TGTG	AAGTGAACAG	GCGGTAAAAA	TGTAATAATA	CCACAGCAGA	ACTTTCAACT
	7321	TAGGCT	CTTT	AGACCTAAAA	GTCACCTCCG	AGGTGGAGGT	GAAGAAATCA	ACTGAGCAGG
	7381	GGCAGC	TGTG	CGTGGCGAAC	TTATGTTCCG	GTGTCGTCTT	GATGAGGCCT	CACCCACCGT
35	7441	CCCTT	GTTGA	CGTTCTCCTC	AAACCCGGAC	TTGACACAAC	ACCCGGCATT	CAACCAGGGC
	7501	ATGGGG	CCCG	GAATATGGGG	GTGAACGGTT	CTATTTGGGA	TTTTGAAACT	GCACCCACAA
	7561	AGGTAG	AAT	AGAGTTGTCC	AAGCAAATAA	TCCAAGCATG	TGAAGTACAG	CGCGGGGACG
	7621	CCCTTA	ACCT	CCAACCTCCC	TACAAGCTTT	ATCCTGTGAG	GGGGGACCCC	GAGCGGCGTA
	7681	AAGGTC	GCCT	TGTCAACACT	AGGTTTGGAG	ATTTACCTTA	CAAACTCCC	CAAGACACCA
40	7741	AGTCCG	CAAT	TCATGCGGCT	TGTTGCCTGC	ATCCCAATGG	GGTCCTCGTG	TCTGATGGCA
	7801	AATCC	ACGCT	GGGTACCACT	CTTCAACATG	GTTTCGAGCT	TTATGTCCCC	ACTGTACCTT
	7861	ATAGTG	TCAT	GGAATACCTT	GATTCACGCC	CTGACACCCC	TTTTATGTGT	ACTAAACATG
	7921	GCACTT	CCAA	GGCTGCTGCA	GAGGACCTCC	AAAAATATGA	CCTATCCACT	CAAGGCTTTG
	7981	TCTTG	CCTG	GGTCCCTACG	CTAGTCCGCA	GGTTCATCTT	TAGCCATGTT	GGTAAGGGCG
45	8041	CACCACT	GT	CCTTCCATCA	ACCTACCTTG	CCAAGAACTC	CATGGCAGGG	GTCAATGGCC
	8101	AGAGGT	TCCC	AACAAAGGAT	GTCCAGAGCA	TACCTGAAAT	TGATGAAATG	TGCGCCCGTG
	8161	CCGTCA	AAGGA	AAATTGGCAG	ACTGTGACAC	CTTGCACCC	CAAAAACAG	TACTGTTCCA
	8221	AACCTA	AAAC	TAGAACCATC	CTAGGTACCA	ACAACTTCAT	AGCCTTGGCT	CACAGGTGAG
	8281	CACCTA	AGTG	TGTCACCCAG	GCGTTCATGA	AGAAGGCCTG	GAAGTCCCCA	ATTGCTTGG
50	8341	GGAA	AAACAA	GTTTAAGGAA	TTGCAATTGA	CTGTGCGCCG	CAGATGCCTT	GAGGCTGACC
	8401	TGGCTT	CCTG	CGATCGCAGC	ACCCCCGCCA	TTGTGAGGTG	GTTTGTGGCC	AACCTCCTGT
	8461	ATGA	ACTTGC	AGGATGTGAA	GAGTACTTGC	CTAGCTACGT	GCTCAACTGT	TGCCATGACC
	8521	TTGTG	GCAAC	GCAGGATGGC	GCTTTCACAA	AACGCGGTGG	CCTGTGCTCC	GGGGACCCCG
	8581	TCACCA	GTGT	GTCCAACACC	GTCTACTCAC	TGATAATTTA	CGCCCAGCAC	ATGGAATTTT
55	8641	CGGCCT	TGAA	GATGGGTCAAT	GAAATTTGGT	TCAAGTTTCT	TGAGGAACAG	CTTAAGCTTTG
	8701	AGGAC	CTTCT	TGAAATCCAG	CCCATGTTAG	TGTATTCTGA	TGACCTCGTC	TTGTATGCGG
	8761	AAAG	ACCCAC	TTTTCCCAAC	TACCATTGGT	GGGTCGAGCA	TCTTGACCTG	ATGTTGGGCT
	8821	TTAA	AAACGGA	CCCAAAGAAA	ACTGTCATAA	CTGATAAACC	CAGTTTTTCT	GGCTGCAGAA
	8881	TTGA	AGCAGG	ACGGCAGTTA	GTCCCCAATC	GCGACCGTAT	TCTGGCTGCT	CTTGCAATATC
60	8941	ATATG	AAGGC	GCAGAACGCC	TCAGAGTATT	ATGCGTCCGC	TGCCGCAATT	CTGATGGATT
	9001	CGTGTG	CTTG	CATTGACCAT	GACCCCGAGT	GGTATGAGGA	TCTTATCTGC	GGCATCGCCC
	9061	GGTGTG	CTCG	CCAGGACGGT	TACCGTTTTC	CAGGCCCGGC	ATTTTTTCATG	TCCATGTGGG
	9121	AGA	AGCTGAA	AAGTCATAAT	GAAGGGAAGA	AATGCCGTCA	CTGCGGCATC	TGCGACGCCA
	9181	AAGCCG	ACTA	TGCGTCCGCC	TGTGGACTTG	ATTTGTGTTT	GTTCCATTCA	CACTTTCATC
65	9241	AACACT	GCCC	AGTCACTCTG	AGCTGTGGCC	ACCATGCCCG	TTCAAAGGAA	TGTTGCGAGT
	9301	GTCAGT	CACC	TGTCGGGGCT	GGCAAAATCC	CCCTTGACGC	TGTGCTGAA	CAATACCCGT
	9361	ATCA	AGCTTCC	TGCTACCACT	ATCATGAAGC	TGGACAACAA	AACAACGACC	CTTATCCCGG
	9421	GAAGAT	ATCA	GTCCCGTCGA	GGTCTTGTTG	CAGTCAAAAG	AGGTATTGCA	GGTAATGAGG
	9481	TTGATC	TTTT	TGATGGAGAC	TACCAAGTGG	TGCCCTTTTT	GCCGACTTGC	AAAGACATAA
	9541	ACATGG	TGAA	GGTGGCTTGC	AACGTACTAC	TCAGCAAGTT	TATAGTAGGG	CCGCCAGGTT
70	9601	CCGGA	AAAAAC	CACCTGGCTA	CTGAACCAAG	TCCAGGACGA	TGATGTCATT	TACACACCTA

5	9661	CTCATCAGAC	AATGTTTGAC	ATAGTCAGTG	CTCTTAAAGT	TTGCAGGTAT	TCCATCCCAG
	9721	GAGCCTCAGG	ACTCCCTTTT	CCACCACCTG	CCAGGTCCGG	GCCGTGGGTT	AGGCTCATCG
	9781	CCAGCGGACA	TGTCCTTGGC	CGAGTGTGAT	ATCTCGATGA	GGCAGGATAT	TGCAATCATC
	9841	TAGACATTCT	AAGGCTGCTT	TCCAAAACAC	CCCTTGTGTG	TTTGGGTGAC	CTTCAGCAAC
	9901	TTACCCCGGT	CGGCTTTGAT	TCCTATTGTT	ATGTGTTCGA	TCAGATGCCCT	CAGAAGCAGC
10	9961	TGACCACCAT	TTATAGATTT	GGCCCTAACA	TCTGTGCAGC	CATCCAGCCCT	TGTTACAGGG
	10021	AGAAACTTGA	ATCCAAGGCC	AGGAACACCA	GAGTGGTTTT	CACCACCCGG	CCTGTGGCCT
	10081	TTGGTCAGGT	CCTGACACCG	TACCACAAAG	ATCGTACCGG	CTCTGCAATA	ACTATAGATT
	10141	CATCCCAGGG	GGCGACCTTC	GACATTGTGA	CATTGCATCT	ACCATCGCCA	AAGTCCCTAA
	10201	ACAAATCCCG	AGCACTTGTA	GCCATCACTC	GGGCAAGACA	TGGGTGTTC	ATTTATGACC
15	10261	CTCATGACCA	ACTCCAGGAG	TTTTTCAACT	TAACCCCCGA	GCGCACTGAT	TGTAACCTTG
	10321	CGTTACGGCG	TGGGGATGAG	TCGGTTGTTT	TGAATGTGGA	TAATGCGGTC	ACAACGTGTG
	10381	CGAAGGCCCT	AGAGACAGGT	CTACCCCGAT	TTTCGAGTATC	GGACCCGAGG	TGCAAGTCTAG
	10441	TCTTAGCCGC	TTGTTTCGGCC	AGTCTAGAAG	GGAGCTGCAT	GCCACTACCA	CAAGTAGCAC
	10501	ATAACCTGGG	GTTTTACTTT	TCCCCGGACA	GCCCAGCTTT	TGCACCCCTG	CCAAAAGAGC
20	10561	TGGGCCACCA	TTGGCCAGTG	GTCACCCACC	AGAATAATCG	AGCGTGGCCT	GATCGACTTG
	10621	TCGCTAGTAT	GCGCCCAATT	GATGCCCCGCT	ACAGCAAGCC	AATGGTCGGT	GCAGGGTATG
	10681	TGGTCGGGGC	ATCCATTTTT	CTTGGCCTAG	CTGGTGTGGT	GTCATACTAT	CTCACATTAT
	10741	ACATCGGGGG	CGAGCCTCAG	GCCCTGCCAG	AAACACTCGT	TTCAACAGGA	CGTATAGCCA
	10801	CAGATTGTGCG	GGAATATCTC	GACGCGGCTG	AGGAAGAGGC	AGCGAGAGAA	CTTCCCCACG
25	10861	CATTTATTGG	CGATGTCAAA	GGCACTACGA	TCGGGGGGTG	TCACCACATT	ACATCGAAAT
	10921	ACCTACCTAG	GTCCCTGCCT	AAAGACTCTG	TTGCTGTGGT	TGGGGTGAGT	TCGCCCCGTA
	10981	GGGCTGCTAA	AGCCGTGTGC	ACTCTCACCG	ATGTGTACCT	CCCCGAACTC	CGACCATATT
	11041	TGCAACCGGA	GACGGCATCA	AAATGCTGGA	AACTTAAACT	GGATTTTCAG	GATGTTTCGAC
	11101	TGATGGTCTG	GAAAGGCGCC	ACAGCCTATT	TCCAGTTGGA	AGGGCTGACA	TGGTCAGCGC
30	11161	TGCCCCGATTA	TGCTAGGTTT	ATTTCAGCTAC	CCAAGGATGC	CGTTGTGTAC	ATCGATCCGT
	11221	GTATAGGGCC	GGCAACAGCC	AATCGCAAGG	TTGTGCGAAC	CACAGACTGG	CGGGCCGACC
	11281	TGGCAGTGAC	ACCGTATGAT	TACGGTGCTC	AGGTCATTTT	GACAACAGCC	TGGTTCGAGG
	11341	ACCTTGGGCC	GCAGTGGAAG	ATTTTGGGGT	TGCAGCCTTT	CAGACGAACA	TTTGGCTTTG
	11401	AGAACACTGA	AGATTGGGCA	ATTCTCGCAC	GCCGTATGAA	TGACGGCAAA	GATTACACTG
35	11461	ACTATAATTG	GCATTGTGTA	CGAGAACGCC	CACACGCAAT	TTACGGGCGC	GCCCGTGACC
	11521	ATACGTATCA	TTTTGCCCTT	GGCACTGAAC	TGCAAGTAGA	GCTGGGCAGA	CCCCGGCTGC
	11581	CTCCTGAGCA	AGTGCCGTGA	ACGCGGAGTG	ATGCAATGGG	TTTACTGTGG	AGTAAATCA
	11641	GTCAGTTGTT	CGTGGATGCC	TTCACGTAGT	TCCTTGTTAG	TGTGGTTGAC	ATTGTCATCT
	11701	TTCTCGCCAT	ATTGTTTGGG	TTCACGTGTT	CAGGCTGGTT	ATTGGTCTTC	CTTCTCAGAG
40	11761	TGGTTTGCTC	CGCTTTTCTC	CGTTCCGCTG	CTGCCATTCA	CTCTTCCGAA	CTATCGAAGG
	11821	TCCTATGAGG	GCTTGCTACC	CAACTGCAGA	CCGGATGTCC	CACAATTTCG	AGTTAAGCAC
	11881	CCGTTGGGTA	TACTTTGGCA	TATGCGAGTC	TCCCACCTAA	TTGACGAAAT	GGTCTCTCGC
	11941	CGCATTTACC	GGACCATGGA	ACATTCCGGT	CAAGCGGCCT	GGAAGCAGGT	TGTTAGTGAA
	12001	GCCACTCTCA	CAAAACTGTC	AAGGCTTGAC	GTAGTCACTC	ATTTCCAACA	CCTGGCCGCA
45	12061	GTGGAGGCTG	ATTCTTGCCG	CTTCCTTAGC	TCACGACTCG	CGATGCTGAA	AAACCTTGCC
	12121	GTTGGCAATG	TGAGCCTGGA	GTACAACACT	ACTTTGGACC	CGCTTGAGCT	CATCTTTCCC
	12181	ACACCAAGTA	CGAGGCCCAA	GTTAGACCAT	TTTAGGCAAT	GGCTTATCAG	CGTGCACGCT
	12241	TCCATCTTCT	CCTCTGTGGC	TTCGTCTGTT	ACCTTGTTCA	CAGTGCTTTG	GCTTCGAATT
	12301	CCAGCTCTAC	GCTATGTTTT	TGGTTTCCAT	TGGCCACCGG	CAACACATCA	TTCGAACTAA
50	12361	CTATCAATTA	CACTATATGT	AAGCCATGCC	CTACCAGTCA	AGCTGCCCAA	CAAAGACTCG
	12421	AGCCTGGCCG	TAACGTGTGG	TGCAAAATAG	GGCAGCAGAG	GTGTGAGGAA	CGTGACCATG
	12481	ATGATGTCG	AATGTCCATT	CCGTCCGGGT	ACGACAACCT	CAAACCTGAG	GGTTATTATG
	12541	CTTGGCTGGC	TTTTTTGTCC	TTTTCTACG	CGGCCCAATT	CCATCCGGAG	CTGTTTCGAA
	12601	TAGGAAACGT	GTCGCGCGTC	TTTGTGGATA	AGCGACACCA	GTTCATTTGC	GCCGAGCATG
55	12661	ATGGACAAAA	TTCAACCATA	TCTGCCAGAC	ACAACATCTC	CGCGTCGTAT	GCGGTGTATT
	12721	ACCATCATCA	AATAGACGGG	GGCAATTGGT	TTCATTTGGA	ATGGCTGCCA	CCATTCTTTT
	12781	CCTCCTGGCT	GGTGCTCAAC	ATCTCATGAT	TTCTGAGGCG	TTCGCCTGCA	AGCCCTGCCT
	12841	CTCGAGGCT	GTATCAGATA	TTAAGACCAA	CACGACCGCG	GCTGCCGGTT	TCATGCTCCT
	12901	TCAGAACATC	AATTGTTTCC	AATCTCACAG	GGCCTCAACA	GCGCAAGGTA	CCACTCCCTT
60	12961	CAGGAGGTCG	TCCCAATGTC	GTGAAGCCGT	CGGCATTCCC	CAGTACATCA	CGATAACGGC
	13021	TAATGTGACC	GATGAATCGT	ATTTGTACAA	CGCGGACTTG	CTGATGCTTT	CCGCGTGCCT
	13081	TTTCTACGCC	TCGGAAATGA	GCGAGAAAGG	CTTCAAAGTC	ATCTTTGGGA	ATATTTCTGG
	13141	CGTTGTTTCC	GCTTGTGTGA	ATTTACACAG	TTATGTGGCC	CATGTGACCC	AACACACTCA
	13201	GCAGACCATC	TTGGTAATTG	ATCACAATTG	GTTACTACAC	TTCTTGACAT	CGTTACGAT
65	13261	GAGGTGGGCT	ACAACCATTG	CTTGTGTTGCT	TGCCATTCTT	TTGGCGGTAT	GAAATGTTCT
	13321	TGCAAGTTGG	GGCATTCTCT	GACTCCTCAC	TCTTGCTTCT	GGTGGCTTTT	TTTGTGTGT
	13381	ACCGGCTTGT	CTTGGTCCTT	TGTCGATGGC	AACGACGACA	GCTCGACATC	CCAATACATA
	13441	TATAATTTGA	CGATATGCGA	GCTGAATGGG	ACCGAATGGT	TGTCCGGTCA	TTTGTATTGG
	13501	ACAAGTCGAA	CCTTTGTGCT	TTACCCAGTT	GCCACTGCTA	TCATTTCCAT	GGGTTTCTCT
70	13561	GCGAGGAGCC	ATTTCTGTTG	TGCGCTCGGT	CTCGGCGCTG	TGTCCGCCAC	AGGATTTCAT
	13621	GGCGAGCGGT	ATGTACTTAG	CAGCATGTAC	GGCGTTTGCG	CCTTCGCGGC	GTTCTGTATG
	13681	TTTGTTCATC	GTGCTGCTAA	AAATTGCATG	GCTTGCCGCT	ATGCCCGCAC	CCGGTTTACC
	13741	AACTTCATCG	TGGACGACCG	GGGAAGAATC	CATCGATGGA	AGTCTTCAAT	AGTGGTGGAG
	13801	AAATTGGGCA	AAGCTGAAGT	CGGTGGTGAC	CTTGTCACAA	TTAAGCATGT	TGTCCTCGAA

5 13861 GGGGTTAAAG CTC AACCTTT GACGAGGACT TCGGCTGAGC AATGGGAAGC CTAGACGACT
13921 TTTGCAACGA TCCCACCGCC GCACAAAAAC TCGTGCTGGC CTTTAGCATC ACATATACAC
13981 CCATAATGAT ATACGCCCTT AAGGTGTCAC GCGGCCGACT CCTGGGGCTG TTGCACATCT
14041 TGATATTTCT GAATTGTTCC TTTACTTTTG GGTACATGAC ATATGTGCAT TTTCAATCCA
14101 CCAACCGTGT CGCATTCACT CTGGGGGCTG TAGTCGCCCT TTTGTGGGGT GTTTACAGCC
14161 TCACAGAGTC ATGGAAGTTC ATCACTTCCA GATGCAGATT GTGTGCCTA GGCCGGCGAT
14221 ACATTCTGGC CCCTGCCCAT CACGTAGAAA GTGCTGCAGG CCTCCATTCA ATCCCAGCGT
14281 CTGGTAACCG AGCATACGCT GTGAGAAAAG CCGGACTAAC ATCAGTGAAC GGCACCTAG
14341 TACCTGGGCT TCGGAGCCTC GTGCTGGGCG GCAAACGAGC TGTTAAACGA GGAGTGGTTA
10 14401 ACCTCGTCAA GTATGGCCGG TAAGAACCAG AGCCAGAAGA AAAGAAGAAA TGCAGCTCCG
14461 ATGGGGAAAG GCCAGCCAGT CAATCAACTG TGCCAGTTGC TGGGTACAAT GATAAAGTCC
14521 CAGCGCCAGC AATCTAGGGG AGGACAGGCC AAAAAGAAGA AGCCTGAGAA GCCACATTTT
14581 CCCCTAGCTG CTGAAGATGA CATTGCGCAC CATCTCACCC AGGCCGAACG TTTCCCTCTGC
15 14641 TTGCAATCGA TCCAGACGGC TTTCAATCAA GGCGCAGGAA CTGCGTCGCT TTCATCCAGC
14701 GGAAGGTCA GTTTCAGGT TGAGTTCATG CTGCCGTTG CTCATACAGT GCGCCTGATT
14761 CGCGTGAATT CTACATCCGC CAGTCAGGGT GCAAATTAAT TTGACAGTCA GGTGAATGGC
14821 CGCGATTGAC GTGTGGCCTC TAA

20 SEQ ID NO: 2: OPC 1a MSV 94881, кодируемая участком последовательности
SEQ ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 178..7227

MSGMFSRCMCTPAARVFWNAGQVYCTRCLSARSLLSPELQDSDLGAVGLFHKP
KDKLHWKVPIGIPQVECSGSCWLSTIFPLARMTSGNHNFLQRLVKVADVLYR
25 DGCLTPRHLRELQVYERGCNWYPITGPVPGMAVYANSMHVSDQFPFGATHVLT
NSPLPQRACRQPFPCFEEAHSSIRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPESDDSTA
LEVLPELEHQVKVLVRSFPAHHLVDLADWELTESPDNGFSFSTSHPCGYLVRD
PAVSEGKCWLSCFLSQSAEVLRSREHLATAYGYQTKWGVPGKYIQRRLQVHGL
RAVVDPDGPIHVEALSCPQSWIRHLTLNDDVTPGFVRLMSLRIVPNTEPTTHRIF
30 RFGVHKWYGAAGKRARGKRAAKSEKDSASTLKVARPTSTSGIVTYSPPADGSC
GWHALAAILNRMINNDFTSPLPRYNRPEDD WASDGD LAQAIQCLQLPAAIARN
RACPN AKYLIKLN GVHWEVEVRPGMAPRSL SREC VVGVCSEGCVASPY PEDGL
PKRALEALASAYRLPSDCVCDGIIDFLANPPPQEFWTL DKMLTSPSPEQSGFSSL
YKLLLEILPQKCGSTEGEFIYTVRMLKDCPSSKQAMALLAKIKVPSSKAPSVTL
35 NECFPTDVPVNSELISWEEKDPGA AVVLCPSDAKESKETAPEEAQARNRKVLH
PVVLTEELSEQQVQVVEGDQDMPLDLTWPTLTATATPVRGPV PDLSSGIGAQP
ATVQELILARPAPRLVERCGTESNGSSSFLDLPDVQTS DQPLDLSLAAWPVRATA
SDPGWIHGRREP VFVKPRGVFSDGESALQFGELSEASSV VDDRTKEAPVVD API
DLTTSNETLSGSDPF EFAKFR RPRFSAQALIDRGGPLADV HAKIKSRVYE QCLQA
40 CEPGSRATPATKKWLDKMWD RVD MKTWRCT SQFQAGHILESLKFLPDMIQDTP
PPVPRKNRAGDSAGLKQLVAQWDRKSSVTPPTKPVGPVLDQAVPLPMDIQQGD
AISADKPPHSQNPSSQVDVGGGWKSFMLSGTRFAGSVSQRLTTWVFEVLSHLPA
FMLTLFSPRGSMAPGDWLFAGAVLLALLCRSYPILGCLPLLGVFSGSVRCVRL

GVFGSWMAFAVFLFSTPPDPVGSSCDHDSPECHAELLAQRQLWEPVRSLVV
GPSGLLCVILGKLLGGSRCLEWVLLRICMLADLAISLIYVVSQGRCHKCWGKCIR
TAPAEVALNVFPFSRATRSSLVSLCDRFQAPKGVDPVHLATGWRGCWCGESPIH
QSHQKPIAYANLDEKKISAQTVIAVPYDPSQAIKCLKVLQAGGAIVDQPTPEVVR
5 VSEIPFSAPFFPKVPVNPDCRVVVDSDTFVAAVRCGYSTAQLVLGRGNFAKLNQ
TPLRNSVPTKTTGGASYTLAVAQVSVWTLVHFILGLWLTSPQVCGRGTSDPWC
SNPFSYPTYGPGVVCSSRLCVSADGVTLPFSAVAHLSGREVGIFILVLASLGAL
AHLRLALKADMSMVFLAFCAWAYPMSSWLICFFPMLLRWVTLHPLTMLWVHSF
LVFCLPAAGVLSLGITGLLWAVGRFTQVAGIITPYDIHQYTSGPRGAAAVATAPE
10 GTYMAAVRRAALTGRTLIFTPSAVGSLLLEGAFRTQKPCLNNTVNVVGSSLGSGGV
FTIDGRRVIVTATHVLNGNTARVTGDSYNRMHTFNTNGDYAWSHADDWQGVA
PMVKIAKGYRGRAYWQTSTGVEPGIMGEGFAFCFTNCGDSGSPVISEAGDLIGV
HTGSNKLGSGLVTTPEGETCSIKETRLSDLSRHFAGPSVPLGDIKLSPAIIPDVTTI
PSDLASLLASVPVMEGGLSTVQLLCVFFLLWRMMGHAWTPIVAVGFFLLNEILP
15 AVLVRVAVFSFALFVLAWATPWSAQVLMIRLLTAALNRNRLSLAFYAFGGVVGL
ATEIGTFAGGWPELSQALSTYCFLEPRFLAVTSYVPTIIGGLHALGVILWLFKYRC
LHNMLVGDGSFSSAFFLRYFAEGNLRKGVSQSCGMNNESTALACKLSQADL
DFLSSLTNFKCFVSASNMKNAAGQYIEAAYARALRQELASLVQVDKMKGVLA
KLEAFAETATPSLDTGDVIVLLGQHPHGSILDINVGGERKTVSVQETRCLGGSKF
20 SVCTVVSNTPVDTLTGIPLQTPTPLFENGPRHRSEDDDLKVERMKKHCVSLGFH
KINGKVIYCKIWDKSNNGDTFYTDDSRYTQDHAFQDRSTDYRDRDYEGVQTAPQ
QGFDPKSEAPVGTVVIGGITYNRHLVKGKEVLVLPKPDNCLEAARLSLEQALAG
MGQTCDLTATEVEKLEKRIISQLQGLTTEQALNC

25 SEQ ID NO: 3 OPC 1B MSV 94881, кодируемая участком последовательности
SEQ ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 7209...11600

TGFKLLAASGLTRCGRGGLVVTETAVKIVKYHSRTFTLGSLLDKVTSEVEVKKS
TEQGHAVVANLCSGVVLMRPHPPSLVDVLLKPGLDTPGIQPGHGAGNMGVNG
30 SIWDFETAPTKVELELSKQIIQACEVRRGDAPNLQLPYKLYPVRGDPERRKGRLV
NTRFGDLPYKTPQDTKSAIHAACCLHPNGVLVSDGKSTLGTTLQHGFELEYVPTV
PYSVMEYLDSRPDTPFMCTKHGTSKAAAEDLQKYDLSTQGFVLPGLVRLVRRFI
FSHVKGAPPLFLPSTYPAKNSMAGVNGQRFPTKDVQSIPEIDEMCARAVKENW

QTVTPCTLKKQYCSKPKTRTILGTNNFIALAHRSAISGVTQAFMKKAWKSPIAL
GKNKFELHCTVAGRCLEADLASCDRSTPAIVRWFVANLLYELAGCEEYLPSY
VLNCCHDLVATQDGAFTKRGGSSGDPVTSVSNTVYSLIIYAQHMVLSALKMG
HEIGLKFLLEEQLKFEDLLEIQPMLVYSDDLVLVAERPTFPNYHWWVEHLDLML
5 GFKTDPKKTIVTDKPSFLGCRIEAGRQLVPNRDRILAALAYHMKANASEYYAS
AAAILMDSCACIDHDPEWYEDLICGIARCARQDGYRFPGPAPFFMSMWEKLSH
NEGKKCRHCGICDAKADYASACGLDLCLFHSFHQHCPVTLSGHHAGSKECS
QCQSPVGAGKSPLDAVLKQIPYKPPRTIIMKVDNKTTTLDPGRYQSRRGLVAVK
RGIAGNEVDLSGDYQVVPLLPTCKDINMVKVACNVLLSKFIVGPPGSGKTTWL
10 LNQVQDDDDVIYTPTHQTMFDIVSALKVCYSIPGASGLPFPFPPARSGPWVRLIAS
GHVPGRVSYLDEAGYCNHLDILRLLSKTPLVCLGDLQQLHPVGFDSCYCYVFDQ
MPQKQLTTIYRFGPNICAAIQPCYREKLESKARNTRVVFTTRPVAFGQVLTPYHK
DRTGSAITIDSSQGATFDIVTLHLPSPKSLNKSRLVAITRARHGLFIYDPHDQLQ
EFFNLTPERTDCNLAFSRGDELVLNVDNAVTTVAKALETGSPRFRVSDPRCKS
15 LLAACSASLEGSCMPLPQVAHNLFYFSPDSPAFAPLPKELAPHWPVVTHQNNR
AWPDRLVASMRIPIARYSKPMVGAGYVVGPSIFLGTPGVVSYLTLTYIGGEPQA
LPETLVSTGRIATDCREYLDAAEEEAARELPHAFIGDVKGTTIGGCHHITSKYLP
RSLPKDSVAVVGVSSPGRAAKAVCTLTDVYLPRLPYLQPETASKCWKLKLDL
RDVRLMVWKGATAYFQLEGLTWSALPDYARFIQLPKDAVVYIDPCIGPATANR
20 KVVRTTDWRADLAVTPYDYGAQVILTAWFEDLGPQWKILGLQPFRRTFGFEN
TEDWAILARRMNDGKDYTDYNWHCVRRERPHAIYGRARDHTYHFALGTELQVE
LGRPRLPPEQVP

SEQ ID NO: 4 OPC 2 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ
25 ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 11611..12360

MQWVYCGVKS SVSCSWMPSLSSLLVWLTLSFSPYCLGSLQAGYWSSFSEWFA
PRFSVRALPFTLPNYRRSYEGLLPNCRPDVPQFAVKHPLGILWHMRVSHLIDEM
VSRRIYRTMEHSGQAAWKQVVSEATLTKLSRLDVVTHFQHLAAVEADSCRFLS
30 SRLAMLKNLAVGNVSLEYNTTLDRVELIFPTPGTRPKLTDFRQWLISVHASIFSS
VASSVTLFTVLWLRIPALRYVFGFWPTATHHSN

SEQ ID NO: 5 OPC 3 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 12219..13016

5 MAYQRARFHLLLCGFVCYLVHSALASNSSSTLCFWFPLAHGNTSFELTINYTICK
PCPTSQAAQQRLEPGRNVWCKIGHDRCEERDHDDELSMSIPSGYDNLKLEGYYA
WLAFLSFSYAAQFHPELFGIGNVSRVFVDKRHQFICAEHDGQNSTISARHNISAS
YAVYYHHQIDGGNWFHLEWLRPFFSSWLVLNISWFLRRSPASPASRRRIYQILRPT
RPRLPVSWSFRTSIVSNLTGPQQRKVPLPSGGRPNVVKPSAFPSTSR

10 SEQ ID NO: 6 OPC 4 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 12761..13312

15 MAATILFLLAGAQHLMVSEAFACKPCFSTHLSDIKTNTTAAAGFMVLQNINCFQ
SHRASTAQGTTPLRSSQCREAVGIPQYITITANVTDESYLYNADLLMLSACLFY
ASEMSEKGFVKVIFGNISGVVSACVNFTDYVAHVTTQHTQQHHLVIDHIRLLHFLTP
STMRWATTIACLLAILLAV

SEQ ID NO: 7 OPC 5 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 13309..13914

20 MKCSCKLGHFLTPHSCFWWFLLCTGLSWSFVDGNDDSSTSQYIYNLTICELNG
TEWLSGHFDWAVETFVLYPVATHIISLGFLTTSHFLLDALGLGAVSATGFIGERYV
LSSMYGVCAFAAFVCFVIRAAKNCMACRYARTRFTNFIVDDRGRIRHWKSSIVV
EKLKGAIEVGGDLVNIKHVVLEGVKAQPLTRTSAEQWEA

25 SEQ ID NO: 8 OPC 6 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 13902..14423

30 MGSLDDFCNDPTAAQKLVLAFSITYTPIMIIYALKVSRGRLGLLHILIFLNCSFTF
GYMTYVHFQSTNRVAFTLGAVVALLWGVYSLTESWKFITSRCLCCLGRRYIL
APAHHVESAAGLHSIPASGNRAYAVRKPGLTSVNGTLVPGLRSLVLGGKRAVK
RGVVNLVKYGR

SEQ ID NO: 9 OPC 7 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ
ID NO: 1, расположенным между нуклеотидами 14413..14799

MAGKNQSQKKRRNAAPMGKGQPVNQLCQLLGTMIKSQRQQSRGGQAKKKKP
5 EKPHFPLAAEDDIRHHLTQAERSLCLQSIQTAFNQGAGTASLSSSGKVVSFQVEFM
LPVAHTVRLIRVTSTSASQGAN

SEQ ID NO: 10 полноразмерная нуклеотидная последовательность
родительского штамма вируса PRRS 94881

10

1	TTTGTGTACC	TTGGAGGCGT	GGGTACAGCC	CTGCCCCACC	CCTTGGCCCC	TGTTCTAGCC
61	CGACAGGTAC	CCTTCTCTCT	CGGGGCGAGC	GCGCCGCCTG	CTGCTCCCTT	GCGGCGGGAA
121	GGACCTCCCC	AGTATTTCCG	GAGAGCACCT	GCTTTACGGG	ATCTCCGCCC	TTTAACCATG
181	TCTGGGATGT	TCTCCCGGTG	CATGTGCACC	CCGGCTGCCC	GGGTATTTTG	GAACGCCGGC
15	241	CAAGTCTATT	GCACACGGTG	TCTCAGTGCA	CGGTCTCTTC	TCTCTCCAGA
301	ACGGACCTCG	GTGCAGTTGG	CTTGTTTCAC	AAGCCTAAAG	ACAAGCTCCA	TTGGAAAGTT
361	CCCATTTGGTA	TCCCCCAGGT	GGAATGTTCT	CCATCTGGGT	GTTGCTGGCT	GTCAACCATT
421	TTTCCTTTAG	CGCGCATGAC	CTCCGGCAAT	CACAACTTCC	TTCAACGACT	CGTGAAGGTT
481	GCTGACGTAT	TGTACCGTGA	CGGTTGCTTA	ACCCCTAGAC	ACCTCCGTGA	ACTCCAAGTT
20	541	TACGAGCGTG	GTTGCAATTG	GTATCCGATT	ACGGGGCCTG	TGCCTGGGAT
601	GCGAACTCCA	TGCACGTGTC	CGACCAACCG	TTCCCTGGTG	CCACTCATGT	GTTAACAAT
661	TCCCCTTTGC	CTCAACGGGC	TTGTGCGCAG	CCGTTCTGTC	CGTTCGAAGA	GGCCCATTC
721	AGCATATACA	GGTGGGAAAA	ATTTGTAATT	TTTATGGATT	CCTCCTCCGA	CGGTCGATCT
781	CGCATGATGT	GGACTCCGGA	ATCCGATGAC	TCCACGGCTT	TGGAAGTTCT	GCCGCCCGAG
25	841	CTAGAACACT	AGGTCAAGGT	CCTTGTTCCG	AGCTTTCCCG	CCCATCACCT
901	GCCGATTGGG	AGCTCACTGA	GTCCCTGAG	AACGGTTTTT	CCTTCAGCAC	GTCACATCCT
961	TGCGGCTACC	TTGTTGCGGA	CCCGGCTGTA	TCCGAAGGCA	AGTGTGGCT	TTCTTGCTTT
1021	TTGAGCCAGT	CAGCCGAAGT	GCTCAGTCGC	GAGGCGCATC	TGGCTACCGC	CTATGGTTAC
1081	CAAACCAAGT	GGGGTGTGCC	TGGCAAGTAC	ATCCAGCGCA	GACTTCAAGT	TCACGGTCTC
30	1141	CGTGCTGTGG	TCGACCCTGA	TGGTCCCAT	CACGTTGAAG	CATTGTCTTG
1201	TGGATCAGGC	ACTTGACCCT	GAGATGTAT	GTCACCCCGG	GATTGCTTGC	CCCCCAGTCT
1261	CTTCGCATTG	TGCCGAACAC	AGAGCTTACC	ACACACCGGA	TCTTTCGTTT	TGGAGTGCAC
1321	AAGTGGTATG	GTGCCGCCGG	CAAACGGGCC	CGTGGCAAGC	GTGCCGCCAA	AAGTGAGAAA
1381	GACTCGGCTT	CCACCCTCAA	GGTTGCCCGA	CCGACTTCCA	CCAGTGGAAT	CGTCACCTAC
35	1441	TCCCCACCTG	CGGACGGGTC	TTGTGGTTGG	CATGCCCTTG	CCGCCATACT
1501	ATTAATAATG	ACTTCACGTC	CCCTCTGCCT	CGGTACAACA	GGCCGGAGGA	CGATTGGGCT
1561	CTGATGGTG	ACCTTGCTCA	GGCAATTCAT	TGTTTGCAAC	TACCTGCCGC	CATAGCTCGG
1621	AACCGCGCCT	GCCCTAACGC	CAAAATACCTC	GTAAAACTCA	ACGGAGTTCA	TTGGGAGGTA
1681	GAGGTGAGGC	CTGGAATGGC	TCCTCGCTCC	CTCTCTCGTG	AGTGCGTTGT	TGGCGTCTGC
40	1741	TCTGAAGGCT	GTGTCGCGTC	GCCTTACCCG	GAGGACGGGT	TGCCTAAACG
1801	GCCCTGGCGT	CTGCTTATAG	ACTGCCTTCA	GACTGTGTTT	GTGATGGTAT	TATTGACTTC
1861	CTTGCCAATC	CACCTCCCCA	GGAGTCTTGG	AACTTTGACA	AAATGTTGAC	TCCCCCGTCA
1921	CCGGAGCAGT	CCGCTTCTC	TAGTCTGTAT	AAATTGTTGT	TAGAGGTCTT	GCCCGAGAAA
1981	TGCGGATCCA	CAGAAGGGGA	ATTCACTCTAT	ACTGTTGAGA	GGATGTTGAA	GGATTGTCCG
45	2041	AGCTCCAAAC	AGGCCATGGC	CCTCCTTGCA	AAAATTAAGG	TCCCATCCTC
2101	TCCGTGACTC	TGAACGAGTG	CTTCCCCACG	GATGTTCCAG	TCAACTCTGA	GTTAATATCT
2161	TGGGAAGAGC	CCAAAGACCC	TGGCGCTGCT	GTTGTCCCTAT	GTCCATCGGA	TGCAAAAGAA
2221	TCTAAGGAAA	CAGCCCCTGA	AGAAGCTCAA	GCGAGAAACC	GTAAGGTCCT	CCACCCTGTG
2281	GTCCTTACCG	AGGAACCTAG	CGAGCAACAG	GTGCAGGTGG	TTGAGGGTGA	TCAGGATATG
50	2341	CCACTGGATT	TGACTTGGCC	AACCTTAACC	GCTACGGCGA	CCCCTGTTAG
2401	CCGGACAATT	TGAGCTCTGG	CATTGGTGCC	CAGCCCGCTA	CCGTTCAAGA	ACTCATTCTG
2461	GCGAGGCCTG	CACCCGCTCT	TGTTGAGCGC	TGTGGCACGG	AGTCGAACGG	CAGCAGTTCA
2521	TTTCTGGATT	TGCCTGACGT	GCAGACCTCG	GACCAGCCTT	TAGACCTGTC	CCTGGCCGCG
2581	TGGCTGTGAA	GGGCTACCGT	GTCTGACCCG	GGTTGGATCC	ACGGTAGGCT	CGAGAGTGTC
55	2641	TTTGTCTAAG	CTCGAGGTGT	TTCTGATGAT	GGCGAGTCGG	CCCTTCAGTT
2701	TCCGAAGCCA	GTTCTGTCTG	CGATGACCGG	ACAAAAGAAG	CTCCGGTGGT	TGACGCCCCC
2761	ATCGATTTGA	CAACTTCGAA	CGAGACGCTC	TCTGGGTCTG	ACCCCTTTGA	ATTGCCCCAA
2821	TTCAGGCGCC	CGCGTTCTCT	TCGCGAAGCT	TTAATCGACC	GAGGTGGTCC	GCTTGCCGAT
2881	GTTTCATGCAA	AGATAAAGAG	TCGGGTATAT	GAACAATGCC	TTCAAGCTTG	TGAACCTGGT

5	2941	AGTCGTGCGA	CCCCAGCCAC	CAAGAAGTGG	CTCGACAAAA	TGTGGGACAG	GGTGGACATG
	3001	AAAACCTGGC	GCTGCACCTC	GCAGTTCCAA	GCTGGTCACA	TTCTTGAGTC	CCTCAAATTC
	3061	CTCCCTGACA	TGATTCAAGA	CACACCGCCT	CCTGTTCCCA	GGAAGAACCG	AGCTGGTGAC
	3121	AGTGCCGGCC	TGAAGCAACT	GGTGGCGCAG	TGGGATAGGA	AATTGAGTGT	GACACCCCCC
	3181	ACAAAACCGG	TTGGACCGGT	GCTTGACCAG	ACCGTCCCTC	TGCCATAGGA	CATCCAGCAA
10	3241	GAAGATGCCA	TCTCCGCTGA	CAAGCCACCC	CATTGCAAAA	ACCCTTCTAG	TCAAGTAGAT
	3301	GTGGGTGGAG	GTTGGAAAAG	TTTTATGCTC	TCCGGCACCC	GTTTCGCGGG	GTCCGTTAGT
	3361	CAGCGCCTTA	CGACATGGGT	TTTTGAGGTT	CTCTCCCATC	TCCCAGCTTT	TATGCTCACA
	3421	CTTTTCTCGC	CACGGGGCTC	TATGGCTCCA	GGTGATTGGC	TGTTTGCAGG	TGCTGTTCTA
	3481	CTTGCTCTCC	TGCTCTGCCG	TTCTTACCCA	ATACTCGGAT	GCCTTCCCTT	ATTGGGTGTC
15	3541	TTTTCTGGTT	CTGTGCGGTG	TGTTCTGTTG	GGTGTTTTTG	GTTCTTGAT	GGCTTTTGCT
	3601	GTATTTTAT	TCTGACTTT	ACCCGACCCA	GTCGGTTCTT	CTTGTGACCA	CGATTGCGCG
	3661	GAGTGTCAATG	CTGAGCTTTT	GGCTCTTGAG	CAGCGCCAAC	TTTGGGAACC	TGTGCGCAGC
	3721	CTTGTGGTCG	GGCCATCGGG	CCTCTTATGC	GTCATTCTTG	GCAAGTTACT	CGGTGGGTCA
	3781	CGTTGTCTCT	GGTTTGTCTT	CCTACGTATA	TGCATGCTCG	CAGATTTGGC	AATTTCTCTT
20	3841	ATTTATGTGG	TGTCCCAAGG	GCGTTGTAC	AAGTGTGGG	GAAAGTGAT	AAGGACGGCT
	3901	CCTGCAGAAG	TGACCCTTAA	TGTGTTTCT	TTTTCGCGCG	CCACCCGCTC	ATCTCTTGTC
	3961	TCCTTGTGTG	ATCGGTTCCA	AGCGCCAAAA	GGAGTTGACC	CCGTGCACTT	GGCGACAGGC
	4021	TGGCGCGGGT	GCTGGTGTGG	TGAGAGCCCT	ATTCATCAAT	CACACCAAAA	ACCGATAGCT
	4081	TATGCCAACT	TGGATGAAAA	GAAGATATCC	GCCCAGACGG	TGATTGCTGT	CCCGTATGAT
25	4141	CCCAGTCAGG	CCATTAAATG	CCTGAAAGTT	TTGCAGGCAG	GAGGGGCTAT	TGTGGACCAG
	4201	CCTACGCCCC	AGGTGCTCCG	TGTGTCTGAG	ATTCCCTTCT	CGCCCCATT	TTTTCCGAAG
	4261	GTCCCAAGTA	ACCCAGATTG	CAGGGTTGTG	GTAGATTCCG	ACACTTTTGT	GGCTGCGGTC
	4321	CGCTGCGTTC	ATTCGACAGC	ACAACCTGGT	CTTGGTCGGG	GCAACTTTGC	CAAGCTAAAT
	4381	CAGACCCCCC	TCAGGAACTC	TGTCCCCACC	AAAACAACCTG	GTGGGGCCTC	ATACACCCTT
30	4441	GCCGTGGCCC	AGGTATCTGT	GTGGACTCTT	GTTCATTTCA	TCCTCGGCCT	TTGGTTAACG
	4501	TCACCTCAAG	TGTGTGGTCTG	AGGGACCTCT	GACCCGTGGT	GTTTGAACCC	TTTTTCGTAT
	4561	CCTACTTATG	GCCCCGGAGT	TGTGTGTTCC	TCTCGACTCT	GCGTGTCTGC	CGACGGAGTT
	4621	ACCCTGCCAT	TGTTCTCAGC	CGTTGCCCAT	CTTTCCGGTA	GAGAGGTGGG	GATTTTTATT
	4681	TTGGTGCTTG	CCTCCTTGGG	CGCTTTAGCC	CACCGCTTGG	CTCTTAAGTC	AGACATGTCA
35	4741	ATGGTCTTTT	TGGCGTTTTG	TGCTTACGCC	TGGCCCATGA	GCTCCTGGTT	AATTTGCTTC
	4801	TTTCCTATGC	TCTTGAGGTG	GGTAACCCTT	CATCCTCTCA	CTATGCTTTG	GGTGCATCTA
	4861	TTTTTGGTGT	TTTGCCTACC	AGCTGCCGGC	GTTCTCTCGC	TGGGAATAAC	CGGTCTTCTT
	4921	TGGGCAGTTG	GCCGTTTTAC	CCAGGTTGCC	GGAATTATCA	CACCTTATGA	CATCCACCAG
	4981	TATACCTCCG	GACCACGTGG	TGCAGCTGCT	GTAGCAACGG	CTCCAGAAGG	TACTTACATG
40	5041	GCGGCCCTTC	GGAGAGCCGC	TTTGACTGGA	CGGACTTTGA	TCTTCACACC	ATCTGCAGTC
	5101	GGATCCCTTC	TTGAAGGTGC	TTTCAGAACT	CAAAAGCCCT	GCCTTAACAC	CGTGAATGTC
	5161	GTAGGCTCTT	CCCTTG GTTC	TGGAGGAGTT	TTCACCATTG	ATGGCAGAAG	AGTCATCGTC
	5221	ACTGCCACCC	ATGTGTTGAA	TGGTAACACA	GCCAGGGTCA	CTGGTGATTG	CTACAACCGC
	5281	ATGCACACGT	TCAATACTAA	TGGTGATTAT	GCCTGGTCCC	ATGCTGATGA	CTGGCAAGGC
45	5341	GTTGCCCTTA	TGGTTAAGAT	CGCTAAGGGG	TATCGCGGTC	GTGCCTACTG	GCAAACGTCA
	5401	ACCGGAGTCG	AACCTGGCAT	CATGGGGGAA	GAGATTCGCT	TCTGTTTCTC	TGAGTGTGGC
	5461	GACTCAGGGT	CACCTGTCT	TTTCAAGGCT	GGTGACCTTA	TTGGAGTCCA	TACCGGTTCA
	5521	AACAACTCG	GTTCTGGTCT	TGTGACAACC	CCTGAAGGGG	AGACCTGCTC	CATCAAGGAA
	5581	ACTAGGCTCT	CTGACCTTTC	TAGACATTTT	GCAGGTCCAA	GCGTCCCTCT	TGGGGACATT
50	5641	AAGTTGAGCG	CAGCCATCAT	CCCTGATGTG	ACAACTATTC	CGAGTGACTT	GGCATCGCTC
	5701	CTTGCTTCTG	TCCCCGTGAT	GGAAAGGTGG	CTCTCAACTG	TCCAGCTTTT	TGCGTCTTTT
	5761	TTCTTCTCT	GGCGCATGAT	GGGCCATGCC	TGGACACCCA	TTGTTGCCGT	AGGCTCTTTT
	5821	TTGCTGAATG	AAATTCTCCC	AGCAGTCTTG	GTCCGAGCTG	TGTTCTCTTT	TGCACTCTTT
	5881	GTAATTGCAT	GGGCCACCCC	CTGGTCGGCA	CAAGTGTTGA	TGATTAGACT	CCTCACGGCG
55	5941	GCTCTCAACC	GCAACAGGTT	GTCCCTGGCG	TTCTACGCAC	TGGAGGTGT	CGTTGGCCTG
	6001	GCCACAGAAA	TCGGGACTTT	TGCTGGTGGA	TGGCCTGAAC	TGTCCCAAGC	CCTCTCGACA
	6061	TAGCTCTTTC	TCCCCAGGTT	CATTGCTGTG	ACTAGTTATG	TCCCCACCAT	CATCATCGGT
	6121	GAGTGCCATG	CGCTCGGCGT	AATTTTGTGG	TTATTCAAAT	ACCGATGCCCT	CCACAACATG
	6181	CTGGTTGGTG	ATGGGAGTTT	CTCAAGCGCT	TTCTTCTTAC	GGTATTTTGC	TGAGGGTAAT
60	6241	CTTAGGAAAG	GCGTGTGCGA	GTCCTGTGGC	ATGAATAACG	AATCCCTGAC	AGCTGCTTTG
	6301	GCTTGCAAGT	TGTCGCAAGC	TGACCTTGAT	TTTTTGTCCA	GTTTAACGAA	CTTCAAGTGC
	6361	TTTGTGTCCG	CTTCAAACAT	GAAAAATATG	GCTGGCCAAT	ACATCGAGGC	GGCGTATGCT
	6421	AGAGCTCTGC	GTCAGGAGCT	GGCTCTCTTG	GTTCAGGTTG	ACAAGATGAA	AGGAGTATTG
	6481	GCCAAGCTCG	AGGCTTTGCG	TGAGACGGCC	ACTCCGTCAC	TTGACACAGG	TGACGTGATT
65	6541	GTTCTGCTTG	GGCAACACCC	CCATGGATCC	ATCCTCGACA	TTAATGTGGG	GGGTGAAAGG
	6601	AAAACGTGTG	CTGTGCAAGA	AACACGATGC	CTGGGTGGTT	CCAAATTCAG	TGTCTGCACT
	6661	GTCGTGTCCA	ACACGCCCCT	GGATACCTTG	ACCGGCATCC	CACTTCAGAC	GCCAACCCCA
	6721	CTTTTTGAAA	ATGGCCCCGCG	CCATCGCAGC	GAGGACGACG	ACCTTAAAGT	TGAGAGAATG
	6781	AAAAACAAGT	GTGTATCCCT	CAGCTTTCCAC	AAAATCAATG	GTAAGATTCA	TGCAAAAATT
70	6841	TGGGAACAAGT	CTAACGGCGA	CGCCTTTTAC	ACGGATGATT	CCCGATACCA	CTGAACCAT
	6901	GCTTTTCAGG	ACAGGTCAAC	CGACTATAGA	GACAGGGATT	ATGAAGGTGT	ACAGACCGCC
	6961	CCCCAACAGG	GATTTCGATCC	AAAGTCCGAA	GCCCCGTGTTG	GCACTGTTGT	AATCGGTGGC
	7021	ATTACGTATA	ACAGGCATCT	GGTCAAAGGT	AAGGAGGTCC	TAGTTCCCAA	ACCTGACAAC
	7081	TGCCTTGAAG	CTGCCAGACT	GTCCCTTGAG	CAAGCTCTTG	CTGGGATGGG	CCAAACTTGT

7141	GACCTTACAG	CTACCGAAGT	GGAGAACTA	AAGCGCATCA	TTAGTCAACT	CCAAGGTCTG
7201	ACCACTGAAC	AGGCTTTAAA	CTGCTAGCCG	CCAGCGGCTT	GACCCGCTGT	GGCCGCGGCG
7261	GCCTAGTTGT	AACTGAAACG	GCGGTAAAAA	TCGTAAAAATA	CCACAGCAGA	ACTTTCACCT
7321	TAGGCTCTTT	AGACCTAAAA	GTCACCTCCG	AGGTGGAGGT	GAAGAAATCA	ACTGAGCAGG
5	7381	GGCAGCTGT	CGTGGCGAAC	TTATGTTCCG	GTGTCGTCTT	GATGAGGCCT
	7441	CCCTTGTTGA	CGTTCTCCTC	AAACCCGGAC	TTGACACAAC	ACCCGGCATT
	7501	ATGGGGCCGG	GAATATGGGC	GTGAACGGTT	CTATTTGGGA	TTTTGAAACT
	7561	AGGTAGAACT	AGAGTTGTCC	AAGCAAATAA	TCCAAGCATG	TGAAGTCAGG
10	7621	CCCCTAACCT	CCAACTCCCC	TACAAGCTTT	ATCCTGTCAG	GGGGGACCCC
	7681	AAGGTCGCCT	TGTCAACACT	AGGTTTGGAG	ATTTACCTTA	CAAAACTCCC
	7741	AGTCCGCAAT	TCATGCGGCT	TGTTGCCTGC	ATCCCAATGG	GGTCCTCGTG
	7801	AATCCACGCT	GGGTACCACT	CTTCAACATG	GTTTCGAGCT	TTATGTCCCT
	7861	ATAGTGTCT	GGATACCTT	GATTACGCG	CTGACACCCC	TTTTATGTGT
	7921	GCACCTTCAA	GGCTGCTGCA	GAGGACCTCC	AAAAATATGA	CCTATCCACT
15	7981	TCTTGCTGG	GGTCTACGC	CTAGTGCAG	GGTTCATCTT	TAGCCATGTT
	8041	CACCACTGTT	CCTTCCATCA	ACCTACCCTG	CCAAGAACTC	CATGGCAGGG
	8101	AGAGGTTCCC	AACAAAGGAT	GTCCAGAGCA	TACCTGAAAT	TGATGAAATG
	8161	CCGTCAAGGA	AAATTGGCAG	ACTGTGACAC	CTTGCACCC	CAAAAAACAG
20	8221	AACCTAAAG	TAGAACCATC	CTAGGTACCA	ACAACCTCAT	AGCCTTGGCT
	8281	TCACCTAGTG	TGTCAACCC	GCGTTTCATG	AGAAGGCCTG	GAAGTCCCCA
	8341	GGAAAAACAA	GTTTAAGGAA	TTGCATTGCA	CTGTCGCCGG	CAGATGCCTT
	8401	TGGCTTCTTG	CGATCGCAGC	ACCCCCGCCA	TTGTGAGGTG	GTTTGTGGCC
	8461	ATGAACCTTG	AGGATGTGAA	GAGTACTTGC	CTAGCTACGT	GCTCAACTGT
25	8521	TTGTGGCAAC	GCAGGATGGC	GCTTTCACAA	AACGCGGTGG	CCTGTCGTCC
	8581	TACCAAGTGT	GTCCAACACC	GTCTACTCAC	TGATAATTTA	CGCCCAGCAC
	8641	CGGCCTTGAA	GATGGGTCAT	GAAATTGGTC	TCAAGTTCC	TGAGGAACAG
	8701	AGGACCTTCT	TGAAATCCAG	CCCATGTTAG	TGTATTCTGA	TGACCTCGTC
	8761	AAAGACCCAC	TTTTCCCAAC	TACCATTGGT	GGGTCGAGCA	TCTTGACCTG
30	8821	TTAAACCGGA	CCCAAAGAAA	ACTGTCATAA	CTGATAAAAC	CAGTTTTTCT
	8881	TTGAAGCAGG	ACGGCAGTTA	GTCCCAATC	GCGACCGTAT	TCTGGCTGCT
	8941	ATATGAAGGC	GCAGAACGCC	TCAGAGTATT	ATGCGTCCGC	TGCCGCAATT
	9001	CGTGTGCTTG	CATTGACCAT	GACCCCGAGT	GGTATGAGGA	CCTTATCTGC
	9061	GGTGTGCTCG	CCAGGACGGT	TACCGTTTTC	CAGGCCCGGC	ATTTTTTCATG
35	9121	AGAAGCTGAA	AAGTCATAAC	GAAGGGAAGA	AATGCCGTCA	CTGCGGCATC
	9181	AAGCCGACTA	TGCGTCCGCC	TGTGGACTTG	ATTTGTGTTT	GTTCCATTCA
	9241	AACACTGCCC	AGTCACTCTG	AGCTGTGGCC	ACCATGCCGG	TTCAAAGGAA
	9301	GTCAGTCACC	TGTCGGGGCT	GGCAAATCCC	CCCTTGACGC	TGTGCTGAAA
	9361	ACAAACCTCC	TCGTACCATT	ATCATGAAGG	TGGACAACAA	AACAACGACC
40	9421	GAAGATATCA	GTCCCGTCGA	GGTCTTGTTG	CAGTCAAAAG	AGGTATTGCA
	9481	TTGATCTTTC	TGATGGAGAC	TACCAAGTGG	TGCCTCTTTT	GCCGACTTGC
	9541	ACATGGTGAA	GGTGGCTTGC	AACGTACTAC	TCAGCAAGTT	TATAGTAGGG
	9601	CTGGAAGAAC	CACCTGGCTA	ATGAACCAAG	TCCAGGACGA	TGATGTCATT
	9661	CCTCATCAGC	AATGTTTGAC	CTAGTCAAGT	CTCTTAAAGT	TTGCAGGTAT
45	9721	GAGCCTCAGG	ACTCCCTTTT	CCACCACCTG	CCAGGTCCGG	GCCGTGGGTT
	9781	CCAGCGGACA	TGTCCCTGGC	CGAGTGTCT	ATCTCGATGA	GGCAGGATAT
	9841	TAGACATTCT	AAGGCTGCTT	TCCAAAACAC	CCCTTGTGTG	TTTGGGTGAC
	9901	TTACCCCGGT	CGGCTTTGAT	TCCTATTGTT	ATGTGTTTCA	TCAGATGCCT
	9961	TGACCACCAT	TTATAGATTT	GGCCCTAACA	TCTGTGCAGC	CATCCAGCGT
50	10021	AGAAACTTGA	ATCCAAGGCC	AGGAACACCA	GAGTGGTTTT	CACCACCCGG
	10081	TTGGTCAAGT	CCTGACACCG	TACCACAAAG	ATCGTACCGG	CTCTGCAATA
	10141	CATCCCAGGG	GGCGACCTTC	GACATTGTGA	CATTGCATCT	ACCATCGCCA
	10201	ACAAATCCCG	AGCACTTGTA	GCCATCACTC	GGGCAAGACA	TGGGTTGTTC
	10261	CTCATGACCA	ACTCCAGGAG	TTTTTCAACT	TAACCCCGGA	GCGCACTGAT
55	10321	CGTTTCAGCC	TGGGGATGAG	CTGGTTGTTT	TGAATGTGGA	TAATGCGGTC
	10381	CGAAGGCCCT	AGAGACAGGT	TCACCCCGAT	TTCGAGTATC	GGACCCGAGG
	10441	TCTTAGCCGC	TTGTTGCGCC	AGTCTAGAAG	GGAGCTGCAT	GCCACTACCA
	10501	ATAACCTGGG	GTTTTACTTT	TCCCCGGACA	GCCCAGCTTT	TGCACCCCTG
	10561	TGGCGCCACA	TTGGCCAGTG	GTCACCCACC	AGAATAATCC	AGCGTGGCCT
60	10621	TCGCTAGGAT	GCGCCCAATT	GATGCCCGCT	ACAGCAAGCC	AATGGTCCGT
	10681	TGGTCGGGCC	ATCCATTTTT	CTTGGCCACT	CTGGTGTGGT	GTCACTACTAT
	10741	ACATCGGGGG	CGAGCCTCAG	GCCCTGCCAG	AAACACTCGT	TTCAACAGGA
	10801	CAGATTGTCT	GGAATATCTC	GACGCGGCTG	AGGAAGAGGC	AGCGAGAGAA
	10861	CATTTATTGG	CGATGTCAAA	GGCACTACGG	TCGGGGGGTG	TCACCACATT
65	10921	ACCTACCTAG	GTCCCTGCCT	AAAGACTCTG	TTGCTGTGGT	TGGGGTGAGT
	10981	GCGCTGCTAA	AGCCGTGTGC	AACTCTACCC	ATGTGTACCT	CCCCGAACCT
	11041	TGGCAACCGA	GACCGGTGCA	AACTTCTGGA	AACTTAAACT	GGATTTACAG
	11101	TGATGGTCTG	GAAAGGCGCC	ACAGCCTATT	TCCAGTTGGA	AGGGCTGACA
	11161	TGCCCCGATTA	TGCTAGGTTT	ATTCAGCTAC	CCAAGGATGC	CGTTGTGTAC
70	11221	GTATAGGGCC	GGCAACAGCC	AATCGCAAGG	TTGTGCGAAC	GACAGACTGG
	11281	TGGCAGTGAC	ACCGTATGAT	TACGGTGCTC	AGGTCATTTT	GACAACAGCC

	11341	ACCTTGGGCC	GCAGTGGGAG	ATTTTGGGGT	TGCAGCCTTT	CAGACGAACA	TTTGGCTTTG
	11401	AGAACACTGA	AGATTGGGCA	ATTCTCGCAC	GCCGTATGAA	TGACGGCAAA	GATTACACTG
	11461	ACTATAATTG	GCATTGTGTA	CGAGAACGCC	CACACGCAAT	TTACGGGCGC	GCCCCGTACC
5	11521	ATACGTATCA	TTTTGCCCTT	GGCACTGAAC	TGCAAGTAGA	GCTGGGCAGA	CCCCGGCTGC
	11581	CTCCTGAGCA	AGTGCCGTGA	ACGCGGAGTG	ATGCAATGGG	TTCACTGTGG	AGTAAAATCA
	11641	GTCAGTTGTT	CGTGGATGCC	TTCAGTGAT	TCCTTGTTAG	TGTGGTTGAC	ATTGTCATCT
	11701	TTCTCGCCAT	ATTGTTTGGG	TTCAGTTGTT	CAGGCTGGTT	ATTGGTCTTC	CTTCTCAGAG
	11761	TGGTTTGCTC	CGCGTTTCTC	CGTTCGCGCT	CTGCCATTCA	CTCTCCCGAA	CTATCGAAGG
10	11821	TCCTATGAGG	GCTTGCTACC	CAACTGCAGA	CCGGATGTCC	CACAATTCGC	AGTTAAGCAC
	11881	CCGTTGGGTA	TACTTTGGCA	TATGCGAGTC	TCCCACCTAA	TTGACGAAAT	GGTCTCTCGC
	11941	CGCATTTACC	GGACCATGGA	ACATTGCGGT	CAAGCGGCCCT	GGAAGCAGGT	TGTTAGTGAA
	12001	GCCACTCTCA	AAAACTGTC	AAGGCTTGAC	GTAGTCACTC	ATTTCCAACA	CCTGGCCGCA
	12061	GTTGGAGCTG	ATTCTTGCCG	CTTCCTTAGC	TCACGACTCG	CGATGCTGAA	AAACCTTGCC
15	12121	GTTGGCAATG	TGAGCCTGGA	GTACAACACT	ACTTTGGACC	GCGTTGAGCT	CATCTTTCCC
	12181	ACACCAGGTA	CGAGGCCCAA	GTTGACCGAT	TTTAGGCAAT	GGCTTATCAG	CGTGCACGCT
	12241	TCCATCTTCT	CCTCTGTGGC	TTCGTCTGTT	ACCTTGTTCA	CAGTGCTTTG	GCTTCGAATT
	12301	CCAGCTCTAC	GCTATGTTTT	TGGTTTCCAT	TGGCCACGG	CAACACATCA	TTCGAACTAA
	12361	CTATCAATTA	CACTATATGT	AAGCCATGCC	CTACCAGTCA	AGCTGCCCCA	CAAAGACTCG
20	12421	AGCCTGGCCG	TAACGTGGGG	TGCAAAATAG	GGCAGGACAG	GTGTGAGGAA	CGTGACCATG
	12481	ATGAGTTGTC	AATGTCCATT	CCGTCCGGGT	ACGACAACCT	CAAACCTGAG	GGTTATTATG
	12541	CTTGGCTGGC	TTTTTTGTCC	TTTTCTACG	CGGCCCAATT	CCATCCGGAG	CTGTTCCGAA
	12601	TAGGAAACGT	GTCGCGCGTC	TTTGTGGATA	AGCGACACCA	GTTCAATTTGC	GCCGAGCATG
	12661	ATGGACAAAA	TTCAACCATA	TCTGCCAGAC	ACAACATCTC	CGCGTCGTAT	GCGGTGTATT
25	12721	ACCATCATCA	AATAGACGGG	GGCAATTGGT	TTCAATTTGGA	ATGGCTGCGA	CCATCTTTTT
	12781	CCTCCTGGCT	GGTGCTCAAC	ATCTCATGGT	TTCTGAGGCG	TTCCGCTGCA	AGCCCTTGCTT
	12841	CTCGACGCAT	CTATCAGATA	TTAAGACCAA	CACGACCGCG	GCTGCCGGTT	TCATGGTCCT
	12901	TCAGAACATC	AATTGTTTCC	AATCTCACAG	GGCCTCAACA	GCGCAAGGTA	CCACTCCCCT
	12961	CAGGAGGTCG	TCCCAATGTC	GTGAAGCCGT	CGGCATTCCC	CAGTACATCA	CGATAACGGC
30	13021	TAATGTGACC	GATGAATCGT	ATTTGTACAA	CGCGGACTTG	CTGATGCTTT	CCGCGTGCCT
	13081	TTTCTACGCC	TGCGAAATGA	GCGAGAAAGG	CTTCAAAGTC	ATCTTTGGGA	ATATTTCTGG
	13141	CGTTGTTTCC	GCTTGTTGTA	ATTTCAAGAG	TTATGTGGCC	CATGTGACCC	AACACATCA
	13201	GCAGACCAT	TTGGTAATTG	ATCACATTCT	GTTACTACAC	TTCTTGACAC	CGTCTACGAT
	13261	GAGGTGGGCT	ACAACCATTT	CTTGTGTTGT	TGCCATTCTT	TTGGCGGTAT	GAAATGTTCT
35	13321	TGCAAGTTGG	GGCATTCTCT	GACTCCTCAC	TCTTGCTTCT	GGTGGCTTTT	TTTGCTGTGT
	13381	ACCGGCTTGT	CTTGGTCTCT	TGTCGATGGG	AACGACAACA	GCTCGACATC	CCAATACATA
	13441	TATAATTTGA	CGATATGCGA	GCTGAATGGG	ACCGAATGGT	TGTCCGGTCA	TTTTGATTGG
	13501	GCAGTCGAAA	CCTTTGTGCT	TTACCCAGTT	GCCACTCATA	TCATTTCACT	GGTTTTTCTC
	13561	ACAACAAGCC	ATTTCTCTGA	TGCGCTCGGT	CTCGGCGCTG	TGTCCGCCAC	AGGATTCAAT
40	13621	GGCGAGCGGT	ATGTACTTAG	CAGCATGTAC	GGCGTTTGCG	CCTTCGCGGC	GCTCGTATGT
	13681	TTTGTATCC	GTGCTGCTAA	AAATTGCATG	GCTTGCCGCT	ATGCCCCGAC	CCGGTTTACC
	13741	AACTTCATCG	TGGACGACCG	GGGAAGAATC	CATCGATGGA	AGTCTTCAAT	AGTGGTGGAG
	13801	AAATTGGGCA	AAGCTGAAGT	GCGTGGTACT	CTTGTCACAA	TTAAGCATGT	TGCTCTCGAA
	13861	GGGGTTAAAG	CTCAACCCTT	CAGCGAGGAC	TCCGGCTGAGC	AATGGGAAGT	CTAGACGACT
45	13921	TTTGCAACGA	TCCCACCGCC	GCACAAAAAC	TCTGTGCTGGC	CTTTAGCATC	ACATATACAC
	13981	CCATAATGAT	ATACGCCCTT	AAGGTGTCAC	GCGGCCGACT	CCTGGGGCTG	TTGCACATCT
	14041	TGATATTTCT	GAATTGTTCC	TTTACTTTTG	GGTACATGAC	ATATGTGCAT	TTTCAATCCA
	14101	CCAACCGTGT	CGCACTCACT	CTGGGGGCTG	TAGTCGCCCT	TTTGTGGGGT	GTTTACAGCC
	14161	TCACAGAGTC	ATGGAAGTTC	ATCACTTCCA	GATGCAGATT	GTGTTGCCTA	GGCCGGCGAT
50	14221	ACATTCTGGC	CCCTGCCCAT	CACGTAGAAA	GTGCTGCAGG	CCTCCATTCA	ATCCCAGCGT
	14281	CTGGTAACCG	AGCATACGCT	GTGAGAAAGC	CCGGACTAAC	ATCAGTGAAC	GGCACTCTAG
	14341	TACCTGGGCT	TCGGAGCCTC	GTGCTGGGCG	GCAAACGAGC	TGTTAAACGA	GGAGTGGTTA
	14401	ACCTCGTCAA	GTATGGCCGG	TAAGAACCAG	AGCCAGAAGA	AAAGAAGAAA	TGCAGCTCCG
	14461	ATGGGGAAAG	GCCAGCCAGT	CAATCAAGTC	TGCCAGTTGC	TGGGTACAAT	GATAAAGTCC
55	14521	CAGCGCCAGC	AATCTAGGGG	AGGACAAGCC	AAAAAGAAGA	AGCCTGAGAA	GCCACATTTT
	14581	CCCCTAGCTG	CTGAAGATGA	CATCTCGCAC	CATCTCACCC	AGGCCGAACG	TTCCCTCTGC
	14641	TTGCAATCGA	TCCAGACGGC	TTTCAATCAA	GGCGCAGGAA	CTGCGTCGCT	TTCATCCAGC
	14701	GGGAAGGTCA	GTTTCCAGGT	TGAGTTCATG	CTGCCGGTTG	CTCATACAGT	GCGCCTGATT
	14761	CGCGTGAATT	CTACATCCGC	CAGTCAGGGT	GCAAAATTAAT	TTGACAGTCA	GGTGAATGGC
60	14821	CGCGATTGAC	GTGTGGCCTC	TAA			

SEQ ID NO: 11 OPC 1a родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая

участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между

нуклеотидами 178..7227

MSGMFSRCMCTPAARVFNAGQVYCTRCLRSARSLLSPELQDITDLGAVGLFHKPKDKLHWKVPIGIPQVECSPSGC
CWLSTIFPLARMTSGNHNFLQRLVKVADVLRYRDGCLTPRHRLRELQVYERGNCWYPITGPVPGMAVYANSMHVSDQ
PFPGATHVLTNSPLPQACRQPFPCFEEAHSSYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPESDDDSTALEVLPPELEHQ
VKVLVRSFPAHHLVDLADWELTESPENGFSTSHPCGYLVDRPAVSEGKWLSCFLSQSAEVLRSREHLATAYG
5 YQTKWGVPGKYIQRRQLQVHGLRAVVDPDGPIHVEALSCPQSWIRHLTLNDDVTPGFVRLMSLRVNPTEPTTHRI
FRFGVHKWYGAAGKRARGKRAAKSEKDSASTLKVARPTSTSGIVTYSPPADGSCGWHALAAILNRMINNDFTSPL
PRYNRPEDDWDSDGDLAQAIQCLQLPAATARNRACPNAYLVKLGNGVHWEVEVRPGMAPRSLSRCEVVGVCSEGC
VASPYPEDGLPKRALEALASAYRLPSDCVCDGIIIDFLANPPPQEFWTLDKMLTSPSPEQSGFSSLYKLLLEVLQP
10 KCGSTEGEFIYTVRMLKDCPSSKQAMALLAKIKVPSSKAPSVTLNECFPTDVPVNSELISWEEPDKPGAADVLC
PSDAKESKETAPEEAQARNRKVLHPVVLTEELSEQQVQVVEGDQDMPLDLTWPTLTATATPVRGVPVNDLSSGIG
AQPATVQELILARPAPRLVERCGTESNGSSSFLDLPDVQTSQPLDLSLAAPVRATASDPGWIHGRREPVFVKP
RGVFSDESALQFGELEASSVDDRTKEAPVVDAPIDLTSTNETLSGSDPFEFKFRPRFSAQALIDRGGPLA
DVHAKIKSRVYEQCLQACEPGSRATPATKKWLDKMWDRVDMKTWRCTSQFQAGHILESCLKFLPMDIQDTPPPVPR
15 KNRAGDSAGLKQLVAQWDRKLSVTPPTKPVGPVLDQTVPLPMDIQQEDAISADKPPHSQNPSSQVDVGGGWKSF
LSGTRFAGSVSQRLTTWVFEVLSHLPAFMLTLFSPRGSMAPGDWLFAGAVLLALLLCSYPIILGCLPLLGVFSGS
VRCVRLGVFGSWMAFAVFLFSTPPDPVGSSCDHDSPCEHAELLALEQRQLWEPVRSVVGPSGLLCVILKLLGG
SRCLWFVLLRICMLADLAISLIYVVSQGRCHKCWGKCI RTAPAEVTLNVFPFSRATRSSLVSLCDRFQAPKGVDP
VHLATGWRGCWCGESP I HQSHQKPIAYANLDEKKISAQTVIAPVYDPSQAIKCLKVLQAGGAIQDQPTPEVVRVS
EI PFSAPFFPKVPVNPDCRVVDSDTFVAAVRCGYSTAQLVLGRGNFAKLNQTPLRNSVPTKTGGASYTLAVAQ
20 VSVWTLVHFI LGLWLTSPQVCGRGTS DPWCSNPF SYPTYGPGVVCSSRLCVSADGVTLP LFSAVAHL SGREVGIF
ILVLA SLGALAHRLALKADMSMVFLAFCAYAWPMSSWLI CFFPMLLRWVTLHPLTMLWVHSFLVFC LPAAGVLSL
GITGLLWAVGRFTQVAGIITPYDIHQYTS GPRGAAAVATAPEGTYMAAVRRAALTGR TLI FTPSAVGSLLEGAFR
TQKPC LNTVNVVGS SSGGVFTIDGRRVIVTATHVLNGNTARVTGDSYNRMHTFNTNGDYAWSHADDWQGVAPM
V K I A G N Y R V A W Q T S T G V E P G I M G E G F A F C F T N C G D S G S P V I S E A G D L I G V H T G S N K L G S G L V T T P E G E T C S I K
25 E T R L S D L S R H F A G P S V P L G D I K L S P A I I P D V T T I P S D L A S L L A S V P V M E G G L S T V Q L L C V F L L W R M M G H A W T P I
V A V G F F L L N E I L P A V L V R A V F S F A L F V L A W A T P W S A Q V L M I R L L T A A L N R N R L S L A F Y A L G G V V G L A T E I G T F A G
G W P E L S Q A L S T Y C F L P R F L A V T S Y V P T I I I G G L H A L G V I L W L F K Y R C L H N M L V G D G S F S S A F F L R Y F A E G N L R K G
V S Q S C G M N N E S L T A A L A C K L S Q A D L D F L S S L T N F K C F V S A S N M K N A A G Q Y I E A A Y A R A L R Q E L A S L V Q V D K M K G V
L A K L E A F A E T A T P S L D T G D V I V L L G Q H P H G S I L D I N V G G E R K T V S V Q E T R C L G G S K F S V C T V V S N T P V D T L T G I P
30 L Q T P T P L F E N G P R H R S E D D L K V E R M K K H C V S L G F H K I N G K V Y C K I W D K S N G D T F Y T D D S R Y T Q D H A F Q D R S T D Y
R D R D Y E G V Q T A P Q Q G F D P K S E A P V G T V V I G G I T Y N R H L V K G K E V L V P K P D N C L E A A R L S L E Q A L A G M G Q T C D L T A
T E V E K L K R I I S Q L Q G L T T E Q A L N C

SEQ ID NO: 12 OPC 1В родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая

участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между
нуклеотидами 7209..11600

TGFKLLAASGLTRCGRGGLVVTETAVKIVKYHSRTFTLGSLDLKVTSEVEVKKSTEQGHAVVANLCSGVVLMRPH
PPSLVDVLLKPGLDTPPGIQPGHGAGNMGVNGSIWDFETAPTKELELSKQIIQACEVRRGDAPNLQLPYKLYPV
40 RGDPERRKGRVLNTRFGDLPYKTPQDTKSAIHAACCLHPNGVLVSDGKSTLGTTLQHGFEYLYVPTVPYSVMEYLD
SRPDTPFMCTKHGTSKAAAEDLQKYDLSTQGFVLPGVLRVRRFIFSHVGKAPPLFLPSTYPAKNSMAGVNGQRF
PTKDVQSIPEIDEMCARAVKENWQTVTPCTLKKQYCSKPKTRTILGTNNFIALAHRSALS SVTQAFMKKAWKSPI
ALGKNKFELHCTVAGRCLEADLASC DRSTPAIVRWVFVANLLYELAGCEEYLP SYVLNCC HDLVATQDGAFTKRG
45 GLSSGDPVTSVNTVYSLIIYAQHMVLSALKMGHEIGLKFLEEQLKFEDLLEIQPMLVYSDDLVLVYAERPTFPNY
HWWVEHLDLMLGFKTDPKKTVIDTKPSFLGCRIEAGRQLVPNRDRILAALAYHMK AQNASEYYASAAA I LMDSCA
CIDHDPEWYEDLICGIARCARQDGYRFP GPAFFMSMWEKLKSHNEGKKCRHCGICDAKADYASACGLDLCLFHSH
FHQHC PVTLS CGHHAGSKECSQCQSPVGAGKSP L DAVL K Q I P Y K P P R T I I M K V D N K T T L D P G R Y Q S R R G L V A V K
RGIAGNEVDLSGDYQVVP LLPTCKDINMVKVACNVLLSKFIVGPPGSGKTTWLLNQVQDDDV IYTPTHQTMFDI
50 VSALKVC RY S I P G A S G L P F P P P A R S G P W R L I A S G H V P G R V S Y L D E A G Y C N H L D I L R L L S K T P L V C L G D L Q Q L H P
VGFDSYCYVFDQMPQKQLTTIYRFGPNICAAIQPCYREKLESKARNTRVVFTRPVAFGQVLT PYHKDRGTGSAIT
IDSSQGATFDIVTLHLPSPKSLNKSRLVAITRARHGLFIYD PHDQLQE F F N L T P E R T D C N L A F S R G D E L V V L N V
DNAVTTVAKALETGSPRFRVSDPRCKSLLAAC SASLEGSCMPLPQVAHNLGFYFSPDSPAFAPLPKELAPHWPV
THQNNRAWPDRLVASMRPIDARYSKPMVGAGYVVGPSIFLGT PGVVSYYLTLYIGGEPQALPETLVSTGRIATDC
55 REYLDAAEEEAARELPHAFIGDVKGTTVGGCHHITSKYLP RSLPKDSVAVVGVS SPGRAAKAVCTLT DVVYLP ELR
PYLQPETASKCWKLKLD FRDVRMLVWK GATAYFQLEGLTWSALPDYARFIQLPKDAVVYIDPCIGPATANRKVVR
TTDWRADLAVTPYDYGAQVILT TAWFEDLGPQWKILGLQPFRTFGFENTEDWAILARRMNDGKDYTDYNWHCVR
ERPHAIYGRARDHTYHFALGT ELQVELGRPLRPPEQVP

SEQ ID NO: 13 OPC 2 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая

участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между
нуклеотидами 11611..12360

MQWVHCGVKSVCSCSWMPSSLSSLLVWLTLSFSPYCLGSLQAGYWSSFSEWFAPRFSVRALPFTLPNYRRSYEGL
LPNCRPDVPQFAVKHPLGILWHMRVSHLIDEMVSRRIYRTMEHSGQAQWKQVVSEATLTKLSRLDVVTHFQHLAA
VEADSCRFLSSRLAMLKNLAVGNVSLEYNTTLDRVELIFPTPGTRPKLTDFRQWLISVHASIFSSVASSVTLFTV
LWLRI PALRYVFGFHWPTATHHSN

5

SEQ ID NO: 14 OCP 3 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая
участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между
нуклеотидами 12219..13016

10 MAYQRRARFHLLLCGFVCYLVHSALASNSSSTLCFWFPLAHGNTSFELTINYTICKPCPTSQAAQQRLEPGRNVWC
KIGHDRCEERDHDLSMSIPSGYDNLKLEGYYAWLAFLSFSYAAQFHPELFGIGNVSRVFDKRHQFICAHDGQ
NSTISARHNISASYAVYYHHQIDGGNWFHLEWLRPFSSWLVLNISWFLRRSPASPASRRRIYQILRPTRPRLPVS
WSFRTSIVSNLTGPPQQRKVPLPSGGRPNVVKPSAFPSTSR

15 SEQ ID NO: 15 OPC 4 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая
участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между
нуклеотидами 12761..13312

20 MAATILFLLAGAQHLMVSEAFACKPCFSTHLSDIKTNTTAAAGFMVLQNINCFQSHRASTAQGTTPRRSSQCRE
AVGIPQYITITANVTDESYLYNADLLMLSACLFYASEMSEKGFVIFGNISGVVSACVNFTDYVAHVHTQHTQQNH
LVIDHIRLLHFLTPSTMRTWATTIACLFALLAV

25 SEQ ID NO: 16 OPC 5 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая
участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между
нуклеотидами 13309..13914

30 MKCCKLGHFLTPHSCFWWLFLCTGLSWSFVDGNDNSSTSQYIYNLTICELNGTEWLSGHFDWAVETFVLYPVA
THIISLGLFTTSHFLDALGLGAVSATGFIGERYVLSSMYGCAFAALVCFVIRAAKNCMACRYARTFTNFIVDD
RGRIHRWKSSIVVEKLGKAEVGGDLVNIKHVVLEGVKAQPLTRTSAEQWEA

35 SEQ ID NO: 17 OPC 6 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая
участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между
нуклеотидами 13902..14423

40 MGSLDDFCNDPTAAQKLVLAFSITYTPIMIYALKVSRGRLGLLHILIFLNCSTFTGYMTYVHFQSTNRVALTLG
AVVALLWGVYSLTESWKFITSRCLCCLGRRYILAPAHHVESAAGLHSIPASGNRAYAVRKPGLTSVNGTLVPGL
RSLVLGGKRAVKRGVNVNLVKYGR

45 SEQ ID NO: 18 OPC 7 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая
участком последовательности SEQ ID NO: 10, расположенным между
нуклеотидами 14413..14799

MAGKNQSQKKRRNAAPMGKGQPVNQLCQLLGTMIKSQRQQSRGGQAKKKKPEKPHFPLAAEDDIRHHLTQAERSL
CLQSIQTAFNQAGTASLSSSGKVSFQVEFMLPVAHTVRLIRVTSTASQGAN

SEQ ID NO: 19 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 1A ослабленного

PRRSV 94881

	178	ATG					
5	181	TCTGGGATGT	TCTCCCGGTG	CATGTGCACC	CCGGCTGCCC	GGGTATTTTG	GAACGCCGGC
	241	CAAGTCTATT	GCACACGGTG	TCTCAGTGCA	CGGTCTCTTC	TCTCTCCAGA	ACTTCAGGAC
	301	ACGGACCTCG	GTGCAGTTGG	CTTGTTTCAC	AAGCCTAAAG	ACAAGCTCCA	TTGGAAAGTT
	361	CCCATTGGTA	TCCCCCAGGT	GGAATGTTCT	CCATCTGGGT	GTTGCTGGCT	GTCAACCATT
	421	TTTCCTTTAG	CGCGCATGAC	CTCCGGCAAT	CACAACTTCC	TTCAACGACT	CGTGAAGGTT
	481	GCTGATGTAT	TGTACCGTGA	CGGTTGCTTA	ACCCCTAGAC	ACCTCCGTGA	ACTCCAAGTT
10	541	TACGAGCGTG	GTTGCAATTG	GTATCCGATT	ACGGGGCCTG	TGCCCTGGGAT	GGCTGTGTAC
	601	GCGAACTCCA	TGCACGTGTC	CGACCAACCG	TTCCCTGGTG	CCACTCATGT	GTTAACAAAT
	661	TCCCCTTTGC	CTCAACGGGC	TTGTGCGCAG	CCGTCTGTGC	CGTTCGAAGA	GGCCCATTCCT
	721	AGCATATACA	GGTGGGAAAA	ATTTGTAATT	TTTATGGATT	CCTCCTCCGA	CGGTCGATCT
	781	CGCATGATGT	GGACTCCGGA	ATCCGATGAC	TCCACGGCTT	TGGAAGTTCT	GGCGCCCGAG
15	841	CTAGAACACC	AGGTCAAGGT	CCTTGTTCCG	AGCTTTCCCG	CCCATCACCT	TGTCGACCTT
	901	GCCGATTGGG	AGCTCACTGA	GTCCCTTGAT	AACGGTTTTT	CCTTCAGCAC	GTCACATCCT
	961	TGCGGCTACC	TTGTTGCGGA	CCCGCTGTGA	TCCGAAGGCA	AGTGTGCGT	TTCTGCTTTT
	1021	TTGAGCCAGT	CAGCCGAAGT	GCTCAGTCGC	GAGGCGCATC	TGGCTACCGC	CTATGGTTAC
	1081	CAAACCAAGT	GGGGTGTGCC	TGGCAAGTAC	ATCCAGCGCA	GACTTCAAGT	TCACGGTCTC
20	1141	CGTGCTGTGG	TCGACCCTGA	TGGTCCCAT	CACGTTGAAG	CATTGTCTTG	CCCCCAGTCT
	1201	TGGATCAGGC	ACTTGACCTT	GAATGATGAT	GTCACCCCGG	GATTGCTTCG	CCTAATGTCT
	1261	CTTCGCATTG	TGCCGAACAC	AGAGCCTACC	ACACACCCGA	TCTTTCGTTT	TGGAGTGCAC
	1321	AAGTGGTATG	GTGCCGCCGG	CAAACGGGCC	CGTGGCAAGC	GTGCCGCCAA	AAGTGAGAAA
	1381	GACTCGGCTT	GCACCTCAA	GGTTGCCCGA	CCGACTTCCA	CCAGTGGAAT	CGTCACCTAC
25	1441	TCCCCACCTG	CGGACGGGTC	TTGTGGTTGG	CATGCCCTTG	CCGCCATACT	GAACCGGATG
	1501	ATTAATAATG	ACTTCACGTC	CCCTCTGCCT	CGGTACAACA	GGCCGGAGGA	CGATTGGGCT
	1561	TCTGATGGTG	ACCTTGCTCA	GGCCATTCAA	TGTTTGCAAC	TACCTGCCGC	CATAGCTCGG
	1621	AACCGCGCCT	GCCCTAACGC	CAAATACCTC	ATAAACTCA	ACGGAGTTCA	TTGGGAGGTA
	1681	GAGGTGAGGC	CTGGAATGGC	TCCTCGCTCC	CTCTCTCGTG	AGTGCCTTGT	TGGCGTCTGC
30	1741	TCTGAAGGCT	GTGTGCGGTC	GCCCTACCCG	GAGGACGGGT	TGCCTAAACG	GCTACCTTGA
	1801	GCCCTGGCGT	CTGCTTATAG	ACTGCCTTCA	GACTGTGTTT	GTGATGGTAT	TATTGACTTC
	1861	CTTGCCAATC	CACCTCCCCA	GGAGTTCTGG	ACTCTTGACA	AAATGTTGAC	TTCCCCGTCA
	1921	CCGGAGCAGT	CCGGCTTCTC	TAGTCTGTAT	AAATTGTTGT	TAGAGATCTT	GCCGCAGAAA
	1981	TGCGGATCCA	CAGAAGGGGA	ATTCACTCTAT	ACTGTTGAGA	GGATGTTGAA	GGATTGTCCG
35	2041	AGCTCCAAAC	AGGCCATGGC	CCTCCTTGCA	AAAATTAAGG	TCCCATCCTC	AAAGGCCCAA
	2101	TCCGTGACTC	TGAACGAGTG	CTTCCCCACG	GATGTTCCAG	TCAACTCTGA	GTTAATATCT
	2161	TGGGAAGAGC	CCAAAGACCC	TGGCGCTGCT	GTTGTCTTAT	GTCCATCGGA	TGCAAAAGAA
	2221	TCTAAGGAAA	CAGCCCCTGA	AGAAGCTCAA	GCGAGAAACC	GTAAGGTCCT	TCACCCTGTG
	2281	GTCCTTACCG	AGGAACCTAG	CGAGCAACAG	GTGCAGGTGG	TTGAGGGTGA	TCAGGATATG
40	2341	CCACTGGATT	TGACTTGGCC	AACCTTAACC	GCTACGGCGA	CCCCTGTTAG	AGGGCCGGTA
	2401	CCGGACAATT	TGAGCTCTGG	CATTGGTGCC	CAGCCCGCTA	CCGTTCAAGA	AGTGGCTGTG
	2461	GCGAGGCCTG	CACCCCGTCT	TGTTGAGCGC	TGTGGCACGG	AGTCGAACGG	CAGCAGTTCA
	2521	TTTCTGGATT	TGCCTGACGT	GCAGACCTCG	GACCAGCCTT	TAGACCTGTC	CCTGGCCGCG
	2581	TGGCCTGTAA	GGGCTACCGC	GTCTGACCCC	GGTTGGATCC	ACGGTAGGCG	TGAGCCTGTC
45	2641	TTTGTGAAGC	CTCGAGGTGT	TTTCTCTGAT	GGCGAGTCGG	CCCTTCAGTT	CGGAGAGCTT
	2701	TCCGAAGCCA	GTTCTGTCTG	CGATGACCGG	ACAAAAGAA	CTCCGGTGGT	TGACGCCCCC
	2761	ATCGATTTGA	CAACTTCGAA	CGAGACGCTC	TCTGGGTCTG	ACCCCTTTGA	ATTCCGCAAA
	2821	TTCAGGCGCC	CGCGTTTCTC	CGCGAAGCTT	TTAATCGACC	GAGGTGGTCC	GCTTGCCGAT
	2881	GTTTCATGCA	AGATAAAGAG	TCGGGTATAT	GAACAATGCC	TTCAAGCTTG	TGAACCTGGT
50	2941	AGTCGTGCGA	CCCCAGCCAC	CAAGAAGTGG	CTCGACAAAA	TGTGGGACAG	GGTGGACATG
	3001	AAAACCTGGC	GCTGCACCTC	GCAGTTCCAA	GCTGGTCACA	TTCTTGAGTC	CCTCAAATTC
	3061	CTCCCTGACA	TGATTCAAGA	CACACCGCCT	CCTGTTCCCA	GGAAGAACCG	AGCTGGTGAC
	3121	AGTGCCGGCC	TGAAGCAACT	GGTGGCGCAG	TGGGATAGGA	AATCGAGTGT	GACACCCCCC
55	3181	ACAAAACCGG	TTGGACCGGT	GCTTGACCAG	GCCGTCCCTC	TGCCTATGGA	CATCCAGCAA
	3241	GGAGATGCCA	TCTCCGCTGA	CAAGCCACCC	CATTCGCAAA	ACCCCTCTAG	TCAAGTAGAT
	3301	GTGGGTGGAG	GTTGGAAGAA	TTTTATGCTC	TCCGGCACCC	GTTTCGCGGG	GTCCGTTAGT
	3361	CAGCGCCTTA	CGACATGGGT	TTTTGAGGTT	CTCTCCCATC	TCCCAGCTTT	TATGCTCACA
	3421	CTTTTCTCGC	CACGGGGCTC	TATGGCTCCA	GGTGATTGGC	TGTTTGACAG	TGTTGTTCTA
	3481	CTTGCTCTCC	TGCTCTGCCC	TTCTTATCCA	ATACTCGGAT	GCCTTCCCTT	ATTGGGTGTC
60	3541	TTTTCTGCTT	CTGTGCGGTG	TGTTGCTTTG	GGTGTGTTTG	GTTCTTGGAT	GGCTTTTGCT
	3601	GTATTTTTAT	TCTCGACTCC	ACCCGACCCA	GTCGGTTCTT	CTTGTGACCA	CGATTGCGCG
	3661	GAGTGTGATG	CTGAGCTTTT	GGCTCTTGAG	CAGCGCCAAC	TTTGGGAACC	TGTGCGCAGC
	3721	CTTGTGGTTC	GGCCATCGGG	CCTCTTATGC	GTCATTCTTG	GCAAGTTACT	CGGTGGGTCA
	3781	CGTTGTCTCT	GGTTTGTCTT	CCTACGTATA	TGCATGCTCG	CAGATTGGGC	AATTTCTCTT
65	3841	ATTTAGTAAG	TGTCCCAAGG	TGCTGTCTAC	AAGTGTGTTG	GAAAGTGATG	AAGGACGGCT
	3901	CCTGCAGAAG	TGGCCCTTAA	GCGTTTTCCT	TTTTCGCGCG	CCACCCGCTC	ATCTCTTGTC
	3961	TCCTTGTGTG	ATCGGTTCCA	AGCGCCAAAA	GGAGTTGACC	CCGTGCACTT	GGCGACAGGC

5 4021 TGGCGCGGGT GCTGGTGTGG TGAGAGCCCT ATTCATCAAT CACACCAAAA ACCGATAGCT
4081 TATGCCAACT TGGATGAAAA GAAGATATCC GCCCAGACGG TGATTGCTGT CCCGTATGAT
4141 CCTAGTCAGG CCATTAAATG CCTGAAAGTT TTGCAGGCAG GAGGGGCTAT TGTGGACCAG
4201 CCTACGCCCC AGGTGCTCCG TGTGTCTGAG ATTCCCTTCT CGGCCCCATT TTTTCCGAAG
4261 GTCCCAAGTCA ACCCAGACTG CAGGGTTGTG GTAGATTCGG ACACTTTTGT GGCTGCGGTC
4321 CGCTGCGGTT ATTCGACAGC ACAACTGGTC CTTGGTCCGG GCAACTTTGC CAAGCTAAAT
4381 CAGACCCCCC TCAGGAACCTC TGTCCCCACC AAAACAACCTG GTGGGGCCTC ATACACCCTT
4441 GCCGTGGCCC AGGTATCTGT GTGGACTCTT GTTCATTTCA TCCTCGGCTT TTGGTTAACG
10 4501 TCACCTCAAG TGTGTGGTCG AGGGACCTCT GACCCGTGGT GTTCGAACCC TTTTTCGTAT
4561 CCTACTTATG GCCCCGGAGT TGTGTGTTCC TCTCGACTCT GCGTGTCTGC CGACGGAGTT
4621 ACCCTGCCAT TGTTCTCAGC CGTTGCCCAT CTTTCCGGTA GAGAGGTGGG GATTTTTTATT
4681 TTGGTGCTTG CCTCCTTGGG CGCTTTAGCC CACCGCTTGG CTCTTAAGGC AGACATGTCA
4741 ATGGTCTTTT TGGCGTTTTG TGCTTACGCC TGGCCCATGA GCTCCTGGTT AATTGTGCTC
15 4801 TTTCTATAGC TCTTGAGGTG GGTAACCCCT CATCCTCTCA CTATGCTTTG GGTGCACTCA
4861 TTTTGTGGTGT TTTGCCTACC AGCTGCCGGC GTTCTCTCGC TGGGAATAAC CGGTCTTCTT
4921 TGGGCAGTTG GCCGTTTCAC CCAGGTTGCC GGAATTATCA CACCTTATGA CATCCACCAG
4981 TATACCTCCG GACCACGTGG TGCAGCTGCT GTAGCAACGG CTCCAGAAGG TACTTACATG
5041 GCGGCCGTTT GGAGAGCCGC TTTGACTGGA CGGACTTTGA TCTTCACACC ATCTGCAGTC
20 5101 GGATCCCTTT TTGAAGGTTC TTTCAGAACT CAAAAGCCCT GCCTTAACAC CGTGAATGTC
5161 GTAGGCTCTT CCCTTGGTTC TGGAGAGATT TTCACCATTG ATGGCAGAAG AGTCATCGTC
5221 ACTGCCACCC ATGTGTTGAA TGGTAACACA GCCAGGGTCA CTGGTGATTCT CTACAACCGC
5281 ATGCACACGT TCAATACTAA TGGTGATTAT GCCTGGTCCC ATGCTGATGA CTGGCAAGGC
5341 GTTGGCCCTA TGGTTAAGAT CGCTAAGGGG TATCGCGGTC GTGCCTACTG GCAAACGTCA
25 5401 ACCGGAGTCG AACCTGGCAT CATGGGGGAA GGATTCGCCCT TCTGTTTAC TAACGTGGGC
5461 GACTCAGGGT CACCTGTCAT TTCAGAGCTT GTTGACCTTA TTGGAGTCCA TACCGGTTCA
5521 AACAACCTCG GTTCTGGTCT TGTGACAACC CCTGAAGGGG AGACCTGCTC CATCAAGGAA
5581 ACTAGGCTCT CTGACCTTTC TAGACATTTT GCAGGTCCAA GCGTCCCTCT TGGGGACATT
5641 AAGTTGAGCC CAGCCATCAT CCCTGATGTG ACAACTATTC CGAGTGACTT GGCATCGCTC
30 5701 CTTGCTTCTG TCCCCGTGAT GGAAGGTGGC CTCTCAACTG TCCAGCTTTT GTGCGTCTTT
5761 TTCCTTCTCT GGCGCATGAT GGGCCATGCC TGGACACCCA TTGTTGCCGT AGGCTTCTTT
5821 TTGCTGAATG AAATTCCTCC AGCAGCTTTG TTCGAGCTGT TGTTCTCTTT TGCACCTTTT
5881 GTACTTGCAT GGGCCACCCC CTGGTCCGCA CAAGTGTTGA TGATTAGACT CCTCACGGCG
5941 GCTCTCAACC GCAACAGGTT GTCCCTGGCG TTCTACGCAT TCGGAGGTGT CGTTGGCCTG
35 6001 GCCACAGAAA TCGGGACTTT TGCTGGTGGA TGGCCTGAAC TGTCCCAAGC CCTCTCGACA
6061 TACTGCTTCC TGCCCAGGTT CCTTGCTGTG ACTAGTTATG TCCCCACCAT CATCATCGGT
6121 GGGCTCCATG CCCTCGGCGT AATTTTGTGG TTATTCAAAAT ACCGATGCCCT CCACAACATG
6181 CTGGTTGGTG ATGGGAGTTT CTCAAGCGCT TTCTTCCTAC GGTATTTTGC TGAGGGTAAT
6241 CTTAGGAAAG GCGTGTGCA GTCCCTGTGGC ATGAATAACG AATCCCTGAC AGCTGCTTTG
40 6301 GCTTGCAAGT TGTCGCAAGC TGACCTTGAT TTTTGTGTTT GTTTAACGAA CTTCAAGTGC
6361 TTTGTGTCCG CTTCAAACAT GAAAAATGCA GCTGGCCAAT ACATCGAGGC GGCATATGCT
6421 AGAGCTCTGC GTCAGGAGCT GGCCTCCTTG GTTCAGGTTG ACAAGATGAA AGGAGTATTG
6481 GCCAAGCTCG AGGCTTTTCG TGAGACGGCC ATCCCGTCAC TTGACACAGG GGCAGTGATT
6541 GTTCTGCTTG GGCAACACCC CCATGGATCC ATCCTCGACA TTAATGTGGG GGTGAAAGG
45 6601 AAAACTGTGT CTGTGCAAGA AACACGATGC CTGGGTGGTT CCAAATTCAG TGTCTGCACT
6661 GTCGTGTCCA ACACGCCCCG GGATACCTTG ACCGGTATCC CACTTCAGAC GCCAACCCCA
6721 CTTTTTGAAG ATGGCCCCG CGCATCGCAGC GAGGACGACG ACCTCAAAGT TGAGAGAATG
6781 AAAAAACACT GTGTATCCCT CGGCTTCCAC AAAATCAATG GTAAAGTTTA CTGCAAAATT
6841 TGGGACAAGT CTAACGGCGA CACCTTTTAC ACGGATGATT CCCGATACAC TCAAGACCAT
50 6901 GCTTTTCAGG ACAGGTCAAC CGACTATAGA GACAGGGATT ATGAAGTGTG ACAGACCGCC
6961 CCCCACAGG GATTGATCC AAAGTCCGAA GCCCCGTGTT GCACTGTTGT AATCGGTGGC
7021 ATTACGTATA ACAGGCATCT GGTCAAAGGT AAGGAGGTCC TAGTTCCCAA ACCTGACAAC
7081 TGCCTTGAAG CTGCCAGACT GTCCCTTGAG CAAGCTCTTG CTGGGATGGG CCAAACCTGT
7141 GACCTTACAG CTACCGAAGT GGAGAAAATA AAGCGCATCA TTAGTCAACT CCAAGGTCTG
7201 ACCACTGAAC AGGCTTTAAA CTGCTAG

SEQ ID NO: 20 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 1В ослабленного

PRRSV 94881

60 7209 AC AGGCTTTAAA CTGCTAGCCG CCAGCGGCTT GACCCGCTGT GGCCGCGGCG
7261 GCCTAGTTGT AACTGAAACG GCGGTAAAAA TCGTAAAATA CCACAGCAGA ACTTTCACCT
7321 TAGGCTCTTT AGACCTAAAA GTCACTCCG AGGTGGAGGT GAAGAAATCA ACTGAGCAGG
7381 GGCACGCTGT CGTGGCGAAC TTATGTTCCG GTGTCGTCTT GATGAGGCCT CACCCACCGT
7441 CCCTTGTTGA CGTTCTCCTC AAACCCGGAC TTGACACAAC ACCCGGCATT CAACCAGGGC
7501 ATGGGGCCGG GAATATGGGC GTGAACGGTT CTATTTGGGA TTTTGAACT GCACCCACAA
7561 AGGTAGAACT AGAGTTGTCC AAGCAAATAA TCCAAGCATG TGAAGTCAG CGCGGGGACG
65 7621 CCCCTAACCT CCAACTCCCC TACAAGCTTT ATCCTGTCAG GGGGACCCC GAGCGGCGTA

5	7681	AAGGTCGCCT	TGTCAACACT	AGGTTTGGAG	ATTTACCTTA	CAAAACTCCC	CAAGACACCA
	7741	AGTCCGCAAT	TCATGCGGCT	TGTTGCCTGC	ATCCCAATGG	GGTCTCGTG	TCTGATGGCA
	7801	AATCCACGCT	GGGTACCACT	CTTCAACATG	GTTTCGAGCT	TTATGTCCCC	ACTGTACCTT
	7861	ATAGTGTTCAT	GGAATACCTT	GATTCACGCC	CTGACACCCC	TTTTATGTGT	ACTAAACATG
	7921	GCACTTCCAA	GGCTGCTGCA	GAGGACCTCC	AAAAATATGA	CCTATCCACT	CAAGGGTTTG
	7981	TCTTGCCTGG	GGTCCTACGC	CTAGTGCCTG	GGTTCATCTT	TAGCCATGTT	GGTAAGGCGC
	8041	CACCACTGTT	CCTTCCATCA	ACCTACCCTG	CCAAGAACTC	CATGGCAGGG	GTCAATGGCC
	8101	AGAGGTTCCC	AACAAAGGAT	GTCCAGAGCA	TACCTGAAAT	TGATGAAATG	TGCGCCCGTG
10	8161	CCGTCAAGGA	AAATTGGCAG	ACTGTGACAC	CTTGCACCCT	CAAAAAACAG	TACTGTTCCA
	8221	AACCTAAAAC	TAGAACCATC	CTAGGTACCA	ACAACCTCAT	AGCCTTGGCT	CACAGGTCAG
	8281	CACTCAGTGG	TGTCACCCAG	GCGTTCATGA	AGAAGGCCTG	GAAGTCCCCA	ATTGCCTTGG
	8341	GGAAAAACAA	GTTTAAGGAA	TTGCATTGCA	CTGTCGCCGG	CAGATGCCTT	GAGGCTGACC
	8401	TGGCTTCCTG	CGATCGCAGC	ACCCCGGCCA	TTGTGAGGTG	GTTTGTGGCC	AACCTCCTGT
	8461	ATGAACCTTG	AGGATGTGAA	GAGTACTTGC	CTAGCTACGT	GCTCAACTGT	TGCCATGACC
15	8521	TTGTGGCAAC	GCAGGATGGC	GCTTTCACAA	AACGCGGTGG	CCTGTCGTCC	GGGGACCCCG
	8581	TCACCAGTGT	GTCCAACACC	GTCTACTCAC	TGATAATTTA	CGCCAGCAC	ATGGTGCTTT
	8641	CGGCCTTGAA	GATGGGTCAT	GAAATTGGTC	TCAAGTTCCT	TGAGGAACAG	CTCAAATTTG
	8701	AGGACCTTCT	TGAAATCCAG	CCCATGTTAG	TGTATTCTGA	TGACCTCGTC	TTGTATGCGG
	8761	AAAGACCCGA	TTTTCCCAAC	TACCATTTGG	GGGTCGAGCA	TGTTGACCTG	ATGTTGGGCT
20	8821	TTAAACCCG	CCCCAAAGAA	ATTGTCATAA	CTGATAAAAC	CAGTTTTCTC	GGCTGCAGAA
	8881	TTGAAGCAGG	ACGGCAGTTA	GTCCCCAATC	GCGACCGTAT	TCTGGCTGCT	CTTGCATATC
	8941	ATATGAAGGC	GCAGAACGCC	TCAGAGTATT	ATGCGTCCGC	TGCCGCAATT	CTGATGGATT
	9001	CGTGTGCTTG	CATTGACCAT	GACCCCGAGT	GGTATGAGGA	TCTTATCTGC	GGCATCGCCC
	9061	GGTGTGCTCG	CCAGGACGGT	TACCGTTTTT	CAGGCCCGGC	ATTTTTCATG	TCCATGTGGG
25	9121	AGAAGCTGAA	AAGTCATAAT	GAAGGGAAGA	AATGCCGTCA	CTGCGGCATC	TGCGACGCCA
	9181	AAGCCGACTA	TGCGTCCGCC	TGTGGACTTG	ATTTGTGTTT	GTTCCATTCA	CACTTTCATC
	9241	AACACTGCCC	AGTCACTCTG	AGCTGTGGCC	ACCATGCCGG	TTCAAAGGAA	TGTTCCGAGT
	9301	GTCAGTCACC	TGTCGGGGCT	GGCAAATCCC	CCCTTGACGC	TGTGCTGAAA	CAAATCCCGT
	9361	ACAAACCTCC	TCGTACCATT	ATCATGAAGG	TGGACAACAA	AACAACGACC	CTTGACCCGG
30	9421	GAAGATATCA	GTCCCGTCGA	GGTCTTGTGT	CAGTCAAAAG	AGGTATTGCA	GGTAATGAGG
	9481	TTGATCTTTC	TGATGGAGAC	TACCAAGTGG	TGCCCTTTTT	GCCGACTTGC	AAAGACATAA
	9541	ACATGGTGAA	GGTGGCTTGC	AACGTACTAC	TCAGCAAGTT	TATAGTAGGG	CCGCCAGGTT
	9601	CCGGAAAAAC	CACCTGGCTA	CTGAACCAAG	TCCAGGACGA	TGATGTCATT	TACACACCTA
	9661	CTCATCAGAC	AATGTTTGAC	ATAGTCAGTG	CTCTTAAAGT	TTGCAGGTAT	TCCATCCCAG
35	9721	GAGCCTCAGG	ACTCCCTTTT	CCACCACCTG	CCAGGTCCGG	GCCGTGGGTT	AGGCTCATCG
	9781	CCAGCGGACA	TGTCCCTGGC	CGAGTGTGAT	ATCTCGATGA	GGCAGGATAT	TGCAATCATC
	9841	TAGACATTCT	AAGGCTGCTT	TCCAAAACAC	CCCTTGTGTG	TTTGGGTGAC	CTTCAGCAAC
	9901	TTCACCCGGT	CGGCTTTGAT	TCCTATTGTT	ATGTGTTCTGA	TCAGATGCCT	CAGAAGCAGC
	9961	TGACCACCAT	TTATAGATTT	GGCCCTAACA	TCTGTGCAGC	CATCCAGCCT	TGTTACAGGG
40	10021	AGAAACTTGA	ATCCAAGGCC	AGGAACACCA	GAGTGGTTTT	CACCACCCGG	CCTGTGGCCT
	10081	TTGGTCAGGT	CCTGACACCG	TACCACAAAG	ATCGTACCCG	CTCTGCAATA	ACTATAGATT
	10141	CATCCCAGGG	GGCGACCTTC	GACATTGTGA	CATTGCATCT	ACCATCGCTA	AGTATCCCTA
	10201	ACAAATCCCG	AGCACTTGTA	GCCATCACTC	GGGCAAGACA	TGGGTTGTTC	ATTTATGACC
	10261	CTCATGACCA	ACTCCAGGAG	TTTTTCAACT	TAACCCCCGA	GCGCACTGAT	TGTAACCTTG
45	10321	CGTTCAGCCG	TGGGGATGAG	CTGGTTGTTT	TGAATGTGGA	TAATGCGGTC	ACAACGTAG
	10381	CGAAGGCCCT	AGAGACAGGT	TCACCCCGAT	TTCGAGTATC	GGACCCGAGG	TGCAAGTCTC
	10441	TCTTAGCCGC	TTGTTCGGCC	AGTCTAGAAG	GGAGCTGCAT	GCCACTACCA	CAAGTAGCAC
	10501	ATAACCTGGG	GTTTTACTTT	TCCCCGACA	GCCCAGCTTT	TGCACCCCTG	CCAAAAGAGC
	10561	TGGCGCCACA	TTGGCCAGTG	GTCACCCACC	AGAATAATCG	AGCGTGGCCT	GATCGACTTG
50	10621	TCGCTAGTAT	GCGCCCAATT	GATGCCCGCT	ACAGCAAGCC	AATGGTCGGT	GCAGGGTATG
	10681	TGGTCGGGCC	ATCCATTTTT	CTTGGCACTC	CTGGTGTGGT	GTCATACTAT	CTCACATTAT
	10741	ACATCGGGGG	CGAGCCTCAG	GCCCTGCCAG	AAACACTCGT	TTCAACAGGA	CGTATAGCCA
	10801	CAGATTGTG	GGAATATCTC	GACGCGGCTG	AGGAAGAGGC	AGCGAGAGAA	CTTCCCACAG
	10861	CATTTATTGG	CGATGTCAAA	GGCACTACGA	TCGGGGGGTG	TCACCACATT	ACATCGAAAT
55	10921	ACCTACCTAG	GTCCCTGCCT	AAAGACTCTG	TTGCTGTGGT	TGGGGTGAGT	TCGCCCGGTA
	10981	GGGCTGCTAA	AGCCGTGTGC	ACTCTCACCG	ATGTGTACCT	CCCCGAACTC	CGACCATATT
	11041	TGCAACCGGA	GACGGCATCA	AAATGCTGGA	AACTTAAACT	GGATTTTCAGG	GATGTTTCGAC
	11101	TGATGGTCTG	GAAAGGCGCC	ACAGCCTATT	TCCAGTTGGA	AGGGCTGACA	TGGTCAGCGC
	11161	TGCCCCGATTA	TGCTAGGTTT	ATTTCAGCTAC	CCAAGGATGC	CGTTGTGTAC	ATCGATCCGT
60	11221	GTATAGGGCC	GGCAACAGCC	AATCGCAAGG	TTGTGCGAAG	CACAGACTGG	CGGCCCGACC
	11281	TGGCAGTGAC	ACCGTATGAT	TACGGTGCTC	AGGTCATTTT	GACAACAGCC	TGGTTCGAGG
	11341	ACCTTGGGCC	GCAGTGGAAG	ATTTTGGGGT	TGCAGCCTTT	CAGACGAACA	TTTGGCTTTG
	11401	AGAACACTGA	AGATTGGGCA	ATTCTCGCAC	GCCGTATGAA	TGACGGCAAA	GATTACACTG
	11461	ACTATAATTG	GCATTGTGTA	CGAGAACGCC	CACACGCAAT	TTACGGGCGC	GCCCGTGACC
65	11521	ATACGTATCA	TTTTGCCCTT	GGCACTGAAC	TGCAAGTAGA	GCTGGGCAGA	CCCCGGCTGC
	11581	CTCCTGAGCA	AGTGCCGTGA				

SEQ ID NO: 21 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 2 ослабленного
PRRSV 94881

```
11611 ATGCAATGGG TTTACTGTGG AGTAAAATCA
5 11641 GTCAGTTGTT CGTGGATGCC TTCACTGAGT TCCTTGTTAG TGTGGTTGAC ATTGTCATCT
11701 TTCTCGCCAT ATTGTTTGGG TTCACTGTTG CAGGCTGGTT ATTGGTCTTC CTTCTCAGAG
11761 TGGTTTGCTC CGCGTTTCTC CGTTTCGCGT CTGCCATTCA CTCTCCGAA CTATCGAAGG
11821 TCCTATGAGG GCTTGCTACC CAACTGCAGA CCGGATGTCC CACAATTCCG AGTTAAGCAC
11881 CCGTTGGGTA TACTTTGGCA TATGCGAGTC TCCACCTAA TTGACGAAAT GGTCTCTCGC
11941 CGCATTTACC GGACCATGGA ACATTCCGGT CAAGCGGCCT GGAAGCAGGT TGTAGTGAA
10 12001 GCCACTCTCA CAAAACGTGC AAGGCTTGAC GTAGTCACTC ATTTCCAACA CCTGGCCGCA
12061 GTGGAGGCTG ATTCTTGCCG CTTCTTAGC TCACGACTCG CGATGCTGAA AAACCTTGCC
12121 GTTGGCAATG TGAGCCTGGA GTACAACACT ACTTTGGACC GCGTTGAGCT CATCTTCCC
12181 ACACCAGGTA CGAGGCCAA GTTGACCGAT TTTAGGCAAT GGCTTATCAG CGTGCACGCT
12241 TCCATCTTCT CCTCTGTGGC TTCGTCTGTT ACCTTGTTCA CAGTGCTTTG GCTTCGAATT
15 12301 CCAGCTCTAC GCTATGTTTT TGGTTTCCAT TGGCCACGG CAACACATCA TTCGAACTAA
```

SEQ ID NO: 22 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 3 ослабленного
PRRSV 94881

```
12219 AT GGCTTATCAG CGTGCACGCT
20 12241 TCCATCTTCT CCTCTGTGGC TTCGTCTGTT ACCTTGTTCA CAGTGCTTTG GCTTCGAATT
12301 CCAGCTCTAC GCTATGTTTT TGGTTTCCAT TGGCCACGG CAACACATCA TTCGAACTAA
12361 CTATCAATTA CACTATATGT AAGCCATGCC CTACCAGTCA AGCTGCCCAA CAAAGACTCG
12421 AGCCTGGCCG TAACGTGTGG TGCAAAATAG GGCACGACAG GTGTGAGGAA CGTGACCATG
12481 ATGAGTTGTC AATGTCCATT CCGTCCGGGT ACGACAACCT CAAACTTGAG GGTATTATTG
25 12541 CTTGGCTGGC TTTTGTGTCC TTTTCTACG CGGCCCAATT CCATCCGGAG CTGTTCCGAA
12601 TAGGAAACGT GTCGCGCGTC TTTGTGGATA AGCGACACCA GTTCATTTGC GCCGAGCATG
12661 ATGGACAAA TTCAACCATA TCTGCCAGAC ACAACATCTC CGCGTCGTAT GCGGTGTATT
12721 ACCATCATCA AATAGACGGG GGCAATTGGT TTCATTGGA ATGGCTGCGA CCATTCTTTT
12781 CCTCCTGGCT GGTGCTCAAC ATCTCATGGT TTCTGAGGCG TTCGCCGCA AGCCCTGCTT
30 12841 CTCGACGCAT CTATCAGATA TTAAGACCAA CACGACCGCG GCTGCCGGTT TCATGGTCCT
12901 TCAGAACATC AATTGTTTCC AATCTCACAG GGCCTCAACA GCGCAAGGTA CCACTCCCCT
12961 CAGGAGGTCG TCCAATGTC GTGAAGCCGT CGGCATTCCC CAGTACATCA CGATAA
```

SEQ ID NO: 23 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 4 ослабленного
PRRSV 94881

```
12761 ATGGCTGCGA CCATTCTTTT
12781 CCTCCTGGCT GGTGCTCAAC ATCTCATGGT TTCTGAGGCG TTCGCCGCA AGCCCTGCTT
12841 CTCGACGCAT CTATCAGATA TTAAGACCAA CACGACCGCG GCTGCCGGTT TCATGGTCCT
12901 TCAGAACATC AATTGTTTCC AATCTCACAG GGCCTCAACA GCGCAAGGTA CCACTCCCCT
40 12961 CAGGAGGTCG TCCAATGTC GTGAAGCCGT CGGCATTCCC CAGTACATCA CGATAACGGC
13021 TAATGTGACC GATGAATCGT ATTTGTACAA CGCGGACTTG CTGATGCTTT CCGCGTGCCT
13081 TTTCTACGCC TCGGAAATGA GCGAGAAAGG CTTCAAAGTC ATCTTTGGGA ATATTTCTGG
13141 CGTTGTTTCC GCTTGTGTTA ATTTACAGTA TTATGTGGCC CATGTGACCC AACACACTCA
13201 GCAGCACCAT TTGGTAATTG ATCACATTCG GTTACTACAC TTCTTGACAC CGTCTACGAT
45 13261 GAGGTGGGCT ACAACCATTG CTTGTTTGCT TGCCATTCTT TTGGCGGTAT GA
```

SEQ ID NO: 24 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 5 ослабленного
PRRSV 94881

```
13309 AT GAAATGTTCT
50 13321 TGCAAGTTGG GGCATTTCTT GACTCCTCAC TCTTGCTTCT GGTGGCTTTT TTTGCTGTGT
13381 ACCGGCTTGT CTTGGTCCTT TGTCGATGGC AACGACGACA GCTCGACATC CCAATACATA
13441 TATAATTTGA CGATATGCGA GCTGAATGGG ACCGAATGGT TGTCCGGTCA TTTTGATTGG
13501 GCAGTCGAAA CCTTTGTGCT TTACCCAGTT GCCACTCATA TCATTTCACT GGGTTTTCTC
13561 ACAACAAGCC ATTTCTTTGA TGCGCTCGGT CTCGGCGCTG TGTCCGCCAC AGGATTCAAT
55 13621 GCGGAGCGGT ATGTACTTAG CAGCATGTAC GGCCTTTGCG CCTTCGCGGC GTTCGTATGT
13681 TTTGTCATCC GTGCTGCTAA AAATTGCATG GCTTGCCGCT ATGCCCGCAC CCGGTTTACC
```

13741 AACTTCATCG TGGACGACCG GGGGAAGAATC CATCGATGGA AGTCTTCAAT AGTGGTGGAG
13801 AAATTGGGCA AAGCTGAAGT CGGTGGTGAC CTTGTCAACA TTAAGCATGT TGTCCTCGAA
13861 GGGGTAAAG CTCAACCTTT GACGAGGACT TCGGCTGAGC AATGGGAAGC CTAG

5 SEQ ID NO: 25 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 6 ослабленного
PRRSV 94881

10 13902 ATGGGAAGC CTAGACGACT
13921 TTTGCAACGA TCCCACCGCC GCACAAAAAC TCGTGCTGGC CTTTAGCATC ACATATACAC
13981 CCATAATGAT ATACGCCCTT AAGGTGTCAC GCGGCCGACT CCTGGGGCTG TTGCACATCT
14041 TGATATTTCT GAATTGTTCC TTTACTTTTG GGTACATGAC ATATGTGCAT TTTCAATCCA
14101 CCAACCGTGT CGCATTCAC CTGGGGGCTG TAGTCGCCCT TTTGTGGGGT GTTTACAGCC
14161 TCACAGAGTC ATGGAAGTTC ATCACTTCCA GATGCAGATT GTGTTGCC TA GGCCGGCGAT
14221 ACATTCTGGC CCCTGCCCAT CACGTAGAAA GTGCTGCAGG CCTCCATTCA ATCCCAGCGT
15 14281 CTGGTAACCG AGCATACGCT GTGAGAAAGC CCGGACTAAC ATCAGTGAAC GGCACCTAG
14341 TACCTGGGCT TCGGAGCCTC GTGCTGGGCG GCAAACGAGC TGTAAACGA GGAGTGTTA
14401 ACCTCGTCAA GTATGGCCGG TAA

SEQ ID NO: 26 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 7 ослабленного
PRRSV 94881

20 14413 ATGGCCGG TAAGAACCAG AGCCAGAAGA AAAGAAGAAA TGCAGCTCCG
14461 ATGGGGAAAG GCCAGCCAGT CAATCAACTG TGCCAGTTGC TGGGTACAAT GATAAAGTCC
14521 CAGCGCCAGC AATCTAGGGG AGGACAGGCC AAAAAGAAGA AGCCTGAGAA GCCACATTTT
14581 CCCCTAGCTG CTGAAGATGA CATTCGGCAC CATCTCACC AGGCCGAACG TTCCCTCTGC
25 14641 TTGCAATCGA TCCAGACGGC TTTCAATCAA GGCGCAGGAA CTGCGTCGCT TTCATCCAGC
14701 GGGAAGGTCA GTTTCAGGT TGAGTTCATG CTGCCGGTTG CTCATACAGT GCGCCTGATT
14761 CGCGTGA CTACATCCGC CAGTCAGGGT GCAAATTAAT TTGACAGTCA GGTGAATGGC
14821 CGCGATTGAC GTGTGGCCTC TAA

SEQ ID NO: 27 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 1a родительского

30 PRRSV 94881

178 ATG
181 TCTGGGATGT TCTCCCGGTG CATGTGCACC CCGGCTGCCG GGGTATTTTG GAACGCCGGC
241 CAAGTCTATT GCACACGGTG TCTCAGTGCA CGGTCTCTTC TCTCTCCAGA ACTTCAGGAC
301 ACGGACCTCG GTGCAGTTGG CTTGTTTCAC AAGCCTAAAG ACAAGCTCCA TTGGAAAAGTT
35 361 CCCATTGGTA TCCCCAGGT GGAATGTTCT CCATCTGGGT GTTGCTGGCT GTCAACCAT
421 TTCCCTTTAG CGCGCATGAC CTCCGGCAAT CACAACCTCC TTCAACGACT CGTGAAGGTT
481 GCTGACGTAT TGTACCGTGA CGGTTGCTTA ACCCCTAGAC ACCTCCGTGA ACTCCAAGTT
541 TACGAGCGTG GTTGCAATTG GTATCCGATT ACGGGGCTG TGCCCTGGGAT GGCTGTGTAC
601 GCGAACTCCA TGCACGTGTC GCACAACCG TTCCCTGGTG CCACTCATGT GTTAAACAAAT
40 661 TCCCCTTTGC CTCAACGGGC TTGTCCGACG CCGTTCTGTC CGTTTCAAGA GGCCCATTTCT
721 AGCATATACA GGTGGGAAAA ATTTGTAATT TTTATGGATT CCTCCTCCGA CGGTGATCT
781 CGCATGATGT GGACTCCGGA ATCCGATGAC TCCACGGCTT TGGAAGTTCT GCCGCCGAG
841 CTAGAACACC AGGTCAAGGT CCTTGTTCCG AGCTTTCCCG CCCATCACCT TGTCGACCTT
901 GCCGATTGGG AGCTCACTGA GTCCCTGAG AACGGTTTTT CCTTCAGCAC GTCACATCCT
45 961 TGCGGCTACC TTGTTCCGGA CCCGGCTGTA TCCGAAGGCA AGTGTTGGCT TTCTTGCTTT
1021 TTGAGCCAGT CAGCCGAAGT GCTCAGTCGC GAGGCGCATC TGGTACCGC STATGGTTAC
1081 CAAACCAAGT GGGGTGTGCC TGGCAAGTAC ATCCAGCGCA GACTTCAAGT TCACGGTCTC
1141 CGTGCTGTGG TCGACCCCTGA TGGTCCCAT CACGTTGAAG CATTGTCTTG CCCCCAGTCT
1201 TGGATCAGGC ACTTGACCTT GAATGATGAT GTCACCCCGG GATTTCGTTTC CTAATGTCT
50 1261 CTTGCGATTG TGCCGAACAC AGAGCCTACC ACACACCGGA TCTTTTCTTT TGGAGTGAC
1321 AAGTGGTATG GTGCCGCCG CAAACGGGCC CGTGGCAAGC GTGCCGCTTA AAGTGAGAAA
1381 GACTCGGCTT CCACCTCAA GGTGCCCCGA CCGACTTCCA CCAGTGAAGT CGTCACCTAC
1441 TCCCCACCTG CGGACGGGTC TTGTGGTTGG CATGCCCTTG CCGCCATACT GAACCGGATG
1501 ATTAATAATG ACTTCACGTC CCCTCTGCCT CCGTACAACA GGCCGGAGGA CGATTGGGCT
55 1561 TCTGATGGTG ACCTTGCTCA GGCCATTCCA TGTTTGCAAC TACCTGCCCG CATAGCTCGG
1621 AACCGCGCCT GCCCTAACGC CAAATACCTC GTAAACTCA ACGGAGTTCA TTGGAGTGTA
1681 GAGGTGAGGC CTGGAATGGC TCCTCGCTCC CTCTCTCGTG AGTGCCTTGT TTGGCTCTGC
1741 TCTGAAGGCT GTGTCCGCTC GCCTTACCCG GAGGACGGGT TGCCTAAACG TGCACTTGAG

	1801	GCCCTGGCGT	CTGCTTATAG	ACTGCCTTCA	GACTGTGTTT	GTGATGGTAT	TATTGACTTC
	1861	CTTGCCAATC	CACCTCCCCA	GGAGTTCTGG	ACTCTTGACA	AAATGTTGAC	TTCCCCGTCA
	1921	CCGGAGCAGT	CCGGCTTCTC	TAGTCTGTAT	AAATTGTTGT	TAGAGGTCCT	GCCGCAGAAA
5	1981	TGCGGATCCA	CAGAAGGGGA	ATTCACTAT	ACTGTTGAGA	GGATGTTGAA	GGATTGTCCG
	2041	AGCTCCAAAC	AGGCCATGGC	CCTCCTTGCA	AAAATTAAGG	TCCCATCCTC	AAAGGCCCCA
	2101	TCCGTGACTC	TGAACGAGTG	CTTCCCCACG	GATGTTCCAG	TCAACTCTGA	GTTAATATCT
	2161	TGGGAAGAGC	CCAAAGACCC	TGGCGCTGCT	GTTGTCTAT	GTCCATCGGA	TGCAAAAGAA
	2221	TCTAAGGAAA	CAGCCCCCTGA	AGAAGCTCAA	GCGAGAAACC	GTAAGGTCCT	CCACCCGTG
10	2281	GTCCTTACCG	AGGAACTTAG	CGAGCAACAG	GTGCAGGTGG	TTGAGGGTGA	TCAGGATATG
	2341	CCACTGGATT	TGACTTGGCC	AACCTTAACC	GCTACGGCGA	CCCCTGTTAG	AGGGCCGGTA
	2401	CCGGACAATT	TGAGCTCTGG	CATTGGTGCC	CAGCCCGCTA	CCGTTCAAGA	ACTCATTCTG
	2461	GCGAGGCGCT	TACCCCGTCT	TGTTGAGCGC	TGTGGCACGG	AGTCGAACGG	CAGCAGTTCA
	2521	TTTCTGGATT	TGCCTGACGT	GCAGACCTCG	GACCAGCCTT	TAGACCTGTC	CCTGGCCCGG
15	2581	TGGCCTGTAA	GGGCTACCGC	GTCTGACCCC	GGTTGGATCC	ACGGTAGGCG	TGACCTGTG
	2641	TTTGTGAAGC	CTCGAGGTGT	TTTCTCTGAT	GGCGAGTCGG	CCCTTCAGTT	CGGAGAGCTT
	2701	TCCGAAGCCA	GTTCTGTCTG	CGATGACCGG	ACAAAAGAAG	CTCCGGTGGT	TGACGCCCCC
	2761	ATCGATTTGA	CAACTTCGAA	CGAGACGCTC	TCTGGGTCTG	ACCCCTTTGA	ATTTCGCCAA
	2821	TTCAGGCGCC	CGCGTTTCTC	CGCGCAAGCT	TTAATCGACC	GAGGTGGTCC	GCTTGCCGAT
20	2881	GTTCATGCAA	AGATAAGAG	TCGGGTATAT	GAACAATGCC	TTCAAGCTTG	TGAACCTGGT
	2941	AGTCGTGCGA	CCCCAGCCAG	CAAGGAAGTG	CTCGACAAAA	TGTGGGACAG	GGTGGACATG
	3001	AAAACCTGGC	GCTGCACCTC	GCAGTTCCAA	GCTGGTCACA	TTCTTGAGTC	CCTCAAATTC
	3061	CTCCCTGACA	TGATTCAAGA	CACACCGCCT	CCTGTTCCCA	GGAAGAACCG	AGCTGGTGAC
	3121	AGTGCCGGCC	TGAAGCAACT	GGTGGCGCAG	TGGGATAGGA	AATTGAGTGT	GACACCCCCC
25	3181	ACAAAACCGG	TTGGACCGGT	GCTTGACCAG	ACCGTCCCTC	TGCTATGGA	CATCCAGCAA
	3241	GAAGATGCCA	TCTCCGCTGA	CAAGCCACCC	CATTGCAAAA	ACCCTTCTAG	TCAAGTAGAT
	3301	GTGGGTGGAG	GTTGGAAAAG	TTTTATGCTC	TCCGGCACCC	GTTTCGCGGG	GTCGGTTAGT
	3361	CAGCGCCTTA	CGACATGGGT	TTTTGAGGTT	CTCTCCCATC	TCCCAGCTTT	TATGCTCACA
	3421	CTTTTCTCGC	CACGGGGCTC	TATGGCTCCA	GGTGATTGGC	TGTTTGCAGG	TGCTGTTCTA
30	3481	CTTGCTCTCC	TGCTCTGCCG	TTCTTACCCA	ATACTCGGAT	GCCTTCCCTT	ATTGGGTGTC
	3541	TTTTTCTGGT	CTGTGCGGTG	TGTTTCGTTT	GGTGTTTTTG	GTTCTTGGAT	GGCTTTTGCT
	3601	GTATTTTAT	TCTCGACTCC	ACCCGACCCA	GTCGGTTCTT	CTGTGACCA	CGATTCGCGC
	3661	GAGTGTATG	CTGAGCTTTT	GGCTCTTGAG	CAGCGCCAAC	TTTGGGAACC	TGTGCGCAGC
	3721	CTTGTTGGTC	GGCCATCGGG	CCTCTTATGC	GTCATTCTTG	GCAAGTTACT	CGGTGGGTCA
35	3781	CGTTGTCTCT	GGTTTGTTCT	CCTACGTATA	TGCATGCTCG	CAGATTTGGC	AATTTCTCTT
	3841	ATTTATGTGG	TGTCCCAAGG	GCGTTGTCC	AAGTGTGTTG	GAAAGTGTAT	AAGGACGGCT
	3901	CCTGCAGAAG	TGACCCTTAA	TGTGTTTCCT	TTTTCGCGCG	CCACCCGCTC	ATCTCTTGTC
	3961	TCCTTGTGTG	ATCGGTTCCA	AGCGCCAAAA	GGAGTTGACC	CCGTGCATTC	GCGCAGAGGC
	4021	TGGCGCGGGT	GCTGGTGTGG	TGAGAGCCCT	ATTCATCAAT	CACACCAAAA	ACCGATAGCT
40	4081	TATGCCAACT	TGGATGAAAA	GAAGATATCC	GCCCAGACGG	TGATTGCTGT	CCCGTATGAT
	4141	CCCAGTCAGG	CCATTAAATG	CCTGAAAGTT	TTGCAGGCAG	GAGGGGCTAT	TGTGGACCAG
	4201	CCTACGCCCC	AGGTCGTCCG	TGTGTCTGAG	ATTCCCTTCT	CGGCCCCATT	TTTTCCGAAG
	4261	GTCCCAGTCA	ACCCAGATTG	CAGGGTTGTG	GTAGATTTCG	ACACTTTTGT	GGCTGCGGTC
	4321	CGTGCCTGTT	ATTCGACAGC	ACAAGTGTGC	CTTGGTCGGG	GCAACTTTGC	CAAGCTAAAT
45	4381	CAGACCCCCC	TCAGGAACTC	TGTCCCCACC	AAAACAACCT	GTGGGGCCTC	ATACACCCCT
	4441	GCCGTGGCCC	AGGTATCTGT	GTGGACTCTT	GTTCAATTTA	TCCTCGGCCT	TTGGTTAAAC
	4501	TCACCTCAAG	TGTGTGGTCG	AGGGACCTCT	GACCCGTGGT	GTTTCAACCC	TTTTTCGTAT
	4561	CCTACTTATG	GCCCCGGAGT	TGTGTGTTCC	TCTCGACTCT	GCGTGTCTGC	CGACGGAGTT
	4621	ACCCTGCCAT	TGTTCTCAGC	CGTTGCCCAT	CTTTCCGGTA	GAGAGGTGGG	GATTTTTATT
50	4681	TTGGTGCTTG	CTCCTTGGG	CGTTTATGCC	CACCGCTTGG	CTCTTAAGGC	AGACATGTCA
	4741	ATGGTCTTTT	TGGCGTTTTG	TGCTTACGCC	TGGCCCATGA	GCTCCTGGTT	AATTTGCTTC
	4801	TTTCCTATGC	TCTTGAGGTG	GGTAACCCTT	CATCCTCTCA	CTATGCTTTG	GGTGCACCTA
	4861	TTTTTGGTGT	TTTGCCTACC	AGCTGCCGGC	GTTCTCTCGC	TGGGAATAAC	CGGTCTTCTT
	4921	TGGGCAGTTG	GCCGTTTCAC	CCAGGTTGCC	GGAATTATCA	CACCTTATGA	CATCCACCAG
55	4981	TATACCTCCG	GACCACGTGG	TGCAGCTGCT	TAGCAACCGG	CTCCAGAAGG	TACTTACATG
	5041	GCGGCCGTTT	GGAGAGCCGC	TTTGACTGGA	CGGACTTTGA	TCTTCACACC	ATCTGCAGTC
	5101	GGATCCCTTC	TTGAAGGTGC	TTTCAGAACT	CAAAAGCCCT	GCCTTAACAC	CGTGAATGTC
	5161	GTAGGCTCTT	CCCTTGGTTC	TGGAGGAGTT	TTCAACCATG	ATGGCAGAAG	AGTCATCGTC
	5221	ACTGCCACCC	ATGTGTTGAA	TGGTAACACA	GCCAGGGTCA	CTGGTGATTC	CTACAACCGC
60	5281	ATGCACACGT	TCAATACTAA	TGGTGATTAT	GCCTGGTCCC	ATGCTGATGA	CTGGCAAGGC
	5341	GTTGCCCCTA	TGGTTAAGAT	CGCTAAGGGG	GATCGCGGTC	GTGCCTACTG	GCAAACGTCA
	5401	ACCGGAGTCG	AACCTGGCAT	CATGGGGGAA	TGATTGCGCT	TCTGTTTCAC	TAAGCTGTGC
	5461	GACTCAGGGT	CACCTGTCAT	TTCAGAAGCT	GGTGACCTTA	TTGGAGTCCA	TACCGGTTCA
	5521	AACAAACTCG	GTTCTGGTCT	TGTGACAACC	CCTGAAGGGG	AGACCTGCTC	CATCAAGGAA
65	5581	ACTAGGCTCT	CTGACCTTTC	TAGACATTTT	GCAGGTCCAA	GCGTCCCTCT	TGGGGACATT
	5641	AAGTTTGAGC	CAGCCATCAT	CCAGTGTGTC	ACAACCTATC	CGAGTGACTT	GGCATCGCTC
	5701	CTTGCTTAGCT	TCCCCGTGAT	GGAAAGTGGG	CTCTCAACTG	TCCAGCTTTT	GTGCGTCTTT
	5761	TTCTTCTCT	GGCGCATGAT	GGGCCATGCC	TGGACACCCA	TTGTTGCCGT	AGGCTTCTTT
	5821	TTGCTGAATG	AAATTTCTCCC	AGCAGTCTTG	GTCCGAGCTG	TGTTCTCTTT	TGCACTCTTT
70	5881	GTAATTGTCAT	GGGCCACCCC	CTGGTCGGCA	CAAGTGTTGA	TGATTAGACT	CCTCACGGCG
	5941	GCTCTCAACC	GCAACAGGTT	GTCCCTGGCG	TTCTACGCAC	TGGAGGTGT	CGTTGGCCTG

5	6001	GCCACAGAAA	TCGGGACTTT	TGCTGGTGGA	TGGCCTGAAC	TGTCCCAAGC	CCTCTCGACA
	6061	TACTGCTTCC	TGCCCAGGTT	CCTTGCTGTG	ACTAGTTATG	TCCCCACCAT	CATCATCGGT
	6121	GGGCTCCATG	CCCTCGGCGT	AATTTTGTGG	TTATTCAAAT	ACCGATGCCT	CCACAACATG
	6181	CTGGTTGGTG	ATGGGAGTTT	CTCAAGCGCT	TTCTTCCTAC	GGTATTTTGC	TGAGGGTAAT
	6241	CTTAGGAAAG	GCGTGTGCGA	GTCCTGTGGC	ATGAATAACG	AATCCCTGAC	AGCTGCCTTG
10	6301	GCTTGCAAGT	TGTCGCAAGC	TGACCTTGAT	TTTTTGTCCA	GTTTAACGAA	CTTCAAGTGC
	6361	TTTGTGTCCG	CTTCAAACAT	GAAAAATGCA	GCTGGCCAAT	ACATCGAGGC	GGCGTATGCT
	6421	AGAGCTCTGC	GTCAGGAGCT	GGCCTCCTTG	GTTTCAGGTTG	ACAAGATGAA	AGGAGTATTG
	6481	GCCAAGCTCG	AGGCTTTTCG	TGAGACGGCC	ACTCCGTCAC	TTGACACAGG	TGACGTGATT
	6541	GTTCTGCTTG	GGCAACACCC	CCATGGATCC	ATCCTCGACA	TTAATGTGGG	GGGTGAAAGG
15	6601	AAAACCTGTG	CTGTGCAAGA	AACACGATGC	CTGGGTGGTT	CCAAATTCAG	TGTCTGCACT
	6661	GTCGTGTCCA	ACACGCCCGT	GGATACCTTG	ACCGGCATCC	CACCTCAGAC	GCCAACCCCA
	6721	CTTTTTGAAA	ATGGCCCCGG	CCATCGCAGC	GAGGACGACG	ACCTTAAAGT	TGAGAGAATG
	6781	AAAAAACACT	GTGTATCCCT	CGGCTTCCAC	AAAATCAATG	GTAAAGTTTA	GTGCAAAATT
	6841	TGGGACAAGT	CTAACGGCGA	CACCTTTTAC	ACGGATGATT	CCCGATACAC	TCAAGACCAT
20	6901	GCTTTTCAGG	ACAGGTCAAC	CGACTATAGA	GACAGGGATT	ATGAAGGTGT	ACAGACCGCC
	6961	CCCCAACAGG	GATTTCGATC	AAAGTCCGAA	GCCCCGTGTG	GCACTGTTGT	AATCGGTGGC
	7021	ATTACGTATA	ACAGGCATCT	GGTCAAAGGT	AAGGAGGTCC	TAGTTCCTCA	ACCTGACAAC
	7081	TGCCTTAAGC	CTGCCAGAGT	GTCCCTTAGA	CAAGCTCTTG	CTGGGATGGG	CCAAAGTTGT
	7141	GACCTTGACG	CTACCGAAGT	GGGAAAACTA	AAGCGCATCA	TTAGTCAACT	CCAAGTCTGT
	7201	ACCACTGAAC	AGGCTTTTAA	CTGCTAGCCG	CCAGCGGCTT	GACCCGCTGT	GGCCGCGGCG

SEQ ID NO: 28 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 1b родительского

PRRSV 94881

25	7209	AC	AGGCTTTTAA	CTGCTAGCCG	CCAGCGGCTT	GACCCGCTGT	GGCCGCGGCG
	7261	GCCTAGTTGT	AACTGAAACG	GCGGTAAAAA	TCGTAAAATA	CCACAGCAGA	ACTTTCACCT
	7321	TAGGCTCTTT	AGACCTAAAA	GTCACCTCCG	AGGTGGAGGT	GAAGAAATCA	ACTGAGCAGG
	7381	GGCACGCTGT	CGTGGCGAAC	TTATGTTCCG	GTGTCGTCTT	GATGAGGCCT	CACCCACCGT
	7441	CCCTTGTGTA	CGTTCTCCTC	AAACCCGGAC	TTGACACAAC	ACCCGGCATT	CAACCAGGGC
30	7501	ATGGGGCCGG	GAATATGGGC	GTGAACGGTT	CTATTTGGGA	TTTTGAAAGT	GCACCACAAA
	7561	AGGTAGAACT	AGAGTTGTCC	AAGCAAATAA	TCCAAGCATG	TGAAGTCAGG	CGCGGGGACG
	7621	CCCCTAACCT	CCAACCTCCC	TACAAGCTTT	ATCCTGTCAG	GGGGGACCCC	GAGCGGCGTA
	7681	AAGGTCGCCT	TGTCAACACT	AGGTTTGGAG	ATTTACCTTA	CAAAACTCCC	CAAGACACCA
	7741	AGTCCGCAAT	TCATGCGGCT	TGTTGCCTGC	ATCCCAATGG	GGTCCTCGTG	TCTGATGGTA
35	7801	AATCCAGCCT	GGGTACCATT	CTTCAACATG	GTTTCGAGCT	TTATGTCCCC	ACTGTACCTT
	7861	ATAGTGTGAT	GGAATACCTT	GATTCACGCC	CTGACACCCC	TTTTATGTGT	ACTGAAACATG
	7921	GCACTTCCAA	GGCTGCTGCA	GAGGACCTCC	AAAAATATGA	CCTATCCACT	CAAGGGTTTG
	7981	TCTTGCTGCT	GGTCTTACGC	CTAGTGCAGC	GGTTCATCTT	TAGCCATGTT	GGTAAGGCGC
	8041	CACCACTGTT	CCTTCCATCA	ACCTACCCTG	CCAAGAACTC	CATGGCAGGG	GTCAATGGCC
40	8101	AGAGGTTCCC	AACAAAGGAT	GTCCAGAGCA	TACCTGAAAT	TGATGAAATG	TGCGCCCCGTG
	8161	CCGTCAAGGA	AAATTGGCAG	ACTGTGACAC	CTTGACCCCT	CAAAAAACAG	TACTGTTCCTA
	8221	AACCTAAAAC	TAGAACCATC	CTAGGTACCA	ACAAGTTTCT	AGCCTTGGCT	CACAGGTCAG
	8281	CACTCAGTGG	TGTCACCCAG	GCGTTTCATG	AGAAGGCCTG	GAAGTCCCCA	ATTGCCTTGG
	8341	GGAAAAACAA	GTTTAAGGAA	TTGCATTGCA	CTGTCGCCGG	CAGATGCCTT	GAGGCTGACC
45	8401	TGGCTTCCTG	CGATCGCAGC	ACCCCGGCCA	TTGTGAGGTG	GTTTGTGTGC	AACCTCCTGT
	8461	ATGAACCTGC	AGGATGTGAA	GAGTACTTGC	CTAGCTACGT	GCTCAACTGT	TGCCATGACC
	8521	TTGTGGCAAC	GCAGGATGGC	GCTTTTACAA	AACGCGGTGG	CCTGTGCTCC	GGGGACCCCG
	8581	TCACCAAGTG	GTCCAACACC	GTCTACTCAC	TGATAATTTA	CGCCCAGCAC	ATGGTGCTTT
	8641	CGGCCTTGAA	GATGGGTGAT	GAAATTGGTC	TCAAGTTCCT	TGAGGAACAG	CTCAAATTTG
50	8701	AGGACCTTCT	TGAAATCCAG	CCCATGTTAG	TGTATTCTGA	TGACCTCGTC	TTGTATGCGG
	8761	AAAGACCCAC	TTTTCCCAAC	TACCATTGGT	GGGTCGAGCA	TCTTGACCTG	ATGTTGGGCT
	8821	TTAAAACGGA	CCCAAAGAAA	ACTGTCATAA	CTGATAAACC	CAGTTTTCTC	GGCTGCAGAA
	8881	TTGAAGCAGG	ACGGCAGTTA	GTCCCCAATC	GCGACCGTAT	TCTGGCTGCT	CTTGATGATC
	8941	ATATGAAGGC	GCAGAACGCC	TCAGAGTATT	ATGCGTCCGC	TGCCGCAATT	CTGATGCATT
55	9001	CGTGTGCTTG	CATTGACCAT	GACCCCGAGT	GGTATGAGGA	CCTTATCTGC	GGCATCGCCC
	9061	GGTGTGCTCG	CCAGGACGGT	TACCGTTTTT	CAGGCCCGGC	ATTTTTTCATG	TCCATGTGGG
	9121	AGAAGCTGAA	AAGTCATAAC	GAAGGGAAGA	AATGCCGTCA	CTGCGGCATC	TGCGACGCCA
	9181	AAGCCGACTA	TGCGTCCGCG	TGTGGACTTG	ATTTGTGTTT	GTTCCATTCA	CACTTTCATC
	9241	AACACTGCCC	AGTCACTCTG	AGCTGTGGCC	ACCATGCCGG	TTCAAAGGAA	TGTTCCGAGT
60	9301	GTCAGTCACC	TGTCGGGGCT	GGCAAATCCC	CCCTTGACGC	TGTGCTGAAA	CAAAATCCCGT
	9361	ACAAACCTCC	TCGTACCATT	ATCATGAAGG	TGGACAACAA	AACAACGACC	CTTGACCCGG
	9421	GAAGATATCA	GTCCCCTCGA	GGTCTTGTTG	CAGTCAAAAG	AGGTATTGCA	GGAATGAGG
	9481	TTGATCTTTC	TGATGGAGAC	TACCAAGTGG	TGCCTCTTTT	GCCGACTTGC	AAAGACATAA
	9541	ACATGGTGAA	GGTGGCTTGC	AACGTACTAC	TCAGCAAGTT	TATAGTAGGG	CCGCCAGGTT
65	9601	CCGGAAAAAC	CACCTGGCTA	CTGAACCAAG	TCCAGGACGA	TGATGTCATT	TACACACCTA

5	9661	CTCATCAGAC	AATGTTTGAC	ATAGTCAGTG	CTCTTAAAGT	TTGCAGGTAT	TCCATCCCAG
	9721	GAGCCTCAGG	ACTCCCTTTT	CCACCACCTG	CCAGGTCCGG	GCCGTGGGT	AGGCTCATCG
	9781	CCAGCGGACA	TGTCCCTGGC	CGAGTGTCAT	ATCTCGATGA	GGCAGGATAT	TGCAATCATC
	9841	TAGACATTCT	AAGGCTGCTT	TCCAAAACAC	CCCTTGTGTG	TTTGGGTGAC	CTTCAGCAAC
	9901	TTCACCCGGT	CGGCTTTGAT	TCCTATTGTT	ATGTGTTTGA	TCAGATGCCT	CAGAAACAGC
	9961	TGACCACCAT	TTATAGATTT	GGCCCTAACA	TCTGTGCAGC	CATCCAGCCT	TGTTACAGGG
	10021	AGAACTTGA	ATCCAAGGCC	AGGAACACCA	GAGTGGTTTT	CACCACCCGG	CCTGTGGCCT
	10081	TTGGTCAGGT	CCTGACACCG	TACCACAAAG	ATCGTACCGG	CTCTGCAATA	ACTATAGATT
	10141	CATCCCAGGG	GGCGACCTTC	GACATTGTGA	CATTGCATCT	ACCATCGCCA	AAGTCCCTAA
10	10201	ACAAATCCCG	AGCACTTGTA	GCCATCACTC	GGGCAAGACA	TGGGTGTGTC	ATTTATGACC
	10261	CTCATGACCA	ACTCCAGGAG	TTTTTCAACT	TAACCCCGGA	GCGCACTGAT	TGTAACCTTG
	10321	CGTTCAGCCG	TGGGGATGAG	CTGGTTGTTT	TGAATGTGGA	TAATGCGGTC	ACAACTGTAG
	10381	CGAAGGCCCT	AGAGACAGGT	TCACCCCGAT	TTTCAGTATC	GGACCCGAGG	TGCAAGTCTC
	10441	TCTTAGCCCG	TTGTTTCGGC	AGTCTAGAAG	GGAGCTGCAT	GCCACTACCA	CAAGTAGCAC
15	10501	ATAACCTGGG	GTTTTACTTT	TCCCCGGACA	GCCCAGCTTT	TGCACCCCTG	CCAAAAGAGC
	10561	TGGCGCCACA	TTGGCCAGTG	GTCACCCACC	AGAATAATCG	AGCGTGGCCT	GATCGACTTG
	10621	TCGCTAGTAT	GCGCCCAATT	GATGCCCCTG	ACAGCAAGCC	AATGGTCCGG	GCAGGGTATG
	10681	TGGTCGGGGC	ATCCATTTTT	CTTGGCACTC	CTGGTGTGGT	GTCATACTAT	CTCACATTAT
	10741	ACATCGGGGG	CGAGCCTCAG	GCCCTGCCAG	AAACACTCGT	TTCAACAGGA	CGTATAGCCA
20	10801	CAGATTGTGC	GGAATATCTC	GACCGCGCTG	AGGAAGAGGC	AGCGAGAGAA	CTTCCCCACG
	10861	CATTTATTGG	CGATGTCAAA	GGCACTACGG	TCGGGGGGTG	TCACCACATT	ACATCGAAAT
	10921	ACCTACCTAG	GTCCCTGCCT	AAAGACTCTG	TTGCTGTGGT	TGGGGTGAGT	TCGCCCCGTA
	10981	GGGCTGCTAA	AGCCGTGTGC	ACTCTCACC	ATGTGTACCT	CCCCGAATC	CGACCATATT
	11041	TGCAACCGGA	GACGGCATCA	AAATGCTGGA	AACTTAAACT	GGATTTTCAGG	GATGTTTCGAC
25	11101	TGATGGTCTG	GAAAGGCGCC	ACAGCCTATT	TCCAGTTGGA	AGGGCTGACA	TGGTCAGCGC
	11161	TGCCCCGATTA	TGCTAGGTTT	ATTCAGCTAC	CCAAGGATGC	CGTTGTGTAC	ATCGATCCGT
	11221	GTATAGGGCC	GGCAACAGCC	AATCGCAAGG	TTGTGCGAAC	CACAGACTGG	CGGGCCGACC
	11281	TGGCAGTGAC	ACCGTATGAT	TACGGTGCTC	AGGTCAATTTT	GACAACAGCC	TGGTTCGAGG
	11341	ACCTTGGGCC	GCAGTGGAAG	ATTTTGGGGT	TGCAGCCTTT	CAGACGAACA	TTTGGCTTTG
30	11401	AGAACACTGA	AGATTGGGCA	ATTCTCGCAC	GCCGTATGAA	TGACGGCAAA	GATTACACTG
	11461	ACTATAATTG	GCATTGTGTA	CGAGAACGCC	CACACGCAAT	TTACGGGCGC	GCCCGTGACC
	11521	ATACGTATCA	TTTTGCCCTT	GGCATAGAAG	TGCAAGTAGA	GCTGGGCAGA	CCCCGGCTGC
	11581	CTCCTGAGCA	AGTGCCGTGA				

35 SEQ ID NO: 29 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 2 родительского PRRSV 94881

40	11611	ATGCAATGGG	TTCACTGTGG	AGTAAAATCA			
	11641	GTCAGTTGTT	CGTGGATGCC	TTCAGTGAGT	TCCTTGTTAG	TGTGGTTGAC	ATTGTCATCT
	11701	TTCTCGCCAT	ATTGTTTGGG	TTCAGTGTTG	CAGGCTGGTT	ATTGGTCTTC	CTTCTCAGAG
	11761	TGGTTTGCTC	CGCGTTTCTC	CGTTCGCGCT	CTGCCATTCA	CTCTCCCGAA	STATCGAAGG
	11821	TCCTATGAGG	GCTTGTCTAC	CAACTGCAGA	CCGGATGTCC	CACAATTGCG	AGTTAAGCAC
	11881	CCGTTGGGTA	TACTTTGGCA	TATGCGAGTC	TCCCACCTAA	TTGACGAAAT	GGTCTCTCGC
	11941	CGCATTTACC	GGACCATGGA	ACATTCGGGT	CAAGCGGCCT	GGAAGCAGGT	TGTTAGTGAA
45	12001	GCCACTCTCA	CAAACTGTCT	AAGGCTTGAC	GTAAGTCACTC	ATTTCCAACA	CCTGGCCGCA
	12061	GTGGAGGCTG	ATTCTTGCCG	CTTCCTTAGC	TCACGACTCG	CGATGCTGAA	AAACCTTGCC
	12121	GTTGGCAATG	TGAGCCTGGA	GTACAACACT	ACTTTGGACC	GCGTTGAGCT	CATCTTTCCC
	12181	ACACCAGGTA	CGAGGCCCAA	GTTGACCGAT	TTTAGGCAAT	GGCTTATCAG	CGTGCACGCT
	12241	TCCATCTTCT	CCTCTGTGGC	TTCGTCTGTT	ACCTTGTTCA	CAGTGCTTTG	GCTTCGAATT
	12301	CCAGCTCTAC	GCTATGTTTT	TGGTTTCCAT	TGGCCACGG	CAACACATCA	TTCGAACTAA

50

SEQ ID NO: 30 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 3 родительского PRRSV 94881

55	12219	AT	GGCTTATCAG	CGTGACGCT			
	12241	TCCATCTTCT	CCTCTGTGGC	TTCGTCTGTT	ACCTTGTTCA	CAGTGCTTTG	GCTTCGAATT
	12301	CCAGCTCTAC	GCTATGTTTT	TGGTTTCCAT	TGGCCACGG	CAACACATCA	TTCGAACTAA
	12361	CTATCAATTA	CACTATATGT	AAGCCATAGC	CTACCAGTCA	AGCTGCCCAA	CAAAGACTCG
	12421	AGCCTGGCCC	TAACGTGTGG	TGCAAAATG	GGCACGACAG	GTGTGAGGAA	CGTGACCATG
	12481	ATGAGTTGTC	AATGTCCATT	CCGTCCGGGT	ACGACAACCT	CAAACTTGAG	GGTTATTATG
	12541	CTTGGCTGGC	TTTTTTGTCC	TTTTCTTACG	CGGCCCAATT	CCATCCGGAG	CTGTTCGGAA
60	12601	TAGGAAACGT	GTCGCGCGTC	TTTGTGGATA	AGCGACACCA	GTTCAATTTG	GCCGAGCATG
	12661	ATGGACAAAA	TTCAACCATA	TCTGCCAGAC	ACAACATCTC	CGCGTCGTAT	GCGGTGTATT

5 12721 ACCATCATCA AATAGACGGG GGCAATTGGT TTCATTGGA ATGGCTGCGA CCATTCTTTT
12781 CCTCCTGGCT GGTGCTCAAC ATCTCATGGT TTCTGAGGCG TTCGCCTGCA AGCCCTGCCT
12841 CTCGACGCAT STATCAGATA TTAAGACCAA CACGACCGCG GCTGCCGGTT TCATGGTCCT
12901 TCAGAACATC AATTGTTTCC AATCTCACAG GGCTCAACA GCGCAAGGTA CCACTCCCCT
12961 CAGGAGGTCG TCCCAATGTC GTGAAGCCGT CGGCATTCCC CAGTACATCA CGATAA

SEQ ID NO: 31 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 4 родительского
PRRSV 94881

10 12761 ATGGCTGCGA CCATTCTTTT
12781 CCTCCTGGCT GGTGCTCAAC ATCTCATGGT TTCTGAGGCG TTCGCCTGCA AGCCCTGCCT
12841 CTCGACGCAT STATCAGATA TTAAGACCAA CACGACCGCG GCTGCCGGTT TCATGGTCCT
12901 TCAGAACATC AATTGTTTCC AATCTCACAG GGCTCAACA GCGCAAGGTA CCACTCCCCT
12961 CAGGAGGTCG TCCCAATGTC GTGAAGCCGT CGGCATTCCC CAGTACATCA CGATAACGGC
15 13021 TAATGTGACC GATGAATCGT ATTTGTACAA CGCGGACTTG CTGATGCTTT CCGCGTGCCT
13081 TTTCTACGCC TCGGAAATGA GCGAGAAAGG CTTCAAAGTC ATCTTTGGGA ATATTTCTGG
13141 CGTTGTTTCC GCTTGTGTTA ATTTACAGA TTATGTGGCC CATGTGACCC AACACACTCA
13201 GCAGCACCAT TTGGTAATTG ATCACAATTCG GTTACTACAC TTCTTGACAC CGTCTACGAT
13261 GAGGTGGGCT ACAACCATTG CTTGTTTGTT TGCCATTCTT TTGGCGGTAT GA

20 SEQ ID NO: 32 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 5 родительского
PRRSV 94881

25 13309 AT GAAATGTTCT
13321 TGCAAGTTGG GGCATTTCTT GACTCCTCAC TCTTGCTTCT GGTGGCTTTT TTTGCTGTGT
13381 ACCGGCTTGT CTTGGTCCTT TGTCGATGGC AACGACAACA GCTCGACATC CCAATACATA
13441 TATAATTTGA CGATATGCGA GCTGAATGGG ACCGAATGGT TGTCCGGTCA TTTTGATTGG
13501 GCAGTCGAAA CCTTTGTGCT TTACCCAGTT GCCACTCATA TCATTTCACT GGGTTTCTC
13561 ACAACAAGCC ATTTCTTTGA TGCCTCGGT CTCGGCGCTG TGTCCGCCAC AGGATTCATT
13621 GGCGAGCGGT ATGTACTTAG CAGCATGTAC GGCGTTTGC CTTTCGCGGC CTTCTGATGT
30 13681 TTTGTCATCC GTGCTGCTAA AAATTGCATG GCTTGCCGCT ATGCCCCGAC CCGGTTTACC
13741 AACTTCATCG TGGACGACCG GGGAGAATC CATCGATGGA AGTCTTCAAT AGTGGTGGAG
13801 AAATTGGGCA AAGCTGAAGT CGGTGGTGAC CTTGTCAACA TTAAGCATGT TGTCTCGAA
13861 GGGGTAAAG CTCAACCCTT GACGAGGACT TCGGCTGAGC AATGGGAAGC CTAG

SEQ ID NO: 33 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 6 родительского

35 PRRSV 94881

40 13902 ATGGGAAGC CTAGACGACT
13921 TTTGCAACGA TCCCACCGCC GCACAAAAAC TCGTGCTGGC CTTTAGCATC ACATATACAC
13981 CCATAATGAT ATACGCCCTT AAGGTGTCAC GCGGCCGACT CTTGGGGCTG TTGCACATCT
14041 TGATATTTCT GAATTGTTCC TTTACTTTTG GGTACATGAC ATATGTGCAT TTTCATCCA
14101 CCAACCGTGT CGCACTCACT CTGGGGGCTG TAGTCGCCCT TTTGTGGGGT GTTACAGCC
14161 TCACAGAGTC ATGGAAGTTC ATCACTTCCA GATGCAGATT GTGTTGCCTA GGCCGGCGAT
14221 ACATTCTGGC CCCTGCCCAT CACGTAGAAA GTGCTGCAGG CCTCCATTCA ATCCCAGCGT
14281 CTGGTAACCG AGCATAACGT GTGAGAAAGC CCGGACTAAC ATCAGTGAAC GGCACCTAG
14341 TACCTGGGCT TCGGAGCCTC CTGCTGGGCG GCAAACGAGC TGTAAACGA GGAGTGTTA
45 14401 ACCTCGTCAA GTATGGCCGG TAA

SEQ ID NO: 34 Нуклеотидная последовательность, кодирующая OPC 7 родительского
PRRSV 94881

50 14413 ATGGCCCG TAAGAACCAG AGCCAGAAGA AAAGAAGAAA TGCAGCTCCG
14461 ATGGGGAAAG GCCAGCCAGT CAATCAACTG TGCCAGTTGC TGGGTACAAT GATAAAGTCC
14521 CAGCGCCAGC AATCTAGGGG AGGACAGGCC AAAAGAAGA AGCCTGAGAA GCCACATTTT
14581 CCCCTAGCTG CTGAAGATGA CATCTCGGAC CATCTACCC AGGCCGAACG TTCCCTCTAG
14641 TTGCAATCGA TCCAGACGGC TTTCAATCAA GGCGCAGGAA CTGCGTCGCT TTCATCCAGC

14701 GGGAAGGTCA GTTTCAGGT TGAGTTCATG CTGCCGGTTG CTCATACAGT GCGCCTGATT
14761 CGCGTGA CTT CTACATCCGC CAGTCAGGGT GCAAATTAA

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

	<110>	Бёрингер Ингельхайм Ветмедика ГмбХ	
5	<120>	Новый европейский штамм PRRSV	
	<130>	10-0137	
	<140>	US 13/396,298	
10	<141>	2012-02-14	
	<160>	34	
	<170>	PatentIn, версия 3.5	
15	<210>	1	
	<211>	14843	
	<212>	ДНК	
	<213>	Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
20	<400>	1	
	tttgtgtacc ttggaggcgt gggtacagcc ctgccccacc ctttggtccc tgttctagcc		60
	cgacaagtac ccttctctct cggggcgagc gcgcgcctg ctgctccctt gcggcgggaa		120
25	ggacctcccg agtatctccg gagagcacct gctttacggg atctccgcc tttaaccatg		180
	tctgggatgt tctcccggtg catgtgcacc cggctgccc gggtatcttg gaacgcgggc		240
30	caagtctatt gcacacggtg tctcagtga cggctctctt tctctccaga acttcaggac		300
	acggacctcg gtgcagttgg cttgtttcac aagcctaaag acaagctcca ttggaaagtt		360
	cccattggta tccccaggt ggaatgttct ccatctgggt gttgctggct gtcaaccatt		420
35	tttccttttag cgcgcattgac ctccggcaat cacaacttcc ttcaacgact cgtgaagggt		480
	gctgatgtat tgtaccgtga cggttgctta acccctagac acctccgtga actccaagtt		540
40	tacgagcgtg gttgcaattg gtatccgatt acggggcctg tgctgggat ggctgtgtac		600
	gcgaactcca tgcacgtgtc cgaccaaccg ttccctgggt ccactcatgt gttaacaaat		660
	tcccccttgc ctcaacgggc ttgtcggcag ccgttctgtc cgttcgaaga ggcccattct		720
45	agcatataca ggtgggaaaa atttgtaatt tttatggatt cctcctccga cggtcgatct		780
	cgcattgatgt ggactccgga atccgatgac tccacggctt tggaagttct gccgcccag		840
50	ctagaacacc aggtcaaggc ccttggtcgg agctttcccg cccatcacct tgctgacctt		900
	gccgattggg agctcactga gtcccctgat aacggttttt ccttcagcac gtcacatcct		960

	tgcggctacc ttgttcggga cccggtgta tccgaaggca agtgttggt ttctgtcttt	1020
5	ttgagccagt cagccgaagt gctcagtcgc gaggcgcac tggctaccgc ctatggttac	1080
	caaaccaagt ggggtgtgcc tggcaagtac atccagcgca gacttcaagt tcacggtctc	1140
	cgtgctgtgg tcgaccctga tggccccatt cacgttgaag cattgtcttg cccccagtct	1200
10	tggatcaggc acttgaccct gaatgatgat gtcaccccg gattcggttcg cctaattgtct	1260
	cttcgcattg tgccgaacac agagccctacc acacaccgga tctttcgttt tggagtgcac	1320
15	aagtggatat gtgccgccgg caaacggggc cgtggcaagc gtgccgcaa aagtgagaaa	1380
	gactcggctt ccaccctcaa ggttgccccg ccgacttcca ccagtggaat cgtcacctac	1440
	tccccacctg cggacgggtc ttgtggttgg catgcccttg ccgccatact gaaccggatg	1500
20	attaataatg acttcacgtc ccctctgcct cgggtacaaca ggccggagga cgattgggct	1560
	tctgatggtg accttgctca ggccattcaa tgtttgcaac tacctgccgc catagctcgg	1620
25	aaccgcgcct gccctaacgc caaatacctc ataaaaactca acggagttca ttgggaggtta	1680
	gaggtgaggc ctggaatggc tcctcgtctc ctctctcgtg agtgcgttgt tggcgtctgc	1740
	tctgaaggct gtgtcgcgtc gccttaccgc gaggacgggt tgcctaaacg tgcacttgag	1800
30	gccctggcgt ctgcttatag actgccttca gactgtgttt gtgatggtat tattgacttc	1860
	cttgccaatc cacctcccca ggagttctgg actcttgaca aaatgttgac ttccccgtca	1920
35	ccggagcagt ccggcttctc tagtctgtat aaattgttgt tagagatctt gccgcagaaa	1980
	tgcggatcca cagaagggga attcatctat actgttgaga ggatgttgaa ggattgtccg	2040
	agctccaaac aggccatggc cctccttgca aaaattaagg tcccatcctc aaaggcccca	2100
40	tccgtgactc tgaacgagtg cttccccacg gatgttccag tcaactctga gttaatatct	2160
	tgggaagagc ccaaagacct tggcgtgct gttgtcctat gtccatcga tgcaaaagaa	2220
45	tctaaggaaa cagcccctga agaagctcaa gcgagaaacc gtaaggtcct tcaccctgtg	2280
	gtccttaccg aggaacttag cgagcaacag gtgcaggtgg ttgaggtga tcaggatatg	2340
	ccactggatt tgaacttgcc aaccttaacc gctacggcga ccctgttag agggccggta	2400
50	ccggacaatt tgagctctgg cattggtgcc cagcccgtca ccgttcaaga actcattctg	2460
	gcgaggcctg cccccgtct tgttgagcgc tgtggcacgg agtcgaacgg cagcagttca	2520

tttctggatt tgcctgacgt gcagacctcg gaccagcett tagacctgtc cctggccgcg 2580

5 tggcctgtaa gggctaccgc gtctgacccc ggttggatcc acggtaggcg tgagcctgtc 2640

tttgtgaagc ctcgaggtgt tttctctgat ggcgagtcgg cccttcagtt cggagagctt 2700

tccgaagcca gttctgtcgt cgatgaccgg acaaaagaag ctccggtggt tgacgcccc 2760

10 atcgatttga caacttcgaa cgagacgctc tctgggtctg acccctttga attcgccaaa 2820

ttcaggcgcc cgcgtttctc cgcgcaagct ttaatcgacc gaggtggtcc gcttgccgat 2880

15 gttcatgcaa agataaagag tcgggtatat gaacaatgcc ttcaagcttg tgaacctggt 2940

agtcgtgca cccagccac caagaagtgg ctcgacaaaa tgtgggacag ggtggacatg 3000

aaaacttggc gctgcacctc gcagttccaa gctggtcaca ttcttgagtc cctcaaattc 3060

20 ctccctgaca tgattcaaga cacaccgcct cctgttccca ggaagaaccg agctggtgac 3120

agtgccggcc tgaagcaact ggtggcgcag tgggatagga aatcgagtgt gacaccccc 3180

25 acaaaaccgg ttggaccggt gcttgaccag gccgtccctc tgcctatgga catccagcaa 3240

ggagatgcca tctccgctga caagccacc cattcgcaaa acccttctag tcaagtagat 3300

gtgggtggag gttggaaaag ttttatgtc tccggcacc gtttcgcggg gtccgttagt 3360

30 cagcgcctta cgacatgggt ttttgaggtt ctctcccatc tcccagcttt tatgtcaca 3420

cttttctcgc cacggggctc tatggtccca ggtgattggc tgtttgagg tgctgttcta 3480

35 cttgctctcc tgctctgccc ttcttaccba atactcggat gccttccctt attgggtgtc 3540

ttttctggtt ctgtgcggtg tgttcgtttg ggtgtttttg gttcttggat ggcttttgc 3600

gtatttttat tctcgactcc acccgaccca gtcggttctt cttgtgacca cgattcgccg 3660

40 gagtgtcatg ctgagctttt ggctcttgag cagcgccaac tttgggaacc tgtgcgagc 3720

cttgtggtcg ggccatcggg cctcttatgc gtcattcttg gcaagttact cgggtgggtca 3780

45 cgttgtctct ggtttgttct cctacgtata tgcattgctc cagatttggc aatttctctt 3840

atztatgtgg tgtcccaagg gcgttgtcac aagtgttggg gaaagtgtat aaggacggct 3900

cctgcagaag tggcccttaa tgtgtttctt ttttcgcgcg ccaccgctc atctcttgtg 3960

50 tccttgtgtg atcggttcca agcgccaaaa ggagttgacc ccgtgcactt ggcgacaggc 4020

tggcgcgggt gctggtgtgg tgagagccct attcatcaat cacacaaaa accgatagct 4080

	tatgccaaact tggatgaaaa gaagatatcc gccagacgg tgattgctgt cccgtatgat	4140
5	cctagtcagg ccattaaatg cctgaaagt ttgcaggcag gaggggctat tgtggaccag	4200
	cctacgccc aggtcgtccg tgtgtctgag attcccttct cggccccatt tttccgaag	4260
	gtcccagtca acccagactg cagggttgtg gtagattcgg acacttttgt ggctgcggtc	4320
10	cgctgcggtt attcgacagc acaactggtc cttggtcggg gcaactttgc caagctaaat	4380
	cagaccccc tcaggaactc tgtccccacc aaaacaactg gtggggcctc atacaccctt	4440
15	gccgtggccc aggtatctgt gtggactctt gttcatttca tctcggcct ttggttaacg	4500
	tcacctcaag tgtgtggtcg agggacctct gaccctgggt gttcgaacct ttttctgtat	4560
	cctacttatg gccccggagt tgtgtgttcc tctcgactct gcgtgtctgc cgacggagtt	4620
20	accctgccat tgttctcagc cgttgccc atttccggta gagagggtgg gatttttatt	4680
	ttggtgcttg cctccttggg cgcttttagc caccgcttgg ctcttaaggc agacatgtca	4740
25	atggtctttt tggcgttttg tgcttacgcc tggcccatga gtccttggtt aatttgcttc	4800
	tttcctatgc tcttgagggt ggtaaccctt catcctctca ctatgctttg ggtgcactca	4860
	tttttggtgt tttgcctacc agctgccggc gttctctcgc tgggaataac cggctcttctt	4920
30	tgggcagttg gcggtttcac ccagggtgcc ggaattatca caccttatga catccaccag	4980
	tatacctccg gaccacgtgg tgcagctgct gtagcaacgg ctccagaagg tacttacatg	5040
35	gcggccgttc ggagagccgc tttgactgga cggactttga tcttcacacc atctgcagtc	5100
	ggatcccttc ttgaagggtgc tttcagaact caaaagccct gccttaacac cgtgaatgtc	5160
	gtaggctctt cccttggttc tggaggagtt ttcaccattg atggcagaag agtcatcgtc	5220
40	actgccacc atgtgttgaa tggtaacaca gccagggtca ctggtgattc ctacaaccgc	5280
	atgcacacgt tcaatactaa tggtgattat gcctgggtccc atgctgatga ctggcaaggc	5340
45	gttgccccta tggttaagat cgctaagggg tatcgcggtc gtgcctactg gcaaacgtca	5400
	accggagtcg aacctggcat catgggggaa ggattcgctt tctgtttcac taactgtggc	5460
	gactcagggc cacctgtcat ttcagaagct ggtgacctta ttggagtcca taccggttca	5520
50	aacaaactcg gttctggtct tgtgacaacc cctgaagggg agacctgtc catcaaggaa	5580
	actaggctct ctgaccttct tagacatttt gcagggtcaa gcgtccctct tggggacatt	5640

aagttgagcc cagccatcat ccctgatgtg acaactattc cgagtgactt ggcatcgctc 5700

5 cttgcttctg tccccgtgat ggaagggtggc ctctcaactg tccagctttt gtgctgtctt 5760

ttccttctct ggcgcatgat gggccatgcc tggacacca ttgttgccgt aggcttcttt 5820

ttgctgaatg aaattctccc agcagtcttg gtccgagctg tgttctcttt tgcactcttt 5880

10 gtacttgcat gggccacccc ctggctggca caagtgttga tgattagact cctcacggcg 5940

gctctcaacc gcaacaggtt gtccctggcg ttctacgcat tcggaggtgt cgttggcctg 6000

15 gccacagaaa tcgggacttt tgctggtgga tggcctgaac tgtcccaagc cctctcgaca 6060

tactgcttcc tgcccaggtt ccttgctgtg actagttatg tccccacat catcatcggt 6120

gggctccatg ccctcggcgt aattttgtgg ttattcaaat accgatgcct ccacaacatg 6180

20 ctggttggtg atgggagttt ctcaagcgct ttcttcctac ggtattttgc tgagggtaat 6240

cttaggaaag gcgtgtcgca gtccctgtggc atgaataacg aatccctgac agctgctttg 6300

25 gcttgcaagt tgtcgcaagc tgaccttgat tttttgtcca gtttaacgaa cttcaagtgc 6360

tttgtgtccg cttcaaacad gaaaaatgca gctggccaat acatcgaggc ggcgtatgct 6420

agagctctgc gtcaggagct ggcctccttg gttcagggtt acaagatgaa aggagtattg 6480

30 gccaaagctg aggctttcgc tgagacggcc actccgtcac ttgacacagg ggacgtgatt 6540

gttctgcttg ggcaacaccc ccatggatcc atcctcgaca ttaatgtggg gggtgaaagg 6600

35 aaaactgtgt ctgtgcaaga aacacgatgc ctgggtggtt ccaaattcag tgtctgcact 6660

gtcgtgtcca acacgcccgt ggataccttg accggtatcc cacttcagac gccaacccca 6720

ctttttgaaa atggcccgcg ccacgcagc gaggacgacg acctcaaagt tgagagaatg 6780

40 aaaaaacact gtgtatccct cggcttccac aaaatcaatg gtaaagttaa ctgcaaaatt 6840

tgggacaagt ctaacggcga caccttttac acggatgatt cccgatacac tcaagaccat 6900

45 gcttttcagg acaggtcaac cgactataga gacagggatt atgaaggtgt acagaccgcc 6960

ccccaacagg gattcgatcc aaagtccgaa gccctgttg gactgttgt aatcggtggc 7020

attacgtata acaggcatct ggtcaaagggt aaggaggtcc tagttcccaa acctgacaac 7080

50 tgccttgaag ctgccagact gtcccttgag caagctcttg ctgggatggg ccaaacttgt 7140

gaccttacag ctaccgaagt ggagaaacta aagcgcatca ttagtcaact ccaaggctctg 7200

	accactgaac aggcctttaa ctgctagccg ccagcggctt gaccgcgtgt ggccgcggcg	7260
5	gcctagttgt aactgaaacg gcggtaaaaa tcgtaaaata ccacagcaga actttcacct	7320
	taggctcttt agacctaaaa gtcacctccg aggtggaggt gaagaaatca actgagcagg	7380
	ggcacgctgt cgtggcgaac ttatgttccg gtgtcgtctt gatgaggcct caccacccgt	7440
10	cccttgttga cgttctcttc aaacccggac ttgacacaac acccggcatt caaccagggc	7500
	atggggcccg gaatatgggc gtgaacggtt ctatttgga ttttgaaact gcaccacaa	7560
15	aggtagaact agagttgtcc aagcaaataa tccaagcatg tgaagtcagg cgcggggacg	7620
	cccctaacct ccaactcccc tacaagcttt atcctgtcag gggggacccc gagcggcgta	7680
	aaggtcgcct tgtcaacact aggtttggag atttacctta caaaactccc caagacacca	7740
20	agtccgcaat tcatgcggct tgttgccctgc atcccaatgg ggtcctcgtg tctgatggca	7800
	aatccacgct ggttaccact cttcaacatg gtttcgagct ttatgtcccc actgtacctt	7860
25	atagtgtcat ggaatacctt gattcacgcc ctgacacccc ttttatgtgt actaaacatg	7920
	gcacttccaa ggctgctgca gaggacctcc aaaaatatga cctatccact caagggtttg	7980
	tcttgccctgg ggtcctacgc ctagtgcgca ggttcacctt tagccatgtt ggtaaggcgc	8040
30	caccactgtt ccttccatca acctaccctg ccaagaactc catggcaggg gtcaatggcc	8100
	agaggttccc aacaaaggat gtccagagca tacctgaaat tgatgaaatg tgcgcccgtg	8160
35	ccgtcaagga aaattggcag actgtgacac cttgcaccct caaaaaacag tactgttcca	8220
	aacctaaaac tagaaccatc ctaggtacca acaacttcat agccttggct cacaggtcag	8280
	cactcagtgg tgtcaccacg gcgttcatga agaaggcctg gaagtcccca attgccttgg	8340
40	ggaaaaacaa gtttaaggaa ttgcattgca ctgtcgccgg cagatgcctt gaggctgacc	8400
	tggcttccctg cgatcgcagc acccccgcc a ttgtgagggtg gtttgttgcc aacctcctgt	8460
45	atgaacttgc aggatgtgaa gagtacttgc ctagctacgt gctcaactgt tgccatgacc	8520
	ttgtggcaac gcaggatggc gctttcacia aacgcggtgg cctgtcgtcc ggggaccccg	8580
	tcaccagtgt gtccaacacc gtctactcac tgataattta cgcccagcac atgggtgcttt	8640
50	cggccttgaa gatgggtcat gaaattggtc tcaagttcct tgaggaacag ctcaaatttg	8700
	aggaccttct tgaaatccag cccatgttag tgtattctga tgacctcgtc ttgtatgcgg	8760

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

aaagaccac ttttcccaac taccattggt gggctgagca tcttgacctg atgttgggct 8820
ttaaaacgga cccaaagaaa actgtcataa ctgataaacc cagttttctc ggctgcagaa 8880
ttgaagcagg acggcagtta gtccccaatc ggcaccgtat tctggctgct cttgcatatc 8940
atatgaaggc gcagaacgcc tcagagtatt atgcgtccgc tgccgcaatt ctgatggatt 9000
cgtgtgcttg cattgaccat gaccccgagt ggtatgagga tcttatctgc ggcacgcgcc 9060
gggtgtgctcg ccaggacggt taccgttttc caggcccggc atttttcatg tccatgtggg 9120
agaagctgaa aagtcataat gaagggaaga aatgccgtca ctgcggcatc tgcgacgcca 9180
aagccgacta tgcgtccgcc tgtggacttg atttgtgttt gttccattca cactttcatc 9240
aacactgccc agtcactctg agctgtggcc accatgccgg ttcaaaggaa tgttcgcagt 9300
gtcagtcacc tgtcggggct ggcaaatccc cccttgacgc tgtgctgaaa caaatcccg 9360
acaaacctcc tcgtaccatt atcatgaagg tggacaacaa aacaacgacc cttgaccgg 9420
gaagatatca gtcccgtcga ggtcttggtg cagtcaaaag aggtattgca ggtaatgagg 9480
ttgatctttc tgatggagac taccaagtgg tgccctcttt gccgacttgc aaagacataa 9540
acatggtgaa ggtggcttgc aacgtactac tcagcaagtt tatagtaggg ccgccaggtt 9600
ccggaaaaac cacctggcta ctgaaccaag tccaggacga tgatgtcatt tacacaccta 9660
ctcatcagac aatgtttgac atagtcagtg ctcttaaagt ttgcaggat tccatcccag 9720
gagcctcagg actccctttt ccaccacctg ccaggtcgg gccgtgggtt aggctcatcg 9780
ccagcggaca tgtccctggc cgagtgtcat atctcgatga ggcaggatat tgcaatcatc 9840
tagacattct aaggctgctt tccaaaacac cccttggtg tttgggtgac cttcagcaac 9900
ttcaccgggt cggttttgat tcctattggt atgtgttcga tcagatgcct cagaagcagc 9960
tgaccaccat ttatagattt ggcctaaca tctgtgcagc catccagcct tgttacaggg 10020
agaaacttga atccaaggcc aggaacacca gagtgggttt caccaccgg cctgtggcct 10080
ttggtcaggc cctgacaccg taccacaaag atcgtaccgg ctctgcaata actatagatt 10140
catcccaggg ggcgaccttc gacattgtga cattgcatct accatcgcca aagtcctaa 10200
acaaatcccg agcacttgta gccatcactc gggcaagaca tgggttggtt atttatgacc 10260
ctcatgacca actccaggag tttttcaact taacccccga ggcactgat tgtaaccttg 10320

	cgttcagccg tggggatgag ctggttgttt tgaatgtgga taatgcggtc acaactgtag	10380
5	cgaaggccct agagacaggt tcaccccgat ttogagtatc ggacccgagg tgcaagtctc	10440
	tcttagccgc ttgttcggcc agtctagaag ggagctgcat gccactacca caagtagcac	10500
	ataacctggg gttttacttt tccccggaca gccagcttt tgcaccctg ccaaaagagc	10560
10	tggcgccaca ttggccagtg gtcaccacc agaataatcg agcgtggcct gatcgacttg	10620
	tcgctagtat gcgccaatt gatgccgct acagcaagcc aatggtcggt gcagggtatg	10680
15	tggtcggggc atccattttt cttggcactc ctggtgtggt gtcatactat ctcacattat	10740
	acatcgggg cgagcctcag gccctgccag aaacactcgt ttcaacagga cgtatagcca	10800
	cagattgtcg ggaatatctc gacgcggctg aggaagaggc agcgagagaa cttccccacg	10860
20	catttattgg cgatgtcaaa ggcactacga tcggggggtg tcaccacatt acatcgaaat	10920
	acctacctag gtcctgcct aaagactctg ttgctgtggt tggggtgagt tcgcccggta	10980
25	gggctgctaa agccgtgtgc actctcaccg atgtgtacct cccgaactc cgaccatatt	11040
	tgcaaccgga gacggcatca aaatgctgga aacttaaact ggatttcagg gatgttcgac	11100
	tgatggtctg gaaaggcgcc acagcctatt tccagttgga agggctgaca tggtcagcgc	11160
30	tgcccgatta tgctaggttc attcagctac ccaaggatgc cgttgtgtac atcgatccgt	11220
	gtatagggcc ggcaacagcc aatcgcaagg ttgtgcgaac cacagactgg cgggccgacc	11280
35	tggcagtgac accgtatgat tacggtgctc aggtcatttt gacaacagcc tggttcgagg	11340
	accttgggcc gcagtggaag attttggggt tgcagccttt cagacgaaca tttggctttg	11400
	agaacactga agattgggca attctcgac gccgtatgaa tgacggcaaa gattacactg	11460
40	actataattg gcattgtgta cgagaacgcc cacacgcaat ttacgggcgc gcccgtgacc	11520
	atacgtatca ttttgccctt ggcactgaac tgcaagtaga gctgggcaga ccccggtgc	11580
45	ctcctgagca agtgccgtga acgcggagtg atgcaatggg tttactgtgg agtaaaatca	11640
	gtcagttgtt cgtggatgcc ttcactgagt tccttgtag tgtggttgac attgtcatct	11700
	ttctcgccat attgtttggg ttcactgttg caggctgggtt attggtcttc cttctcagag	11760
50	tggtttgctc cgcgtttctc cgttcgcgct ctgccattca ctcttcgaa ctatcgaagg	11820
	tcctatgagg gcttgctacc caactgcaga ccggatgtcc cacaattcgc agttaagcac	11880

	c c g t t g g g t a t a c t t t g g c a t a t g c g a g t c t c c a c c t a a t t g a c g a a a t g g t c t c t c g c	11940
5	c g c a t t t a c c g g a c c a t g g a a c a t t c g g g t c a a g c g g c c t g g a a g c a g g t t g t t a g t g a a	12000
	g c c a c t c t c a c a a a c t g t c a a g g c t t g a c g t a g t c a c t c a t t t c c a a c a c c t g g c c g c a	12060
	g t g g a g g c t g a t t c t t g c c g c t t c c t t a g c t c a c g a c t c g c g a t g c t g a a a a c c t t g c c	12120
10	g t t g g c a a t g t g a g c c t g g a g t a c a a c a c t a c t t t t g g a c c g c g t t g a g c t c a t c t t t c c c	12180
	a c a c c a g g t a c g a g g c c c a a g t t g a c c g a t t t t a g g c a a t g g c t t a t c a g c g t g c a c g c t	12240
15	t c c a t c t t c t c c t c t g t g g c t t c g t c t g t t a c c t t g t t c a c a g t g c t t t g g c t t c g a a t t	12300
	c c a g c t c t a c g c t a t g t t t t t g g t t t c a t t g g c c c a c g g c a a c a c a t c a t t c g a a c t a a	12360
	c t a t c a a t t a c a c t a t a t g t a a g c c a t g c c c t a c c a g t c a a g c t g c c c a a c a a g a c t c g	12420
20	a g c c t g g c c g t a a c g t g t g g t g c a a a a t a g g g c a c g a c a g g t g t g a g g a a c g t g a c c a t g	12480
	a t g a g t t g t c a a t g t c c a t t c c g t c c g g g t a c g a c a a c c t c a a a c t t g a g g g t t a t t a t g	12540
25	c t t g g c t g g c t t t t t t g t c c t t t t c t a c g c g g c c c a a t t c c a t c c g g a g c t g t t c g g a a	12600
	t a g g a a a c g t g t c g c g c g t c t t t g t g g a t a g c g a c a c c a g t t c a t t t t g c g c g a g c a t g	12660
	a t g g a c a a a a t t c a a c c a t a t c t g c c a g a c a c a a c a t c t c c g c g t c g t a t g c g g t g t a t t	12720
30	a c c a t c a t c a a a t a g a c g g g g g c a a t t g g t t t c a t t t g g a a t g g c t g c g a c c a t t c t t t t	12780
	c c t c c t g g c t g g t g c t c a a c a t c t a t g g t t t c t g a g g c g t t c g c c t g c a a g c c t g c t t	12840
35	c t c g a c g c a t c t a t c a g a t a t t a a g a c c a a c a c g a c c g c g g c t g c c g g t t t c a t g g t c c t	12900
	t c a g a a c a t c a a t t g t t t c c a a t c t c a c a g g c c t c a a c a g c g a a g g t a c c a c t c c c c t	12960
	c a g g a g g t c g t c c c a a t g t c g t g a a g c c g t c g g c a t t c c c a g t a c a t c a c g a t a a c g g c	13020
40	t a a t g t g a c c g a t g a a t c g t a t t t g t a c a a c g c g g a c t t g c t g a t g c t t t c c g c g t g c c t	13080
	t t t c t a c g c c t c g g a a a t g a g c g a g a a a g g c t t c a a a g t c a t c t t t g g g a a t a t t t t c t g g	13140
45	c g t t g t t t c c g c t t g t g t t a a t t t c a c a g a t t a t g t g g c c a t g t g a c c c a a c a c a c t c a	13200
	g c a g c a c c a t t t g g t a a t t g a t c a c a t t c g g t t a c t a c a c t t c t t g a c a c c g t c t a c g a t	13260
	g a g g t g g g c t a c a a c c a t t g c t t g t t t g c t t g c c a t t c t t t g g c g g t a t g a a a t g t t c t	13320
50	t g c a a g t t g g g g c a t t t c t t g a c t c c t c a c t o t t g c t t c t g g t g g c t t t t t t g c t g t g t	13380
	a c c g g c t t g t c t t g g t c c t t t g t c g a t g g c a a c g a c g a c a g c t c g a c a t c c a a t a c a t a	13440

tataatttga cgatatgcga gctgaatggg accgaatggt tgtccgggtca ttttgattgg 13500

5 gcagtcgaaa cctttgtgct ttaccagtt gccactcata tcatttcact gggttttctc 13560

acaacaagcc atttccttga tgcgctcggt ctgggcgctg tgtccgccac aggattcatt 13620

ggcgagcggt atgtacttag cagcatgtac ggcgtttgcg ctttcgcggc gttcgtatgt 13680

10 tttgtcatcc gtgctgctaa aaattgcatg gcttgccgct atgcccgcac ccggtttacc 13740

aacttcacg tggacgaccg gggaagaatc catcgatgga agtcttcaat agtgggtggag 13800

15 aaattgggca aagctgaagt cggtggtgac cttgtcaaca ttaagcatgt tgtcctcgaa 13860

gggggttaaag ctcaaccttt gacgaggact tcggctgagc aatgggaagc ctagacgact 13920

tttgcaacga tcccaccgcc gcacaaaaac tcgtgctggc ctttagcatc acatatacac 13980

20 ccataatgat atacgccctt aaggtgtcac gcgcccgact cctggggctg ttgcacatct 14040

tgatatttct gaattgttcc tttacttttg ggtacatgac atatgtgcat tttcaatcca 14100

ccaaccgtgt cgcattcact ctgggggctg tagtcgccct tttgtggggt gtttacagcc 14160

25 tcacagagtc atggaagtcc atcaactcca gatgcagatt gtgttgcccta ggccggcgat 14220

acattctggc ccctgcccac cacgtagaaa gtgctgcagg cctccattca atcccagcgt 14280

30 ctggtaaccg agcatagct gtgagaaagc ccggactaac atcagtgaac ggcaactctag 14340

tacctgggct tcggagcctc gtgctgggcg gcaaacgagc tgttaaacga ggagtgggta 14400

acctcgtcaa gtatggcccg taagaaccag agccagaaga aaagaagaaa tgcagctccg 14460

35 atggggaaag gccagccagt caatcaactg tgccagttgc tgggtacaat gataaagtcc 14520

cagcgccagc aatctagggg aggacaggcc aaaaagaaga agcctgagaa gccacatttt 14580

40 cccctagctg ctgaagatga cattcggcac catctcacc aggccgaacg ttccctctgc 14640

ttgcaatcga tccagacggc tttcaatcaa ggcgcaggaa ctgcgtcgct ttcattccagc 14700

gggaagggtca gtttccagggt tgagttcatg ctgccggttg ctcatacagt gcgcctgatt 14760

45 cgcgtgactt ctacatccgc cagtcagggt gcaaattaat ttgacagtca ggtgaatggc 14820

cgcgattgac gtgtggcctc taa 14843

50

<210> 2
<211> 2349

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> OPC 1a MSV 94881

<400> 2

10 Met Ser Gly Met Phe Ser Arg Cys Met Cys Thr Pro Ala Ala Arg Val 1
5 10 15

15 Phe Trp Asn Ala Gly Gln Val Tyr Cys Thr Arg Cys Leu Ser Ala Arg
20 25 30

20 Ser Leu Leu Ser Pro Glu Leu Gln Asp Thr Asp Leu Gly Ala Val Gly 35
40 45

25 Leu Phe His Lys Pro Lys Asp Lys Leu His Trp Lys Val Pro Ile Gly 50
55 60

30 Ile Pro Gln Val Glu Cys Ser Pro Ser Gly Cys Cys Trp Leu Ser Thr 65
70 75 80

35 Ile Phe Pro Leu Ala Arg Met Thr Ser Gly Asn His Asn Phe Leu Gln
85 90 95

40 Arg Leu Val Lys Val Ala Asp Val Leu Tyr Arg Asp Gly Cys Leu Thr
100 105 110

45 Pro Arg His Leu Arg Glu Leu Gln Val Tyr Glu Arg Gly Cys Asn Trp 115
120 125

50 Tyr Pro Ile Thr Gly Pro Val Pro Gly Met Ala Val Tyr Ala Asn Ser 130
135 140

Met His Val Ser Asp Gln Pro Phe Pro Gly Ala Thr His Val Leu Thr 145
150 155 160

5

Asn Ser Pro Leu Pro Gln Arg Ala Cys Arg Gln Pro Phe Cys Pro Phe
165 170 175

10

Glu Glu Ala His Ser Ser Ile Tyr Arg Trp Glu Lys Phe Val Ile Phe
180 185 190

15

Met Asp Ser Ser Ser Asp Gly Arg Ser Arg Met Met Trp Thr Pro Glu 195
200 205

20

Ser Asp Asp Ser Thr Ala Leu Glu Val Leu Pro Pro Glu Leu Glu His 210
215 220

25

Gln Val Lys Val Leu Val Arg Ser Phe Pro Ala His His Leu Val Asp 225
230 235 240

30

Leu Ala Asp Trp Glu Leu Thr Glu Ser Pro Asp Asn Gly Phe Ser Phe
245 250 255

35

Ser Thr Ser His Pro Cys Gly Tyr Leu Val Arg Asp Pro Ala Val Ser
260 265 270

40

Glu Gly Lys Cys Trp Leu Ser Cys Phe Leu Ser Gln Ser Ala Glu Val 275
280 285

45

Leu Ser Arg Glu Ala His Leu Ala Thr Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr Lys 290
295 300

50

Trp Gly Val Pro Gly Lys Tyr Ile Gln Arg Arg Leu Gln Val His Gly 305
310 315 320

5

Leu Arg Ala Val Val Asp Pro Asp Gly Pro Ile His Val Glu Ala Leu
325 330 335

10

Ser Cys Pro Gln Ser Trp Ile Arg His Leu Thr Leu Asn Asp Asp Val
340 345 350

15

Thr Pro Gly Phe Val Arg Leu Met Ser Leu Arg Ile Val Pro Asn Thr 355
360 365

20

Glu Pro Thr Thr His Arg Ile Phe Arg Phe Gly Val His Lys Trp Tyr 370
375 380

25

Gly Ala Ala Gly Lys Arg Ala Arg Gly Lys Arg Ala Ala Lys Ser Glu 385
390 395 400

30

Lys Asp Ser Ala Ser Thr Leu Lys Val Ala Arg Pro Thr Ser Thr Ser
405 410 415

35

Gly Ile Val Thr Tyr Ser Pro Pro Ala Asp Gly Ser Cys Gly Trp His
420 425 430

40

Ala Leu Ala Ala Ile Leu Asn Arg Met Ile Asn Asn Asp Phe Thr Ser 435
440 445

45

Pro Leu Pro Arg Tyr Asn Arg Pro Glu Asp Asp Trp Ala Ser Asp Gly 450
455 460

50

Asp Leu Ala Gln Ala Ile Gln Cys Leu Gln Leu Pro Ala Ala Ile Ala 465
470 475 480

5	Arg Asn Arg Ala Cys Pro Asn Ala Lys Tyr Leu Ile Lys Leu Asn Gly	
	485	490 495
10	Val His Trp Glu Val Glu Val Arg Pro Gly Met Ala Pro Arg Ser Leu	
	500	505 510
15	Ser Arg Glu Cys Val Val Gly Val Cys Ser Glu Gly Cys Val Ala Ser	515
	520	525
20	Pro Tyr Pro Glu Asp Gly Leu Pro Lys Arg Ala Leu Glu Ala Leu Ala	530
	535	540
25	Ser Ala Tyr Arg Leu Pro Ser Asp Cys Val Cys Asp Gly Ile Ile Asp	545
	550	555 560
30	Phe Leu Ala Asn Pro Pro Pro Gln Glu Phe Trp Thr Leu Asp Lys Met	
	565	570 575
35	Leu Thr Ser Pro Ser Pro Glu Gln Ser Gly Phe Ser Ser Leu Tyr Lys	
	580	585 590
40	Leu Leu Leu Glu Ile Leu Pro Gln Lys Cys Gly Ser Thr Glu Gly Glu	595
	600	605
45	Phe Ile Tyr Thr Val Glu Arg Met Leu Lys Asp Cys Pro Ser Ser Lys	610
	615	620
50	Gln Ala Met Ala Leu Leu Ala Lys Ile Lys Val Pro Ser Ser Lys Ala	625
	630	635 640

Pro Ser Val Thr Leu Asn Glu Cys Phe Pro Thr Asp Val Pro Val Asn
645 650 655

5

Ser Glu Leu Ile Ser Trp Glu Glu Pro Lys Asp Pro Gly Ala Ala Val
660 665 670

10

Val Leu Cys Pro Ser Asp Ala Lys Glu Ser Lys Glu Thr Ala Pro Glu 675
680 685

15

Glu Ala Gln Ala Arg Asn Arg Lys Val Leu His Pro Val Val Leu Thr 690
695 700

20

Glu Glu Leu Ser Glu Gln Gln Val Gln Val Val Glu Gly Asp Gln Asp 705
710 715 720

25

Met Pro Leu Asp Leu Thr Trp Pro Thr Leu Thr Ala Thr Ala Thr Pro
725 730 735

30

Val Arg Gly Pro Val Pro Asp Asn Leu Ser Ser Gly Ile Gly Ala Gln
740 745 750

35

Pro Ala Thr Val Gln Glu Leu Ile Leu Ala Arg Pro Ala Pro Arg Leu 755
760 765

40

Val Glu Arg Cys Gly Thr Glu Ser Asn Gly Ser Ser Ser Phe Leu Asp 770
775 780

45

Leu Pro Asp Val Gln Thr Ser Asp Gln Pro Leu Asp Leu Ser Leu Ala 785
790 795 800

50

Ala Trp Pro Val Arg Ala Thr Ala Ser Asp Pro Gly Trp Ile His Gly
805 810 815

5

Arg Arg Glu Pro Val Phe Val Lys Pro Arg Gly Val Phe Ser Asp Gly
820 825 830

10

Glu Ser Ala Leu Gln Phe Gly Glu Leu Ser Glu Ala Ser Ser Val Val 835
840 845

15

Asp Asp Arg Thr Lys Glu Ala Pro Val Val Asp Ala Pro Ile Asp Leu 850
855 860

20

Thr Thr Ser Asn Glu Thr Leu Ser Gly Ser Asp Pro Phe Glu Phe Ala 865
870 875 880

25

Lys Phe Arg Arg Pro Arg Phe Ser Ala Gln Ala Leu Ile Asp Arg Gly
885 890 895

30

Gly Pro Leu Ala Asp Val His Ala Lys Ile Lys Ser Arg Val Tyr Glu
900 905 910

35

Gln Cys Leu Gln Ala Cys Glu Pro Gly Ser Arg Ala Thr Pro Ala Thr 915
920 925

40

Lys Lys Trp Leu Asp Lys Met Trp Asp Arg Val Asp Met Lys Thr Trp 930
935 940

45

Arg Cys Thr Ser Gln Phe Gln Ala Gly His Ile Leu Glu Ser Leu Lys 945
950 955 960

50

Phe Leu Pro Asp Met Ile Gln Asp Thr Pro Pro Pro Val Pro Arg Lys
965 970 975

5	Asn Arg Ala Gly Asp Ser Ala Gly Leu Lys Gln Leu Val Ala Gln Trp 980 985 990	
10	Asp Arg Lys Ser Ser Val Thr Pro Pro Thr Lys Pro Val Gly Pro Val 1000 1005	995
15	Leu Asp Gln Ala Val Pro Leu Pro Met Asp Ile Gln Gln Gly Asp 1015 1020	1010
20	Ala Ile Ser Ala Asp Lys Pro Pro His Ser Gln Asn Pro Ser Ser 1030 1035	1025
25	Gln Val Asp Val Gly Gly Gly Trp Lys Ser Phe Met Leu Ser Gly 1045 1050	1040
30	Thr Arg Phe Ala Gly Ser Val Ser Gln Arg Leu Thr Thr Trp Val 1060 1065	1055
35	Phe Glu Val Leu Ser His Leu Pro Ala Phe Met Leu Thr Leu Phe 1075 1080	1070
40	Ser Pro Arg Gly Ser Met Ala Pro Gly Asp Trp Leu Phe Ala Gly 1090 1095	1085
45	Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Leu Cys Arg Ser Tyr Pro Ile Leu 1105 1110	1100
50	Gly Cys Leu Pro Leu Leu Gly Val Phe Ser Gly Ser Val Arg Cys 1120 1125	1115

5	Val Arg Leu Gly Val Phe Gly Ser Trp Met Ala Phe Ala Val Phe 1130 1135 1140
10	Leu Phe Ser Thr Pro Pro Asp Pro Val Gly Ser Ser Cys Asp His 1145 1150 1155
15	Asp Ser Pro Glu Cys His Ala Glu Leu Leu Ala Leu Glu Gln Arg 1160 1165 1170
20	Gln Leu Trp Glu Pro Val Arg Ser Leu Val Val Gly Pro Ser Gly 1175 1180 1185
25	Leu Leu Cys Val Ile Leu Gly Lys Leu Leu Gly Gly Ser Arg Cys 1190 1195 1200
30	Leu Trp Phe Val Leu Leu Arg Ile Cys Met Leu Ala Asp Leu Ala 1205 1210 1215
35	Ile Ser Leu Ile Tyr Val Val Ser Gln Gly Arg Cys His Lys Cys 1220 1225 1230
40	Trp Gly Lys Cys Ile Arg Thr Ala Pro Ala Glu Val Ala Leu Asn 1235 1240 1245
45	Val Phe Pro Phe Ser Arg Ala Thr Arg Ser Ser Leu Val Ser Leu 1250 1255 1260
50	Cys Asp Arg Phe Gln Ala Pro Lys Gly Val Asp Pro Val His Leu 1265 1270 1275

	Ala Thr	Gly Trp Arg	Gly Cys	Trp Cys Gly Glu Ser	Pro Ile His	1280
	1285		1290			
5						
	Gln Ser	His Gln Lys	Pro Ile	Ala Tyr Ala Asn Leu	Asp Glu Lys	1295
	1300		1305			
10						
	Lys Ile	Ser Ala Gln	Thr Val	Ile Ala Val Pro Tyr	Asp Pro Ser	1310
	1315		1320			
15						
	Gln Ala	Ile Lys Cys	Leu Lys	Val Leu Gln Ala Gly	Gly Ala Ile	1325
	1330		1335			
20						
	Val Asp	Gln Pro Thr	Pro Glu	Val Val Arg Val Ser	Glu Ile Pro	1340
	1345		1350			
25						
	Phe Ser	Ala Pro Phe	Phe Pro	Lys Val Pro Val Asn	Pro Asp Cys	1355
	1360		1365			
30						
	Arg Val	Val Val Asp	Ser Asp	Thr Phe Val Ala Ala	Val Arg Cys	1370
	1375		1380			
35						
	Gly Tyr	Ser Thr Ala	Gln Leu	Val Leu Gly Arg Gly	Asn Phe Ala	1385
	1390		1395			
40						
	Lys Leu	Asn Gln Thr	Pro Leu	Arg Asn Ser Val Pro	Thr Lys Thr	1400
	1405		1410			
45						
	Thr Gly	Gly Ala Ser	Tyr Thr	Leu Ala Val Ala Gln	Val Ser Val	1415
	1420		1425			
50						
	Trp Thr	Leu Val His	Phe Ile	Leu Gly Leu Trp Leu	Thr Ser Pro	1430
	1435		1440			

5	Gln Val 1450	Cys Gly Arg 1455	Gly Thr 1455	Ser Asp Pro Trp Cys 1455	Ser Asn Pro 1455	1445
10	Phe Ser 1465	Tyr Pro Thr 1470	Tyr Gly 1470	Pro Gly Val Val Cys 1470	Ser Ser Arg 1470	1460
15	Leu Cys 1480	Val Ser Ala 1485	Asp Gly 1485	Val Thr Leu Pro Leu 1485	Phe Ser Ala 1485	1475
20	Val Ala 1495	His Leu Ser 1500	Gly Arg 1500	Glu Val Gly Ile Phe 1500	Ile Leu Val 1500	1490
25	Leu Ala 1510	Ser Leu Gly 1515	Ala Leu 1515	Ala His Arg Leu Ala 1515	Leu Lys Ala 1515	1505
30	Asp Met 1525	Ser Met Val 1530	Phe Leu 1530	Ala Phe Cys Ala Tyr 1530	Ala Trp Pro 1530	1520
35	Met Ser 1540	Ser Trp Leu 1545	Ile Cys 1545	Phe Phe Pro Met Leu 1545	Leu Arg Trp 1545	1535
40	Val Thr 1555	Leu His Pro 1560	Leu Thr 1560	Met Leu Trp Val His 1560	Ser Phe Leu 1560	1550
45	Val Phe 1570	Cys Leu Pro 1575	Ala Ala 1575	Gly Val Leu Ser Leu 1575	Gly Ile Thr 1575	1565
50	Gly Leu 1585	Leu Trp Ala 1590	Val Gly 1590	Arg Phe Thr Gln Val 1590	Ala Gly Ile 1590	1580

Ile Thr	Pro Tyr Asp	Ile His	Gln Tyr Thr Ser Gly	Pro Arg Gly	1595
1600		1605			

5

Ala Ala	Ala Val Ala Thr Ala	Pro Glu Gly Thr Tyr	Met Ala Ala	1610
1615		1620		

10

Val Arg	Arg Ala Ala Leu Thr	Gly Arg Thr Leu Ile	Phe Thr Pro	1625
1630		1635		

15

Ser Ala	Val Gly Ser Leu Leu	Glu Gly Ala Phe Arg	Thr Gln Lys	1640
1645		1650		

20

Pro Cys	Leu Asn Thr Val Asn	Val Val Gly Ser Ser	Leu Gly Ser	1655
1660		1665		

25

Gly Gly	Val Phe Thr Ile Asp	Gly Arg Arg Val Ile	Val Thr Ala	1670
1675		1680		

30

Thr His	Val Leu Asn Gly Asn	Thr Ala Arg Val Thr	Gly Asp Ser	1685
1690		1695		

35

Tyr Asn	Arg Met His Thr Phe	Asn Thr Asn Gly Asp	Tyr Ala Trp	1700
1705		1710		

40

Ser His	Ala Asp Asp Trp Gln	Gly Val Ala Pro Met	Val Lys Ile	1715
1720		1725		

45

Ala Lys	Gly Tyr Arg Gly Arg	Ala Tyr Trp Gln Thr	Ser Thr Gly	1730
1735		1740		

50

	Val Glu	Pro Gly	Ile Met	Gly Glu	Gly Phe	Ala Phe	Cys Phe	Thr	1745
	1750		1755						
5	Asn Cys	Gly Asp	Ser Gly	Ser Pro	Val Ile	Ser Glu	Ala Gly	Asp	1760
	1765		1770						
10	Leu Ile	Gly Val	His Thr	Gly Ser	Asn Lys	Leu Gly	Ser Gly	Leu	1775
	1780		1785						
15	Val Thr	Thr Pro	Glu Gly	Glu Thr	Cys Ser	Ile Lys	Glu Thr	Arg	1790
	1795		1800						
20	Leu Ser	Asp Leu	Ser Arg	His Phe	Ala Gly	Pro Ser	Val Pro	Leu	1805
	1810		1815						
25	Gly Asp	Ile Lys	Leu Ser	Pro Ala	Ile Ile	Pro Asp	Val Thr	Thr	1820
	1825		1830						
30	Ile Pro	Ser Asp	Leu Ala	Ser Leu	Leu Ala	Ser Val	Pro Val	Met	1835
	1840		1845						
35	Glu Gly	Gly Leu	Ser Thr	Val Gln	Leu Leu	Cys Val	Phe Phe	Leu	1850
	1855		1860						
40	Leu Trp	Arg Met	Met Gly	His Ala	Trp Thr	Pro Ile	Val Ala	Val	1865
	1870		1875						
45	Gly Phe	Phe Leu	Leu Asn	Glu Ile	Leu Pro	Ala Val	Leu Val	Arg	1880
	1885		1890						
50	Ala Val	Phe Ser	Phe Ala	Leu Phe	Val Leu	Ala Trp	Ala Thr	Pro	1895
	1900		1905						

5	Trp Ser 1915	Ala Gln Val 1920	Leu Met 1920	Ile Arg Leu Leu Thr 1920	Ala Ala Leu 1920	1910
10	Asn Arg 1930	Asn Arg Leu 1935	Ser Leu 1935	Ala Phe Tyr Ala Phe 1935	Gly Gly Val 1935	1925
15	Val Gly 1945	Leu Ala Thr 1950	Glu Ile 1950	Gly Thr Phe Ala Gly 1950	Gly Trp Pro 1950	1940
20	Glu Leu 1960	Ser Gln Ala 1965	Leu Ser 1965	Thr Tyr Cys Phe Leu 1965	Pro Arg Phe 1965	1955
25	Leu Ala 1975	Val Thr Ser 1980	Tyr Val 1980	Pro Thr Ile Ile Ile 1980	Gly Gly Leu 1980	1970
30	His Ala 1990	Leu Gly Val 1995	Ile Leu 1995	Trp Leu Phe Lys Tyr 1995	Arg Cys Leu 1995	1985
35	His Asn 2005	Met Leu Val 2010	Gly Asp 2010	Gly Ser Phe Ser Ser 2010	Ala Phe Phe 2010	2000
40	Leu Arg 2020	Tyr Phe Ala 2025	Glu Gly 2025	Asn Leu Arg Lys Gly 2025	Val Ser Gln 2025	2015
45	Ser Cys 2035	Gly Met Asn 2040	Asn Glu 2040	Ser Leu Thr Ala Ala 2040	Leu Ala Cys 2040	2030
50	Lys Leu 2050	Ser Gln Ala 2055	Asp Leu 2055	Asp Phe Leu Ser Ser 2055	Leu Thr Asn 2055	2045

Phe Lys	Cys Phe Val	Ser Ala	Ser Asn Met Lys Asn	Ala Ala Gly	2060
2065		2070			

5

Gln Tyr	Ile Glu Ala Ala Tyr	Ala Arg Ala Leu Arg	Gln Glu Leu	2075
2080		2085		

10

Ala Ser	Leu Val Gln Val Asp	Lys Met Lys Gly Val	Leu Ala Lys	2090
2095		2100		

15

Leu Glu	Ala Phe Ala Glu Thr	Ala Thr Pro Ser Leu	Asp Thr Gly	2105
2110		2115		

20

Asp Val	Ile Val Leu Leu Gly	Gln His Pro His Gly	Ser Ile Leu	2120
2125		2130		

25

Asp Ile	Asn Val Gly Gly Glu	Arg Lys Thr Val Ser	Val Gln Glu	2135
2140		2145		

30

Thr Arg	Cys Leu Gly Gly Ser	Lys Phe Ser Val Cys	Thr Val Val	2150
2155		2160		

35

Ser Asn	Thr Pro Val Asp Thr	Leu Thr Gly Ile Pro	Leu Gln Thr	2165
2170		2175		

40

Pro Thr	Pro Leu Phe Glu Asn	Gly Pro Arg His Arg	Ser Glu Asp	2180
2185		2190		

45

Asp Asp	Leu Lys Val Glu Arg	Met Lys Lys His Cys	Val Ser Leu	2195
2200		2205		

50

	Gly Phe	His Lys Ile Asn Gly	Lys Val Tyr Cys Lys	Ile Trp Asp	2210
	2215	2220			
5	Lys Ser	Asn Gly Asp Thr Phe	Tyr Thr Asp Asp Ser	Arg Tyr Thr	2225
	2230	2235			
10	Gln Asp	His Ala Phe Gln Asp	Arg Ser Thr Asp Tyr	Arg Asp Arg	2240
	2245	2250			
15	Asp Tyr	Glu Gly Val Gln Thr	Ala Pro Gln Gln Gly	Phe Asp Pro	2255
	2260	2265			
20	Lys Ser	Glu Ala Pro Val Gly	Thr Val Val Ile Gly	Gly Ile Thr	2270
	2275	2280			
25	Tyr Asn	Arg His Leu Val Lys	Gly Lys Glu Val Leu	Val Pro Lys	2285
	2290	2295			
30	Pro Asp	Asn Cys Leu Glu Ala	Ala Arg Leu Ser Leu	Glu Gln Ala	2300
	2305	2310			
35	Leu Ala	Gly Met Gly Gln Thr	Cys Asp Leu Thr Ala	Thr Glu Val	2315
	2320	2325			
40	Glu Lys	Leu Lys Arg Ile Ile	Ser Gln Leu Gln Gly	Leu Thr Thr	2330
	2335	2340			
45	Glu Gln	Ala Leu Asn Cys	2345		
50	<210>	3			
	<211>	1463			
	<212>	PRT			

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> OPC 1B MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO:1, расположенным между нуклеотидами 7209...11600

<400> 3

10 Thr Gly Phe Lys Leu Leu Ala Ala Ser Gly Leu Thr Arg Cys Gly Arg 1
5 10 15

15 Gly Gly Leu Val Val Thr Glu Thr Ala Val Lys Ile Val Lys Tyr His
20 25 30

20 Ser Arg Thr Phe Thr Leu Gly Ser Leu Asp Leu Lys Val Thr Ser Glu 35
40 45

25 Val Glu Val Lys Lys Ser Thr Glu Gln Gly His Ala Val Val Ala Asn 50
55 60

30 Leu Cys Ser Gly Val Val Leu Met Arg Pro His Pro Pro Ser Leu Val 65
70 75 80

35 Asp Val Leu Leu Lys Pro Gly Leu Asp Thr Thr Pro Gly Ile Gln Pro
85 90 95

40 Gly His Gly Ala Gly Asn Met Gly Val Asn Gly Ser Ile Trp Asp Phe
100 105 110

45 Glu Thr Ala Pro Thr Lys Val Glu Leu Glu Leu Ser Lys Gln Ile Ile 115
120 125

50 Gln Ala Cys Glu Val Arg Arg Gly Asp Ala Pro Asn Leu Gln Leu Pro 130
135 140

Tyr Lys Leu Tyr Pro Val Arg Gly Asp Pro Glu Arg Arg Lys Gly Arg 145
150 155 160

5

Leu Val Asn Thr Arg Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Lys Thr Pro Gln Asp
165 170 175

10

Thr Lys Ser Ala Ile His Ala Ala Cys Cys Leu His Pro Asn Gly Val
180 185 190

15

Leu Val Ser Asp Gly Lys Ser Thr Leu Gly Thr Thr Leu Gln His Gly 195
200 205

20

Phe Glu Leu Tyr Val Pro Thr Val Pro Tyr Ser Val Met Glu Tyr Leu 210
215 220

25

Asp Ser Arg Pro Asp Thr Pro Phe Met Cys Thr Lys His Gly Thr Ser 225
230 235 240

30

Lys Ala Ala Ala Glu Asp Leu Gln Lys Tyr Asp Leu Ser Thr Gln Gly
245 250 255

35

Phe Val Leu Pro Gly Val Leu Arg Leu Val Arg Arg Phe Ile Phe Ser
260 265 270

40

His Val Gly Lys Ala Pro Pro Leu Phe Leu Pro Ser Thr Tyr Pro Ala 275
280 285

45

Lys Asn Ser Met Ala Gly Val Asn Gly Gln Arg Phe Pro Thr Lys Asp 290
295 300

50

Val Gln Ser Ile Pro Glu Ile Asp Glu Met Cys Ala Arg Ala Val Lys 305
310 315 320

5

Glu Asn Trp Gln Thr Val Thr Pro Cys Thr Leu Lys Lys Gln Tyr Cys
325 330 335

10

Ser Lys Pro Lys Thr Arg Thr Ile Leu Gly Thr Asn Asn Phe Ile Ala
340 345 350

15

Leu Ala His Arg Ser Ala Leu Ser Gly Val Thr Gln Ala Phe Met Lys 355
360 365

20

Lys Ala Trp Lys Ser Pro Ile Ala Leu Gly Lys Asn Lys Phe Lys Glu 370
375 380

25

Leu His Cys Thr Val Ala Gly Arg Cys Leu Glu Ala Asp Leu Ala Ser 385
390 395 400

30

Cys Asp Arg Ser Thr Pro Ala Ile Val Arg Trp Phe Val Ala Asn Leu
405 410 415

35

Leu Tyr Glu Leu Ala Gly Cys Glu Glu Tyr Leu Pro Ser Tyr Val Leu
420 425 430

40

Asn Cys Cys His Asp Leu Val Ala Thr Gln Asp Gly Ala Phe Thr Lys 435
440 445

45

Arg Gly Gly Leu Ser Ser Gly Asp Pro Val Thr Ser Val Ser Asn Thr 450
455 460

50

Val Tyr Ser Leu Ile Ile Tyr Ala Gln His Met Val Leu Ser Ala Leu 465
470 475 480

5	Lys Met Gly His Glu Ile Gly Leu Lys Phe Leu Glu Glu Gln Leu Lys	485	490	495	
10	Phe Glu Asp Leu Leu Glu Ile Gln Pro Met Leu Val Tyr Ser Asp Asp	500	505	510	
15	Leu Val Leu Tyr Ala Glu Arg Pro Thr Phe Pro Asn Tyr His Trp Trp	520	525		515
20	Val Glu His Leu Asp Leu Met Leu Gly Phe Lys Thr Asp Pro Lys Lys	535	540		530
25	Thr Val Ile Thr Asp Lys Pro Ser Phe Leu Gly Cys Arg Ile Glu Ala	550	555	560	545
30	Gly Arg Gln Leu Val Pro Asn Arg Asp Arg Ile Leu Ala Ala Leu Ala	565	570	575	
35	Tyr His Met Lys Ala Gln Asn Ala Ser Glu Tyr Tyr Ala Ser Ala Ala	580	585	590	
40	Ala Ile Leu Met Asp Ser Cys Ala Cys Ile Asp His Asp Pro Glu Trp	600	605		595
45	Tyr Glu Asp Leu Ile Cys Gly Ile Ala Arg Cys Ala Arg Gln Asp Gly	615	620		610
50	Tyr Arg Phe Pro Gly Pro Ala Phe Phe Met Ser Met Trp Glu Lys Leu	630	635	640	625

Lys Ser His Asn Glu Gly Lys Lys Cys Arg His Cys Gly Ile Cys Asp
645 650 655

5

Ala Lys Ala Asp Tyr Ala Ser Ala Cys Gly Leu Asp Leu Cys Leu Phe
660 665 670

10

His Ser His Phe His Gln His Cys Pro Val Thr Leu Ser Cys Gly His 675
680 685

15

His Ala Gly Ser Lys Glu Cys Ser Gln Cys Gln Ser Pro Val Gly Ala 690
695 700

20

Gly Lys Ser Pro Leu Asp Ala Val Leu Lys Gln Ile Pro Tyr Lys Pro 705
710 715 720

25

Pro Arg Thr Ile Ile Met Lys Val Asp Asn Lys Thr Thr Thr Leu Asp
725 730 735

30

Pro Gly Arg Tyr Gln Ser Arg Arg Gly Leu Val Ala Val Lys Arg Gly
740 745 750

35

Ile Ala Gly Asn Glu Val Asp Leu Ser Asp Gly Asp Tyr Gln Val Val 755
760 765

40

Pro Leu Leu Pro Thr Cys Lys Asp Ile Asn Met Val Lys Val Ala Cys 770
775 780

45

Asn Val Leu Leu Ser Lys Phe Ile Val Gly Pro Pro Gly Ser Gly Lys 785
790 795 800

50

Thr Thr Trp Leu Leu Asn Gln Val Gln Asp Asp Asp Val Ile Tyr Thr
805 810 815

5

Pro Thr His Gln Thr Met Phe Asp Ile Val Ser Ala Leu Lys Val Cys
820 825 830

10

Arg Tyr Ser Ile Pro Gly Ala Ser Gly Leu Pro Phe Pro Pro Pro Ala 835
840 845

15

Arg Ser Gly Pro Trp Val Arg Leu Ile Ala Ser Gly His Val Pro Gly 850
855 860

20

Arg Val Ser Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Tyr Cys Asn His Leu Asp Ile 865
870 875 880

25

Leu Arg Leu Leu Ser Lys Thr Pro Leu Val Cys Leu Gly Asp Leu Gln
885 890 895

30

Gln Leu His Pro Val Gly Phe Asp Ser Tyr Cys Tyr Val Phe Asp Gln
900 905 910

35

Met Pro Gln Lys Gln Leu Thr Thr Ile Tyr Arg Phe Gly Pro Asn Ile 915
920 925

40

Cys Ala Ala Ile Gln Pro Cys Tyr Arg Glu Lys Leu Glu Ser Lys Ala 930
935 940

45

Arg Asn Thr Arg Val Val Phe Thr Thr Arg Pro Val Ala Phe Gly Gln 945
950 955 960

50

Val Leu Thr Pro Tyr His Lys Asp Arg Thr Gly Ser Ala Ile Thr Ile
965 970 975

5	Asp Ser Ser Gln Gly Ala Thr Phe Asp Ile Val Thr Leu His Leu Pro	
	980	985 990
10	Ser Pro Lys Ser Leu Asn Lys Ser Arg Ala Leu Val Ala Ile Thr Arg	995
	1000	1005
15	Ala Arg His Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Pro His Asp Gln Leu Gln	1010
	1015	1020
20	Glu Phe Phe Asn Leu Thr Pro Glu Arg Thr Asp Cys Asn Leu Ala	1025
	1030	1035
25	Phe Ser Arg Gly Asp Glu Leu Val Val Leu Asn Val Asp Asn Ala	1040
	1045	1050
30	Val Thr Thr Val Ala Lys Ala Leu Glu Thr Gly Ser Pro Arg Phe	1055
	1060	1065
35	Arg Val Ser Asp Pro Arg Cys Lys Ser Leu Leu Ala Ala Cys Ser	1070
	1075	1080
40	Ala Ser Leu Glu Gly Ser Cys Met Pro Leu Pro Gln Val Ala His	1085
	1090	1095
45	Asn Leu Gly Phe Tyr Phe Ser Pro Asp Ser Pro Ala Phe Ala Pro	1100
	1105	1110
50	Leu Pro Lys Glu Leu Ala Pro His Trp Pro Val Val Thr His Gln	1115
	1120	1125

	Asn Asn	Arg Ala Trp	Pro Asp	Arg Leu Val	Ala Ser	Met Arg Pro	1130
	1135		1140				
5							
	Ile Asp	Ala Arg Tyr	Ser Lys	Pro Met Val	Gly Ala	Gly Tyr Val	1145
	1150		1155				
10							
	Val Gly	Pro Ser Ile	Phe Leu	Gly Thr Pro	Gly Val	Val Ser Tyr	1160
	1165		1170				
15							
	Tyr Leu	Thr Leu Tyr	Ile Gly	Gly Glu Pro	Gln Ala	Leu Pro Glu	1175
	1180		1185				
20							
	Thr Leu	Val Ser Thr	Gly Arg	Ile Ala Thr	Asp Cys	Arg Glu Tyr	1190
	1195		1200				
25							
	Leu Asp	Ala Ala Glu	Glu Glu	Ala Ala Arg	Glu Leu	Pro His Ala	1205
	1210		1215				
30							
	Phe Ile	Gly Asp Val	Lys Gly	Thr Thr Ile	Gly Gly	Cys His His	1220
	1225		1230				
35							
	Ile Thr	Ser Lys Tyr	Leu Pro	Arg Ser Leu	Pro Lys	Asp Ser Val	1235
	1240		1245				
40							
	Ala Val	Val Gly Val	Ser Ser	Pro Gly Arg	Ala Ala	Lys Ala Val	1250
	1255		1260				
45							
	Cys Thr	Leu Thr Asp	Val Tyr	Leu Pro Glu	Leu Arg	Pro Tyr Leu	1265
	1270		1275				
50							

	Gln Pro	Glu Thr Ala	Ser Lys	Cys Trp Lys Leu Lys	Leu Asp Phe	1280
	1285		1290			
5						
	Arg Asp	Val Arg Leu	Met Val	Trp Lys Gly Ala Thr	Ala Tyr Phe	1295
	1300		1305			
10						
	Gln Leu	Glu Gly Leu	Thr Trp	Ser Ala Leu Pro Asp	Tyr Ala Arg	1310
	1315		1320			
15						
	Phe Ile	Gln Leu Pro	Lys Asp	Ala Val Val Tyr Ile	Asp Pro Cys	1325
	1330		1335			
20						
	Ile Gly	Pro Ala Thr	Ala Asn	Arg Lys Val Val Arg	Thr Thr Asp	1340
	1345		1350			
25						
	Trp Arg	Ala Asp Leu	Ala Val	Thr Pro Tyr Asp Tyr	Gly Ala Gln	1355
	1360		1365			
30						
	Val Ile	Leu Thr Thr	Ala Trp	Phe Glu Asp Leu Gly	Pro Gln Trp	1370
	1375		1380			
35						
	Lys Ile	Leu Gly Leu	Gln Pro	Phe Arg Arg Thr Phe	Gly Phe Glu	1385
	1390		1395			
40						
	Asn Thr	Glu Asp Trp	Ala Ile	Leu Ala Arg Arg Met	Asn Asp Gly	1400
	1405		1410			
45						
	Lys Asp	Tyr Thr Asp	Tyr Asn	Trp His Cys Val Arg	Glu Arg Pro	1415
	1420		1425			
50						
	His Ala	Ile Tyr Gly	Arg Ala	Arg Asp His Thr Tyr	His Phe Ala	1430
	1435		1440			

5	Leu Gly Thr Glu Leu Gln Val Glu Leu Gly Arg Pro Arg Leu Pro	1445
	1450 1455	
10	Pro Glu Gln Val Pro	1460
15	<210> 4 <211> 249 <212> PRT <213> Искусственная последовательность	
20	<220> <223> OPC 2 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO:1, расположенным между нуклеотидами 11611..12360	
	<400> 4	
25	Met Gln Trp Val Tyr Cys Gly Val Lys Ser Val Ser Cys Ser Trp Met 1 5 10 15	
30	Pro Ser Leu Ser Ser Leu Leu Val Trp Leu Thr Leu Ser Ser Phe Ser 20 25 30	
35	Pro Tyr Cys Leu Gly Ser Leu Leu Gln Ala Gly Tyr Trp Ser Ser Phe 40 45	35
40	Ser Glu Trp Phe Ala Pro Arg Phe Ser Val Arg Ala Leu Pro Phe Thr 55 60	50
45	Leu Pro Asn Tyr Arg Arg Ser Tyr Glu Gly Leu Leu Pro Asn Cys Arg 65 70 75 80	
50	Pro Asp Val Pro Gln Phe Ala Val Lys His Pro Leu Gly Ile Leu Trp 85 90 95	

His Met Arg Val Ser His Leu Ile Asp Glu Met Val Ser Arg Arg Ile
100 105 110

5

Tyr Arg Thr Met Glu His Ser Gly Gln Ala Ala Trp Lys Gln Val Val 115
120 125

10

Ser Glu Ala Thr Leu Thr Lys Leu Ser Arg Leu Asp Val Val Thr His 130
135 140

15

Phe Gln His Leu Ala Ala Val Glu Ala Asp Ser Cys Arg Phe Leu Ser 145
150 155 160

20

Ser Arg Leu Ala Met Leu Lys Asn Leu Ala Val Gly Asn Val Ser Leu
165 170 175

25

Glu Tyr Asn Thr Thr Leu Asp Arg Val Glu Leu Ile Phe Pro Thr Pro
180 185 190

30

Gly Thr Arg Pro Lys Leu Thr Asp Phe Arg Gln Trp Leu Ile Ser Val 195
200 205

35

His Ala Ser Ile Phe Ser Ser Val Ala Ser Ser Val Thr Leu Phe Thr 210
215 220

40

Val Leu Trp Leu Arg Ile Pro Ala Leu Arg Tyr Val Phe Gly Phe His 225
230 235 240

45

Trp Pro Thr Ala Thr His His Ser Asn 245

50

<210> 5
<211> 265

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> OPC 3 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO:1, расположенным между нуклеотидами 12219..13016

<400> 5

10 Met Ala Tyr Gln Arg Ala Arg Phe His Leu Leu Leu Cys Gly Phe Val 1
5 10 15

15 Cys Tyr Leu Val His Ser Ala Leu Ala Ser Asn Ser Ser Ser Thr Leu
20 25 30

20 Cys Phe Trp Phe Pro Leu Ala His Gly Asn Thr Ser Phe Glu Leu Thr 35
40 45

25 Ile Asn Tyr Thr Ile Cys Lys Pro Cys Pro Thr Ser Gln Ala Ala Gln 50
55 60

30 Gln Arg Leu Glu Pro Gly Arg Asn Val Trp Cys Lys Ile Gly His Asp 65
70 75 80

35 Arg Cys Glu Glu Arg Asp His Asp Glu Leu Ser Met Ser Ile Pro Ser
85 90 95

40 Gly Tyr Asp Asn Leu Lys Leu Glu Gly Tyr Tyr Ala Trp Leu Ala Phe
100 105 110

45 Leu Ser Phe Ser Tyr Ala Ala Gln Phe His Pro Glu Leu Phe Gly Ile 115
120 125

50 Gly Asn Val Ser Arg Val Phe Val Asp Lys Arg His Gln Phe Ile Cys 130
135 140

Ala Glu His Asp Gly Gln Asn Ser Thr Ile Ser Ala Arg His Asn Ile 145
150 155 160

5

Ser Ala Ser Tyr Ala Val Tyr Tyr His His Gln Ile Asp Gly Gly Asn
165 170 175

10

Trp Phe His Leu Glu Trp Leu Arg Pro Phe Phe Ser Ser Trp Leu Val
180 185 190

15

Leu Asn Ile Ser Trp Phe Leu Arg Arg Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser 195
200 205

20

Arg Arg Ile Tyr Gln Ile Leu Arg Pro Thr Arg Pro Arg Leu Pro Val 210
215 220

25

Ser Trp Ser Phe Arg Thr Ser Ile Val Ser Asn Leu Thr Gly Pro Gln 225
230 235 240

30

Gln Arg Lys Val Pro Leu Pro Ser Gly Gly Arg Pro Asn Val Val Lys
245 250 255

35

Pro Ser Ala Phe Pro Ser Thr Ser Arg 260 265

40

<210>	6
<211>	183
<212>	PRT
<213>	Искусственная последовательность

45

<220>
<223> OPC 4 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO:1, расположенным между нуклеотидами 12761..13312

50

<400> 6

Met Ala Ala Thr Ile Leu Phe Leu Leu Ala Gly Ala Gln His Leu Met 1
5 10 15

5

Val Ser Glu Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Thr His Leu Ser
20 25 30

10

Asp Ile Lys Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Gly Phe Met Val Leu Gln 35
40 45

15

Asn Ile Asn Cys Phe Gln Ser His Arg Ala Ser Thr Ala Gln Gly Thr 50
55 60

20

Thr Pro Leu Arg Arg Ser Ser Gln Cys Arg Glu Ala Val Gly Ile Pro 65
70 75 80

25

Gln Tyr Ile Thr Ile Thr Ala Asn Val Thr Asp Glu Ser Tyr Leu Tyr
85 90 95

30

Asn Ala Asp Leu Leu Met Leu Ser Ala Cys Leu Phe Tyr Ala Ser Glu
100 105 110

35

Met Ser Glu Lys Gly Phe Lys Val Ile Phe Gly Asn Ile Ser Gly Val 115
120 125

40

Val Ser Ala Cys Val Asn Phe Thr Asp Tyr Val Ala His Val Thr Gln 130
135 140

45

His Thr Gln Gln His His Leu Val Ile Asp His Ile Arg Leu Leu His 145
150 155 160

50

Phe Leu Thr Pro Ser Thr Met Arg Trp Ala Thr Thr Ile Ala Cys Leu
165 170 175

5	Leu Ala Ile Leu Leu Ala Val	180
	<210> 7	
	<211> 201	
10	<212> PRT	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
15	<223> OPC 5 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO:1, расположенным между нуклеотидами 13309..13914	
	<400> 7	
20	Met Lys Cys Ser Cys Lys Leu Gly His Phe Leu Thr Pro His Ser Cys 1 5 10 15	
25	Phe Trp Trp Leu Phe Leu Leu Cys Thr Gly Leu Ser Trp Ser Phe Val 20 25 30	
30	Asp Gly Asn Asp Asp Ser Ser Thr Ser Gln Tyr Ile Tyr Asn Leu Thr 40 45	35
35	Ile Cys Glu Leu Asn Gly Thr Glu Trp Leu Ser Gly His Phe Asp Trp 55 60	50
40	Ala Val Glu Thr Phe Val Leu Tyr Pro Val Ala Thr His Ile Ile Ser 70 75 80	65
45	Leu Gly Phe Leu Thr Thr Ser His Phe Leu Asp Ala Leu Gly Leu Gly 85 90 95	
50	Ala Val Ser Ala Thr Gly Phe Ile Gly Glu Arg Tyr Val Leu Ser Ser 100 105 110	

Met Tyr Gly Val Cys Ala Phe Ala Ala Phe Val Cys Phe Val Ile Arg 115
120 125

5

Ala Ala Lys Asn Cys Met Ala Cys Arg Tyr Ala Arg Thr Arg Phe Thr 130
135 140

10

Asn Phe Ile Val Asp Asp Arg Gly Arg Ile His Arg Trp Lys Ser Ser 145
150 155 160

15

Ile Val Val Glu Lys Leu Gly Lys Ala Glu Val Gly Gly Asp Leu Val
165 170 175

20

Asn Ile Lys His Val Val Leu Glu Gly Val Lys Ala Gln Pro Leu Thr
180 185 190

25

Arg Thr Ser Ala Glu Gln Trp Glu Ala 195 200

30

<210> 8
<211> 173
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

35

<220>
<223> OPC 6 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO:1,
расположенным между нуклеотидами 13902..14423

40

<400> 8

Met Gly Ser Leu Asp Asp Phe Cys Asn Asp Pro Thr Ala Ala Gln Lys 1
5 10 15

45

Leu Val Leu Ala Phe Ser Ile Thr Tyr Thr Pro Ile Met Ile Tyr Ala
20 25 30

50

Leu Lys Val Ser Arg Gly Arg Leu Leu Gly Leu Leu His Ile Leu Ile 35
40 45

5

Phe Leu Asn Cys Ser Phe Thr Phe Gly Tyr Met Thr Tyr Val His Phe 50
55 60

10

Gln Ser Thr Asn Arg Val Ala Phe Thr Leu Gly Ala Val Val Ala Leu 65
70 75 80

15

Leu Trp Gly Val Tyr Ser Leu Thr Glu Ser Trp Lys Phe Ile Thr Ser
85 90 95

20

Arg Cys Arg Leu Cys Cys Leu Gly Arg Arg Tyr Ile Leu Ala Pro Ala
100 105 110

25

His His Val Glu Ser Ala Ala Gly Leu His Ser Ile Pro Ala Ser Gly 115
120 125

30

Asn Arg Ala Tyr Ala Val Arg Lys Pro Gly Leu Thr Ser Val Asn Gly 130
135 140

35

Thr Leu Val Pro Gly Leu Arg Ser Leu Val Leu Gly Gly Lys Arg Ala 145
150 155 160

40

Val Lys Arg Gly Val Val Asn Leu Val Lys Tyr Gly Arg 165
170

45

<210> 9
<211> 128
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

50

<220>

<223> OPC 7 MSV 94881, кодируемая участком последовательности SEQ ID NO:1, расположенным между нуклеотидами 14413..14799

<400> 9

5

Met Ala Gly Lys Asn Gln Ser Gln Lys Lys Arg Arg Asn Ala Ala Pro 1
5 10 15

10

Met Gly Lys Gly Gln Pro Val Asn Gln Leu Cys Gln Leu Leu Gly Thr
20 25 30

15

Met Ile Lys Ser Gln Arg Gln Gln Ser Arg Gly Gly Gln Ala Lys Lys 35
40 45

20

Lys Lys Pro Glu Lys Pro His Phe Pro Leu Ala Ala Glu Asp Asp Ile 50
55 60

25

Arg His His Leu Thr Gln Ala Glu Arg Ser Leu Cys Leu Gln Ser Ile 65
70 75 80

30

Gln Thr Ala Phe Asn Gln Gly Ala Gly Thr Ala Ser Leu Ser Ser Ser
85 90 95

35

Gly Lys Val Ser Phe Gln Val Glu Phe Met Leu Pro Val Ala His Thr
100 105 110

40

Val Arg Leu Ile Arg Val Thr Ser Thr Ser Ala Ser Gln Gly Ala Asn 115
120 125

45

<210> 10

<211> 14843

<212> ДНК

<213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней

50

<400> 10

tttgtgtacc ttggaggcgt gggtagagcc ctgccccacc ccttggtccc tgttctagcc 60

5	cgacaggtac ctttctctct cggggcgagc ggcgcgcctg ctgtccctt gcggcgggaa	120
	ggacctcccg agtatttccg gagagcacct gctttacggg atctccgcc ttaaccatg	180
	tctgggatgt tctcccggtg catgtgcacc cgggtgccc gggatatttg gaacgcggc	240
10	caagtctatt gcacacggtg tctcagtga cgggtctctt tctctccaga acttcaggac	300
	acggacctcg gtgcagttgg cttgtttcac aagcctaaag acaagctcca ttggaaagtt	360
	cccattggta tccccaggt ggaatgttct ccatctgggt gttgctggct gtcaaccatt	420
15	tttcttttag cgcgcatgac ctccggcaat cacaacttcc ttcaacgact cgtgaagggt	480
	gctgacgtat tgtaccgtga cggttgctta acccctagac acctccgtga actccaagtt	540
	tacgagcgtg gttgcaattg gtatccgatt acggggcctg tgctgggat ggctgtgtac	600
20	gcgaactcca tgcacgtgtc cgaccaaccg ttccctgggt ccaactcatgt gtaacaaat	660
	tcccctttgc ctcaacgggc ttgtcggcag ccgttctgtc cgttcgaaga ggcccattct	720
	agcatataca ggtgggaaaa atttgtaatt tttatggatt cctcctccga cggtcgatct	780
25	cgcgatgatgt ggactccgga atccgatgac tccacggctt tggaagttct gccgcccag	840
	ctagaacacc aggtcaaggt ccttgttcgg agctttcccg cccatcacct tgtcgacct	900
	gccgattggg agctcactga gtcccctgag aacggttttt ccttcagcac gtcacatcct	960
30	tgccgctacc ttgttcggga cccggctgta tccgaaggca agtgttggt ttctgtctt	1020
	ttgagccagt cagccgaagt gctcagtcgc gaggcgcac tggtaccgc ctatggttac	1080
	caaaccaagt ggggtgtgcc tggcaagtac atccagcgca gacttcaagt tcacggctct	1140
35	cgtgctgtgg tcgacctga tgggtccatt cacgttgaag cattgtcttg ccccagttct	1200
	tggtatcaggc acttgaccct gaatgatgat gtcaccccg gattcgttcg cctaattgtct	1260
	cttcgcattg tgccgaacac agagcctacc acacaccgga tctttcgttt tggagtgcac	1320
40	aagtggatat gtgccgccgg caaacggggc cgtggcaagc gtgccgcaa aagtgagaaa	1380
	gactcggtt ccacctcaa ggttgccga ccgacttcca ccagtggaat cgtcacctac	1440
	tccccacctg cggacgggtc ttgtggttgg catgcccttg ccgccatact gaaccggatg	1500
45	attaataatg acttcacgtc ccctctgcct cgggtacaaca ggccggagga cgattgggct	1560
	tctgatgggtg accttgcctc ggccattcaa tgtttgcaac tacctgccgc catagctcgg	1620

5	aaccgcgcct gccctaacgc caaataacctc gtaaaactca acggagttca ttgggaggta	1680
	gagggtgaggc ctggaatggc tcctcgctcc ctctctcgtg agtgcgttgt tggcgtctgc	1740
	tctgaaggct gtgtcgcgtc gccttaccgc gaggacgggt tgccataacg tgcacttgag	1800
10	gccctggcgt ctgcttatag actgccttca gactgtgttt gtgatggat tattgacttc	1860
	cttgccaatc cacctcccca ggagttctgg actcttgaca aaatgttgac ttccccgtca	1920
	ccggagcagt ccggcttctc tagtctgtat aaattgttgt tagaggctct gccgcagaaa	1980
15	tgccgatcca cagaagggga attcatctat actgttgaga ggatgttgaa ggattgtccg	2040
	agctccaaac aggccatggc cctccttgca aaaattaagg tcccatcctc aaaggcccca	2100
	tccgtgactc tgaacgagt cttccccacg gatgttccag tcaactctga gttaatatct	2160
20	tgggaagagc ccaaagacct tggcgctgct gttgtcctat gtccatcgga tgcaaaagaa	2220
	tctaaggaaa cagcccctga agaagctcaa gcgagaaacc gtaaggctct ccaccctgtg	2280
	gtccttaccg aggaacttag cgagcaacag gtgcaggtgg ttgaggggtga tcaggatatg	2340
25	ccactggatt tgacttgcc aaccttaacc gctacggcga cccctgttag agggccggta	2400
	ccggacaatt tgagctctgg cattgggtgcc cagcccgtca ccgttcaaga actcattctg	2460
	gcgaggcctg caccctgtct tgttgagcgc tgtggcacgg agtcgaacgg cagcagttca	2520
30	tttctggatt tgctgacgt gcagacctcg gaccagcctt tagacctgtc cctggccgcg	2580
	tggcctgtaa gggctaccgc gtctgacccc ggttggtacc acggtaggcg tgagcctgtc	2640
	tttgtgaagc ctcgaggtgt tttctctgat ggcgagtcgg cccttcagtt cggagagctt	2700
35	tccgaagcca gttctgtcgt cgatgaccgg acaaaagaag ctccggtggt tgacgcccc	2760
	atcgatttga caacttcgaa cgagacgctc tctgggtctg acccctttga attcgccaaa	2820
	ttcaggcgcc cgcgtttctc cgcgcaagct ttaatcgacc gaggtggtcc gcttgccgat	2880
40	gttcatgcaa agataaagag tcgggtatat gaacaatgcc ttcaagcttg tgaacctggt	2940
	agtcgtgcga cccagccac caagaagtgg ctcgacaaaa tgtgggacag ggtggacatg	3000
	aaaacttggc gctgcacctc gcagttccaa gctggtcaca ttcttgagtc cctcaaattc	3060
50	ctccctgaca tgattcaaga cacaccgcct cctgttccca ggaagaaccg agctgggtgac	3120
	agtgccggcc tgaagcaact ggtggcgcag tgggatagga aattgagtgt gacaccccc	3180

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

acaaaaccgg ttggaccggt gcttgaccag accgtccctc tgcctatgga catccagcaa 3240
gaagatgcca tctccgctga caagccaccc cattcgcaa acccttctag tcaagtagat 3300
gtgggtggag gttggaaaag ttttatgctc tccggcaccg gtttcgcggg gtccgttagt 3360
cagcgcctta cgacatgggt ttttgagggt ctctcccatc tcccagcttt tatgtcaca 3420
cttttctcgc cacggggctc tatggctcca ggtgattggc tgtttgacag tgctgttcta 3480
cttgctctcc tgctctgccg ttcttaccga atactcggat gccttccctt attgggtgtc 3540
ttttctgggt ctgtgcgggt tggtcgtttg ggtgtttttg gttcttggtt ggcttttgc 3600
gtatttttat tctcgactcc acccgaccca gtcggttctt ctgtgacca cgattcgccg 3660
gagtgtcatg ctgagctttt ggctcttgag cagcgccaac tttgggaacc tgtgcgcagc 3720
cttgtggctg ggccatcggg cctcttatgc gtcattcttg gcaagttact cgggtgggtca 3780
cgttgtctct ggtttgttct cctacgtata tgcattgctg cagatttggc aatttctctt 3840
atztatgtgg tgtcccaagg gcgttgtcac aagtgttggg gaaagtgtat aaggacggct 3900
cctgcagaag tgacccttaa tgtgtttcct ttttcgcgcg ccaccgcctc atctcttgtg 3960
tccttgtgtg atcggttcca agcgccaaaa ggagttgacc ccgtgcactt ggcgacaggc 4020
tggcgcggtt gctggtgtgg tgagagccct attcatcaat cacacaaaa accgatagct 4080
tatgccaaact tggatgaaaa gaagatatcc gccagacgg tgattgctgt cccgtatgat 4140
cccagtcagg ccattaaatg cctgaaagt ttgcaggcag gaggggctat tgtggaccag 4200
cctacgcccg aggtcgtccg tgtgtctgag attcccttct cgccccatt ttttccgaag 4260
gtcccagtca acccagattg caggggtgtg gtagattcgg acacttttgt ggctgcggtc 4320
cgctgcgggt attcgacagc acaactggc cttggtcggg gcaactttgc caagctaaat 4380
cagaccccc tcaggaactc tgtccccacc aaaacaactg gtggggcctc atacaccctt 4440
gccgtggccc aggtatctgt gtggactctt gttcatttca tcctcggcct ttggttaacg 4500
tcacctcaag tgtgtggctg agggacctct gaccgtggt gttcgaacct ttttctgtat 4560
cctacttatg gccccggagt tgtgtgttcc tctcgactct gcgtgtctgc cgacggagtt 4620
accctgccat tgttctcagc cgttgccat ctttccggt gagaggtggg gatttttatt 4680
ttggtgcttg cctccttggg cgctttagcc caccgcttg ctcttaaggc agacatgtca 4740

5	atgggtctttt tggcgttttg tgcttaacgcc tggcccatga gctcctgggtt aatttgcttc	4800
	tttcctatgc tcttgagggtg ggtaaccctt catcctctca ctatgctttg ggtgcactca	4860
	tttttggtgt tttgcctacc agctgccggo gttctctcgc tgggaataac cgggtcttctt	4920
10	tgggcagttg gccgtttcac ccaggttgcc ggaattatca caccttatga catccaccag	4980
	tatacctccg gaccacgtgg tgcagctgct gtagcaacgg ctccagaagg tacttacatg	5040
	gcggccggtt ggagagccgc tttgactgga cggactttga tcttcacacc atctgcagtc	5100
15	ggatcccttc ttgaagggtgc tttcagaact caaaagccct gccttaacac cgtgaatgtc	5160
	gtaggctctt cccttggttc tggaggagtt ttcaccattg atggcagaag agtcatcgtc	5220
	actgccaccc atgtgttgaa tggtaacaca gccagggtca ctggtgattc ctacaaccgc	5280
20	atgcacacgt tcaataactaa tgggtgattat gcctgggtccc atgctgatga ctggcaaggc	5340
	gttgccccta tggttaagat cgctaagggg tatcgcggtc gtgcctactg gcaaacgtca	5400
	accggagtcg aacctggcat catgggggaa ggattcgcct tctgtttcac taactgtggc	5460
25	gactcagggt cacctgtcat ttcagaagct ggtgacctta ttggagtcca taccggttca	5520
	aacaaactcg gttctggtct tgtgacaacc cctgaagggg agacctgctc catcaaggaa	5580
	actaggctct ctgacctttc tagacatttt gcagggtcaa gcgtccctct tggggacatt	5640
30	aagttgagcc cagccatcat cctgatgtg acaactattc cgagtgactt ggcacgcctc	5700
	cttgcttctg tccccgtgat ggaagggtggc ctctcaactg tccagctttt gtgcgtcttt	5760
	ttccttctct ggcgcatgat gggccatgcc tggacacca ttgttgccgt aggcttcttt	5820
35	ttgctgaatg aaattctccc agcagtcttg gtccgagctg tgttctcttt tgcactcttt	5880
	gtacttgcat gggccacccc ctggtcggca caagtgttga tgattagact cctcacggcg	5940
	gctctcaacc gcaacagggt gtccctggcg ttctacgcac tcggagggtg cgttggcctg	6000
40	gccacagaaa tcgggacttt tgctgggtgga tggcctgaac tgtcccaagc cctctcgaca	6060
	tactgcttcc tgcccagggt ccttgctgtg actagttatg tccccaccat catcatcggt	6120
	gggctccatg cctcggcgt aattttgtgg ttattcaa at accgatgcct ccacaacatg	6180
45	ctggttggtg atgggagttt ctcaagcgt ttcttcctac ggtattttgc tgagggtaat	6240
	cttaggaaag gcgtgtcgca gtccgtgtggc atgaataacg aatccctgac agctgctttg	6300

gcttgcaagt tgtcgcaagc tgacctgat tttttgtcca gtttaacgaa cttcaagtgc 6360

5 tttgtgtccg cttcaaacat gaaaaatgca gctggccaat acatcgaggc ggcgtatgct 6420

agagctctgc gtcaggagct ggctctcttg gttcagggtt acaagatgaa aggagtattg 6480

gccaagctcg aggctttcgc tgagacggcc actccgtcac ttgacacagg tgacgtgatt 6540

10 gttctgcttg ggcaacaccc ccatggatcc atcctcgaca ttaatgtggg gggtgaaagg 6600

aaaactgtgt ctgtgcaaga aacacgatgc ctgggtggtt ccaaattcag tgtctgcact 6660

15 gtcgtgtcca acacgcccggt ggataccttg accggcatcc cacttcagac gccaacccca 6720

ctttttgaaa atggcccgcg ccacgcagc gaggacgacg acctaaagt tgagagaatg 6780

aaaaaacact gtgtatccct cggcttcac aaaatcaatg gtaaagttaa ctgcaaaatt 6840

20 tgggacaagt ctaacggcga caccttttac acggatgatt cccgatacac tcaagaccat 6900

gcttttcagg acaggtcaac cgactataga gacagggatt atgaagggtg acagaccgcc 6960

ccccaacagg gattcgatcc aaagtccga gcccctgttg gcactgttgt aatcgggtggc 7020

25 attacgtata acaggcatct ggtcaaagggt aaggagggtcc tagttcccaa acctgacaac 7080

tgccctgaag ctgccagact gtcccttgag caagctcttg ctgggatggg ccaaacttgt 7140

30 gaccttacag ctaccgaagt ggagaaacta aagcgcatca ttagtcaact ccaagggtctg 7200

accactgaac aggctttaa ctgctagccg ccagcggctt gaccgctgt ggccgcggcg 7260

gcctagtgtg aactgaaacg gcggtaaaaa tcgtaaaata ccacagcaga actttcacct 7320

35 taggctcttt agacctaaaa gtcacctccg aggtggagggt gaagaaatca actgagcagg 7380

ggcacgctgt cgtggcgaac ttatgttccg gtgtcgtctt gatgaggcct caccaccgt 7440

40 cccttgttga cgttctctc aaaccggac ttgacacaac acccggcatt caaccagggc 7500

atggggccgg gaatatggc gtgaacggtt ctatttggga ttttgaaact gcaccacaa 7560

aggtagaact agagttgtcc aagcaaataa tccaagcatg tgaagtcagg cgcggggacg 7620

45 cccctaacct ccaactcccc tacaagcttt atcctgtcag gggggacccc gagcggcgta 7680

aaggctgcct tgtcaacact aggtttggag atttacctta caaaactccc caagacacca 7740

50 agtccgcaat tcatgaggct tgttgctgc atcccaatgg ggtcctcgtg tctgatggta 7800

aatccagct ggggtaccact cttcaacatg gtttcgagct ttatgtcccc actgtacctt 7860

	atagtgtcat ggaatacctt gattcacgcc ctgacacccc ttttatgtgt actaaacatg	7920
5	gcacttccaa ggctgctgca gaggacctcc aaaaatatga cctatccact caagggtttg	7980
	tcttgcttgg ggtcctacgc ctagtgcgca ggttcatctt tagccatggt ggtaaggcgc	8040
	caccactggt ccttccatca acctaccctg ccaagaactc catggcaggg gtcaatggcc	8100
10	agaggttccc aacaaaggat gtccagagca tacctgaaat tgatgaaatg tgcgcccgtg	8160
	ccgtcaagga aaattggcag actgtgacac cttgcaccct caaaaaacag tactgttcca	8220
15	aacctaaaaac tagaaccatc ctaggtacca acaacttcat agccttggct cacaggtcag	8280
	cactcagtgg tgtcacccag gcgttcatga agaaggcctg gaagtcccca attgccttgg	8340
	ggaaaaacaa gtttaaggaa ttgcattgca ctgtcgccgg cagatgcctt gaggctgacc	8400
20	tggcttctctg cgatcgcagc acccccgcca ttgtgaggtg gtttgttgcc aacctcctgt	8460
	atgaacttgc aggatgtgaa gagtacttgc ctagctacgt gctcaactgt tgccatgacc	8520
25	ttgtggcaac gcaggatggc gctttcacaa aacgcggtgg cctgtcgtcc ggggaccccg	8580
	tcaccagtgt gtccaacacc gtctactcac tgataattta cgcccagcac atgggtgcttt	8640
	cggccttgaa gatgggtcat gaaattggtc tcaagttcct tgaggaacag ctcaaatttg	8700
30	aggaccttct tgaaatccag cccatgttag tgtattctga tgacctcgtc ttgtatgcgg	8760
	aaagaccac ttttcccaac taccattggt gggtcgagca tcttgacctg atgttgggct	8820
35	ttaaaacgga cccaaagaaa actgtcataa ctgataaacc cagttttctc ggctgcagaa	8880
	ttgaagcagg acggcagtta gtccccaatc gcgaccgtat tctggctgct cttgcatatc	8940
	atatgaaggc gcagaacgcc tcagagtatt atgcgtccgc tgccgcaatt ctgatggatt	9000
40	cgtgtgcttg cattgaccat gaccccgagt ggtatgagga cttatctgc ggcacgccc	9060
	ggtgtgctcg ccaggacggt taccgttttc caggcccggc atttttcatg tccatgtggg	9120
45	agaagctgaa aagtcataac gaagggaaga aatgccgtca ctgcggcatc tgcgacgcca	9180
	aagccgacta tgcgtccgcc tgtggacttg atttgtgttt gttccattca cactttcatc	9240
	aacactgccc agtcaactctg agctgtggcc accatgccgg ttcaaaggaa tgttcgcagt	9300
50	gtcagtcacc tgtcggggct ggcaaatccc cccttgacgc tgtgctgaaa caaatccgt	9360
	acaaacctcc tcgtaccatt atcatgaagg tggacaacaa aacaacgacc cttgacccgg	9420

5	gaagatatca gtcccgtcga ggtcttggtg cagtcaaaag aggtattgca ggtaatgagg	9480
	ttgatctttc tgatggagac taccaagtgg tgcctctttt gccgacttgc aaagacataa	9540
	acatggtgaa ggtggcttgc aacgtactac tcagcaagtt tatagtaggg ccgccagggt	9600
10	ccgaaaaaac cacctggcta ctgaaccaag tccaggacga tgatgtcatt tacacaccta	9660
	ctcatcagac aatgtttgac atagtcagtg ctcttaaagt ttgcaggat tccatcccag	9720
	gagcctcagg actccctttt ccaccacctg ccagggtccg gccgtgggtt aggtcctcgc	9780
15	ccagcggaca tgtccctggc cgagtgtcat atctcgatga ggcaggatat tgcaatcatc	9840
	tagacattct aaggctgctt tccaaaacac cccttggtg tttgggtgac cttcagcaac	9900
	ttcaccgggt cggctttgat tctattggt atgtgttcga tcagatgcct cagaagcagc	9960
20	tgaccacat ttatagattt ggccctaaca tctgtgcagc catccagcct tgttacaggg	10020
	agaaacttga atccaaggcc aggaacacca gagtgggttt caccaccgg cctgtggcct	10080
	ttggtcagg cctgacaccg taccacaaag atcgtaccgg ctctgcaata actatagatt	10140
25	catcccagg ggcgacctc gacattgtga cattgcatct accatcgcca aagtccttaa	10200
	acaaatccc agcacttgta gccatcactc gggcaagaca tgggttggtc atttatgacc	10260
	ctcatgacca actccaggag tttttcaact taacccccga gcgcactgat tgtaaccttg	10320
30	cgttcagccg tggggatgag ctggttggtt tgaatgtgga taatgcggtc acaactgtag	10380
	cgaaggccct agagacagg tcccccgat ttcgagtatc ggaccggagg tgcaagtctc	10440
	tcttagccgc ttgttcggcc agtctagaag ggagctgcat gccactacca caagtagcac	10500
35	ataacctggg gttttacttt tccccggaca gccagcttt tgcaccttg caaaagagc	10560
	tgggccaca ttggccagt gtcaccacc agaataatcg agcgtggcct gatcgacttg	10620
	tcgctagtat gcgccaatt gatgccgct acagcaagcc aatggtcggg gcagggtatg	10680
40	tggtcggggc atccattttt cttggcactc ctggtgtggt gtcatactat ctcacattat	10740
	acatcggggg cgagcctcag gccctgccag aaacactcgt ttcaacagga cgtatagcca	10800
	cagattgtcg ggaatatctc gacgcggctg aggaagaggc agcgagagaa cttccccacg	10860
50	catttattgg cgatgtcaaa ggcactacgg tcggggggtg tcaccacatt acatcgaaat	10920
	acctacctag gtccctgcct aaagactctg ttgctgtggt tggggtgagt tcgcccggta	10980

	gggctgctaa agccgtgtgc actctcaccg atgtgtacct ccccgaaactc cgaccatatt	11040
	tgcaaccgga gacggcatca aaatgctgga aacttaaact ggatttcagg gatgttcgac	11100
5	tgatggctctg gaaaggcgcc acagcctatt tccagttgga agggctgaca tggtcagcgc	11160
	tgcccgatta tgctaggttc attcagctac ccaaggatgc cgttgtgtac atcgatccgt	11220
10	gtatagggcc ggcaacagcc aatcgcaagg ttgtgcaaac cacagactgg cggggccgacc	11280
	tggcagtgac accgtatgat tacggtgctc aggtcatttt gacaacagcc tggttcgagg	11340
	accttgggcc gcagtggaag attttggggt tgcagccttt cagacgaaca tttggctttg	11400
15	agaacactga agattgggca attctcgac gccgtatgaa tgacggcaaa gattacactg	11460
	actataattg gcatttgtga cgagaacgcc cacacgcaat ttacggggcg gcccgtgacc	11520
20	atacgtatca ttttgcctt ggcactgaac tgcaagtaga gctgggcaga ccccggtgc	11580
	ctcctgagca agtgccgtga acgcggagtg atgcaatggg ttcactgtgg agtaaaatca	11640
	gtcagttgtt cgtggatgcc ttcactgagt tccttgtag tgtggttgac attgtcatct	11700
25	ttctcgccat attgtttggg ttcactgttg caggctggtt attggtcttc cttctcagag	11760
	tggtttgctc cgcgtttctc cgttcgcgt ctgccattca ctctccgaa ctatcgaagg	11820
30	tcctatgagg gcttgctacc caactgcaga ccggatgtcc cacaattcgc agttaagcac	11880
	ccgttgggta tactttggca tatgcgagtc tcccaccta ttgacgaaat ggtctctcgc	11940
	cgcatttacc ggaccatgga acattcgggt caagcggcct ggaagcaggt tgtagtgaa	12000
35	gccactctca caaaactgtc aaggcttgac gtagtcactc atttccaaca cctggccgca	12060
	gtggaggctg attcttgccg ctctcttagc tcacgactcg cgatgctgaa aaaccttgcc	12120
40	gttggaatg tgagcctgga gtacaacact actttggacc gcgttgagct catctttccc	12180
	acaccaggta cgaggcccaa gttgaccgat tttaggcaat ggcttatcag cgtgcacgct	12240
	tccatcttct cctctgtggc ttogtctgtt accttggtca cagtgctttg gcttcgaatt	12300
45	ccagctctac gctatgtttt tggtttccat tggcccacgg caacacatca ttcgaactaa	12360
	ctatcaatta cactatatgt aagccatgcc ctaccagtca agctgcccaa caaagactcg	12420
50	agcctggccg taacgtgtgg tgcaaaatag ggcacgacag gtgtgaggaa cgtgaccatg	12480
	atgagttgtc aatgtccatt ccgtccgggt acgacaacct caaacttgag ggttattatg	12540

	cttggctggc tttttgtcc ttttcctacg cggcccaatt ccatccggag ctgttcggaa	12600
5	taggaaacgt gtcgcgcgtc tttgtggata agcgacacca gttcatttgc gccgagcatg	12660
	atggacaaaa ttcaaccata tctgccagac acaacatctc cgcgtcgtat gcggtgtatt	12720
	accatcatca aatagacggg ggcaattggt ttcatttgga atggctgga ccattctttt	12780
10	cctcctggct ggtgctcaac atctcatggt ttctgaggcg ttgcctgca agccctgctt	12840
	ctcgacgcat ctatcagata ttaagaccaa cagaccgcg gctgccggtt tcatggctct	12900
15	tcagaacatc aattgtttcc aatctcacag ggctcaaca gcgcaaggta ccaactccct	12960
	caggaggtcg tcccaatgtc gtgaagccgt cggcattccc cagtacatca cgataacggc	13020
	taatgtgacc gatgaatcgt atttgtacaa cgcggacttg ctgatgcttt ccgcgtgcct	13080
20	tttctacgcc tcggaaatga gcgagaaagg cttcaaagtc atctttggga atatttctgg	13140
	cgttgtttcc gcttgtgtta atttcacaga ttatgtggcc catgtgacct aacacactca	13200
	gcagcaccat ttggtaattg atcacattcg gttactacac ttcttgacac cgtctacgat	13260
25	gaggtgggct acaaccattg cttgtttgtt tgccattctt ttggcggtat gaaatgttct	13320
	tgcaagttgg ggcatttctt gactcctcac tcttgcttct ggtggctttt tttgctgtgt	13380
30	accggcttgt cttggctcctt tgtcgatggc aacgacaaca gctcgacatc ccaatacata	13440
	tataatttga cgatatgca gctgaatggg accgaatggt tgtccggtca ttttgattgg	13500
35	gcagtcgaaa cctttgtgct ttaccagtt gccactcata tcatttcaact gggttttctc	13560
	acaacaagcc atttccttga tgcgctcggc ctcggcgctg tgtccgccac aggattcatt	13620
	ggcgagcggc atgtacttag cagcatgtac ggcgtttgcg ccttcgcggc gctcgtatgt	13680
40	tttgtcatcc gtgctgctaa aaattgcatg gcttgccgct atgccgcac ccggtttacc	13740
	aacttcatcg tggacgaccg gggaagaatc catcgatgga agtcttcaat agtggtggag	13800
45	aaattgggca aagctgaagt cggtggtgac cttgtcaaca ttaagcatgt tgtcctcgaa	13860
	ggggttaaag ctcaaccctt gacgaggact tcggctgagc aatgggaagc ctagacgact	13920
	tttgcaacga tcccaccgcc gcacaaaaac tcgtgctggc ctttagcatc acatatacac	13980
50	ccataatgat atacgccctt aaggtgtcac gcggccgact cctggggctg ttgcacatct	14040
	tgatatttct gaattgttcc tttacttttg ggtacatgac atatgtgcat tttcaatcca	14100

ccaaccgtgt cgcaactcact ctgggggctg tagtcgcctt tttgtggggt gtttacagcc 14160

5 tcacagagtc atggaagttc atcacttcca gatgcagatt gtgttgcta ggccggcgat 14220

acattctggc cctgcccac cagtagaaa gtgctgcagg cctccattca atcccagcg 14280

ctggttaaccg agcatagct gtgagaaagc ccggactaac atcagtgaac ggcactctag 14340

10 tacctgggct tcggagcctc gtgctgggcg gcaaacgagc tgtaaaca gtagtggtta 14400

acctcgtaa gtatggccg taagaaccag agccagaaga aaagaagaa tgcagctccg 14460

15 atggggaaaag gccagccagt caatcaactg tgccagttgc tgggtacaat gataaagtc 14520

cagcgccagc aatctagggg aggacaggcc aaaaagaaga agcctgagaa gccacatttt 14580

cccctagctg ctgaagatga cattcggcac catctcacc aggccgaacg ttccctctgc 14640

20 ttgcaatcga tccagacggc tttcaatcaa ggcgcaggaa ctgcgtcgct ttcattccagc 14700

gggaaggta gtttccaggt tgagttcatg ctgccggttg ctcatagct gcgcctgatt 14760

25 cgctgactt ctacatccgc cagtcagggt gcaaattaat ttgacagtca ggtgaatggc 14820

cgcgattgac gtgtggcctc taa 14843

30 <210> 11
<211> 2349
<212> PRT
<213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней

35 <400> 11

Met Ser Gly Met Phe Ser Arg Cys Met Cys Thr Pro Ala Ala Arg Val 1
5 10 15

40 Phe Trp Asn Ala Gly Gln Val Tyr Cys Thr Arg Cys Leu Ser Ala Arg
20 25 30

45 Ser Leu Leu Ser Pro Glu Leu Gln Asp Thr Asp Leu Gly Ala Val Gly 35
40 45

50 Leu Phe His Lys Pro Lys Asp Lys Leu His Trp Lys Val Pro Ile Gly 50
55 60

5	Ile Pro Gln Val Glu Cys Ser Pro Ser Gly Cys Cys Trp Leu Ser Thr 65	
	70	75 80
10	Ile Phe Pro Leu Ala Arg Met Thr Ser Gly Asn His Asn Phe Leu Gln	
	85	90 95
15	Arg Leu Val Lys Val Ala Asp Val Leu Tyr Arg Asp Gly Cys Leu Thr	
	100	105 110
20	Pro Arg His Leu Arg Glu Leu Gln Val Tyr Glu Arg Gly Cys Asn Trp	115
	120	125
25	Tyr Pro Ile Thr Gly Pro Val Pro Gly Met Ala Val Tyr Ala Asn Ser	130
	135	140
30	Met His Val Ser Asp Gln Pro Phe Pro Gly Ala Thr His Val Leu Thr 145	
	150	155 160
35	Asn Ser Pro Leu Pro Gln Arg Ala Cys Arg Gln Pro Phe Cys Pro Phe	
	165	170 175
40	Glu Glu Ala His Ser Ser Ile Tyr Arg Trp Glu Lys Phe Val Ile Phe	
	180	185 190
45	Met Asp Ser Ser Ser Asp Gly Arg Ser Arg Met Met Trp Thr Pro Glu	195
	200	205
50	Ser Asp Asp Ser Thr Ala Leu Glu Val Leu Pro Pro Glu Leu Glu His	210
	215	220

Gln Val Lys Val Leu Val Arg Ser Phe Pro Ala His His Leu Val Asp 225
230 235 240

5

Leu Ala Asp Trp Glu Leu Thr Glu Ser Pro Glu Asn Gly Phe Ser Phe
245 250 255

10

Ser Thr Ser His Pro Cys Gly Tyr Leu Val Arg Asp Pro Ala Val Ser
260 265 270

15

Glu Gly Lys Cys Trp Leu Ser Cys Phe Leu Ser Gln Ser Ala Glu Val 275
280 285

20

Leu Ser Arg Glu Ala His Leu Ala Thr Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr Lys 290
295 300

25

Trp Gly Val Pro Gly Lys Tyr Ile Gln Arg Arg Leu Gln Val His Gly 305
310 315 320

30

Leu Arg Ala Val Val Asp Pro Asp Gly Pro Ile His Val Glu Ala Leu
325 330 335

35

Ser Cys Pro Gln Ser Trp Ile Arg His Leu Thr Leu Asn Asp Asp Val
340 345 350

40

Thr Pro Gly Phe Val Arg Leu Met Ser Leu Arg Ile Val Pro Asn Thr 355
360 365

45

Glu Pro Thr Thr His Arg Ile Phe Arg Phe Gly Val His Lys Trp Tyr 370
375 380

50

Gly Ala Ala Gly Lys Arg Ala Arg Gly Lys Arg Ala Ala Lys Ser Glu 385
390 395 400

5

Lys Asp Ser Ala Ser Thr Leu Lys Val Ala Arg Pro Thr Ser Thr Ser
405 410 415

10

Gly Ile Val Thr Tyr Ser Pro Pro Ala Asp Gly Ser Cys Gly Trp His
420 425 430

15

Ala Leu Ala Ala Ile Leu Asn Arg Met Ile Asn Asn Asp Phe Thr Ser 435
440 445

20

Pro Leu Pro Arg Tyr Asn Arg Pro Glu Asp Asp Trp Ala Ser Asp Gly 450
455 460

25

Asp Leu Ala Gln Ala Ile Gln Cys Leu Gln Leu Pro Ala Ala Ile Ala 465
470 475 480

30

Arg Asn Arg Ala Cys Pro Asn Ala Lys Tyr Leu Val Lys Leu Asn Gly
485 490 495

35

Val His Trp Glu Val Glu Val Arg Pro Gly Met Ala Pro Arg Ser Leu
500 505 510

40

Ser Arg Glu Cys Val Val Gly Val Cys Ser Glu Gly Cys Val Ala Ser 515
520 525

45

Pro Tyr Pro Glu Asp Gly Leu Pro Lys Arg Ala Leu Glu Ala Leu Ala 530
535 540

50

Ser Ala Tyr Arg Leu Pro Ser Asp Cys Val Cys Asp Gly Ile Ile Asp 545
550 555 560

5	Phe Leu Ala Asn Pro Pro Pro Gln Glu Phe Trp Thr Leu Asp Lys Met	
	565	570 575
10	Leu Thr Ser Pro Ser Pro Glu Gln Ser Gly Phe Ser Ser Leu Tyr Lys	
	580	585 590
15	Leu Leu Leu Glu Val Leu Pro Gln Lys Cys Gly Ser Thr Glu Gly Glu	595
	600	605
20	Phe Ile Tyr Thr Val Glu Arg Met Leu Lys Asp Cys Pro Ser Ser Lys	610
	615	620
25	Gln Ala Met Ala Leu Leu Ala Lys Ile Lys Val Pro Ser Ser Lys Ala	625
	630	635 640
30	Pro Ser Val Thr Leu Asn Glu Cys Phe Pro Thr Asp Val Pro Val Asn	
	645	650 655
35	Ser Glu Leu Ile Ser Trp Glu Glu Pro Lys Asp Pro Gly Ala Ala Val	
	660	665 670
40	Val Leu Cys Pro Ser Asp Ala Lys Glu Ser Lys Glu Thr Ala Pro Glu	675
	680	685
45	Glu Ala Gln Ala Arg Asn Arg Lys Val Leu His Pro Val Val Leu Thr	690
	695	700
50	Glu Glu Leu Ser Glu Gln Gln Val Gln Val Val Glu Gly Asp Gln Asp	705
	710	715 720

Met Pro Leu Asp Leu Thr Trp Pro Thr Leu Thr Ala Thr Ala Thr Pro
725 730 735

5

Val Arg Gly Pro Val Pro Asp Asn Leu Ser Ser Gly Ile Gly Ala Gln
740 745 750

10

Pro Ala Thr Val Gln Glu Leu Ile Leu Ala Arg Pro Ala Pro Arg Leu 755
760 765

15

Val Glu Arg Cys Gly Thr Glu Ser Asn Gly Ser Ser Ser Phe Leu Asp 770
775 780

20

Leu Pro Asp Val Gln Thr Ser Asp Gln Pro Leu Asp Leu Ser Leu Ala 785
790 795 800

25

Ala Trp Pro Val Arg Ala Thr Ala Ser Asp Pro Gly Trp Ile His Gly
805 810 815

30

Arg Arg Glu Pro Val Phe Val Lys Pro Arg Gly Val Phe Ser Asp Gly
820 825 830

35

Glu Ser Ala Leu Gln Phe Gly Glu Leu Ser Glu Ala Ser Ser Val Val 835
840 845

40

Asp Asp Arg Thr Lys Glu Ala Pro Val Val Asp Ala Pro Ile Asp Leu 850
855 860

45

Thr Thr Ser Asn Glu Thr Leu Ser Gly Ser Asp Pro Phe Glu Phe Ala 865
870 875 880

50

Lys Phe Arg Arg Pro Arg Phe Ser Ala Gln Ala Leu Ile Asp Arg Gly
885 890 895

5

Gly Pro Leu Ala Asp Val His Ala Lys Ile Lys Ser Arg Val Tyr Glu
900 905 910

10

Gln Cys Leu Gln Ala Cys Glu Pro Gly Ser Arg Ala Thr Pro Ala Thr 915
920 925

15

Lys Lys Trp Leu Asp Lys Met Trp Asp Arg Val Asp Met Lys Thr Trp 930
935 940

20

Arg Cys Thr Ser Gln Phe Gln Ala Gly His Ile Leu Glu Ser Leu Lys 945
950 955 960

25

Phe Leu Pro Asp Met Ile Gln Asp Thr Pro Pro Pro Val Pro Arg Lys
965 970 975

30

Asn Arg Ala Gly Asp Ser Ala Gly Leu Lys Gln Leu Val Ala Gln Trp
980 985 990

35

Asp Arg Lys Leu Ser Val Thr Pro Pro Thr Lys Pro Val Gly Pro Val 995
1000 1005

40

Leu Asp Gln Thr Val Pro Leu Pro Met Asp Ile Gln Gln Glu Asp 1010
1015 1020

45

Ala Ile Ser Ala Asp Lys Pro Pro His Ser Gln Asn Pro Ser Ser 1025
1030 1035

50

Gln Val Asp Val Gly Gly Gly Trp Lys Ser Phe Met Leu Ser Gly 1040
1045 1050

5	Thr Arg Phe Ala Gly Ser Val Ser Gln Arg Leu Thr Thr Trp Val 1060 1065	1055
10	Phe Glu Val Leu Ser His Leu Pro Ala Phe Met Leu Thr Leu Phe 1075 1080	1070
15	Ser Pro Arg Gly Ser Met Ala Pro Gly Asp Trp Leu Phe Ala Gly 1090 1095	1085
20	Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Leu Cys Arg Ser Tyr Pro Ile Leu 1105 1110	1100
25	Gly Cys Leu Pro Leu Leu Gly Val Phe Ser Gly Ser Val Arg Cys 1120 1125	1115
30	Val Arg Leu Gly Val Phe Gly Ser Trp Met Ala Phe Ala Val Phe 1135 1140	1130
35	Leu Phe Ser Thr Pro Pro Asp Pro Val Gly Ser Ser Cys Asp His 1150 1155	1145
40	Asp Ser Pro Glu Cys His Ala Glu Leu Leu Ala Leu Glu Gln Arg 1165 1170	1160
45	Gln Leu Trp Glu Pro Val Arg Ser Leu Val Val Gly Pro Ser Gly 1180 1185	1175
50	Leu Leu Cys Val Ile Leu Gly Lys Leu Leu Gly Gly Ser Arg Cys 1195 1200	1190

Leu Trp	Phe Val	Leu Leu Arg	Ile Cys Met	Leu Ala	Asp Leu Ala	1205
1210		1215				

5

Ile Ser	Leu Ile Tyr	Val Val	Ser Gln Gly Arg Cys	His Lys Cys	1220
1225		1230			

10

Trp Gly	Lys Cys Ile Arg Thr	Ala Pro Ala Glu Val	Thr Leu Asn	1235
1240		1245		

15

Val Phe	Pro Phe Ser Arg Ala	Thr Arg Ser Ser Leu	Val Ser Leu	1250
1255		1260		

20

Cys Asp	Arg Phe Gln Ala Pro	Lys Gly Val Asp Pro	Val His Leu	1265
1270		1275		

25

Ala Thr	Gly Trp Arg Gly Cys	Trp Cys Gly Glu Ser	Pro Ile His	1280
1285		1290		

30

Gln Ser	His Gln Lys Pro Ile	Ala Tyr Ala Asn Leu	Asp Glu Lys	1295
1300		1305		

35

Lys Ile	Ser Ala Gln Thr Val	Ile Ala Val Pro Tyr	Asp Pro Ser	1310
1315		1320		

40

Gln Ala	Ile Lys Cys Leu Lys	Val Leu Gln Ala Gly	Gly Ala Ile	1325
1330		1335		

45

Val Asp	Gln Pro Thr Pro Glu	Val Val Arg Val Ser	Glu Ile Pro	1340
1345		1350		

50

	Phe Ser	Ala Pro Phe	Phe Pro	Lys Val Pro Val Asn	Pro Asp Cys	1355
	1360		1365			
5	Arg Val	Val Val Asp	Ser Asp	Thr Phe Val Ala Ala	Val Arg Cys	1370
	1375		1380			
10	Gly Tyr	Ser Thr Ala	Gln Leu	Val Leu Gly Arg Gly	Asn Phe Ala	1385
	1390		1395			
15	Lys Leu	Asn Gln Thr	Pro Leu	Arg Asn Ser Val Pro	Thr Lys Thr	1400
	1405		1410			
20	Thr Gly	Gly Ala Ser	Tyr Thr	Leu Ala Val Ala Gln	Val Ser Val	1415
	1420		1425			
25	Trp Thr	Leu Val His	Phe Ile	Leu Gly Leu Trp Leu	Thr Ser Pro	1430
	1435		1440			
30	Gln Val	Cys Gly Arg	Gly Thr	Ser Asp Pro Trp Cys	Ser Asn Pro	1445
	1450		1455			
35	Phe Ser	Tyr Pro Thr	Tyr Gly	Pro Gly Val Val Cys	Ser Ser Arg	1460
	1465		1470			
40	Leu Cys	Val Ser Ala	Asp Gly	Val Thr Leu Pro Leu	Phe Ser Ala	1475
	1480		1485			
45	Val Ala	His Leu Ser	Gly Arg	Glu Val Gly Ile Phe	Ile Leu Val	1490
	1495		1500			
50	Leu Ala	Ser Leu Gly	Ala Leu	Ala His Arg Leu Ala	Leu Lys Ala	1505
	1510		1515			

5	Asp Met 1525	Ser Met Val 1530	Phe Leu 1530	Ala Phe Cys Ala Tyr 1530	Ala Trp Pro 1520	1520
10	Met Ser 1540	Ser Trp Leu 1545	Ile Cys 1545	Phe Phe Pro Met Leu 1545	Leu Arg Trp 1535	1535
15	Val Thr 1555	Leu His Pro 1560	Leu Thr 1560	Met Leu Trp Val His 1560	Ser Phe Leu 1550	1550
20	Val Phe 1570	Cys Leu Pro 1575	Ala Ala 1575	Gly Val Leu Ser Leu 1575	Gly Ile Thr 1565	1565
25	Gly Leu 1585	Leu Trp Ala 1590	Val Gly 1590	Arg Phe Thr Gln Val 1590	Ala Gly Ile 1580	1580
30	Ile Thr 1600	Pro Tyr Asp 1605	Ile His 1605	Gln Tyr Thr Ser Gly 1605	Pro Arg Gly 1595	1595
35	Ala Ala 1615	Ala Val Ala 1620	Thr Ala 1620	Pro Glu Gly Thr Tyr 1620	Met Ala Ala 1610	1610
40	Val Arg 1630	Arg Ala Ala 1635	Leu Thr 1635	Gly Arg Thr Leu Ile 1635	Phe Thr Pro 1625	1625
45	Ser Ala 1645	Val Gly Ser 1650	Leu Leu 1650	Glu Gly Ala Phe Arg 1650	Thr Gln Lys 1640	1640
50	Pro Cys 1660	Leu Asn Thr 1665	Val Asn 1665	Val Val Gly Ser Ser 1665	Leu Gly Ser 1655	1655

	Gly Gly	Val Phe Thr	Ile Asp	Gly Arg Arg	Val Ile	Val Thr Ala	1670
	1675		1680				
5							
	Thr His	Val Leu Asn	Gly Asn	Thr Ala Arg	Val Thr	Gly Asp Ser	1685
	1690		1695				
10							
	Tyr Asn	Arg Met His	Thr Phe	Asn Thr Asn	Gly Asp	Tyr Ala Trp	1700
	1705		1710				
15							
	Ser His	Ala Asp Asp	Trp Gln	Gly Val Ala	Pro Met	Val Lys Ile	1715
	1720		1725				
20							
	Ala Lys	Gly Tyr Arg	Gly Arg	Ala Tyr Trp	Gln Thr	Ser Thr Gly	1730
	1735		1740				
25							
	Val Glu	Pro Gly Ile	Met Gly	Glu Gly Phe	Ala Phe	Cys Phe Thr	1745
	1750		1755				
30							
	Asn Cys	Gly Asp Ser	Gly Ser	Pro Val Ile	Ser Glu	Ala Gly Asp	1760
	1765		1770				
35							
	Leu Ile	Gly Val His	Thr Gly	Ser Asn Lys	Leu Gly	Ser Gly Leu	1775
	1780		1785				
40							
	Val Thr	Thr Pro Glu	Gly Glu	Thr Cys Ser	Ile Lys	Glu Thr Arg	1790
	1795		1800				
45							
	Leu Ser	Asp Leu Ser	Arg His	Phe Ala Gly	Pro Ser	Val Pro Leu	1805
	1810		1815				
50							

	Gly Asp	Ile Lys	Leu Ser	Pro	Ala Ile	Ile Pro	Asp	Val Thr	Thr	1820
	1825			1830						
5	Ile Pro	Ser Asp	Leu Ala	Ser	Leu Leu	Ala Ser	Val	Pro Val	Met	1835
	1840			1845						
10	Glu Gly	Gly Leu	Ser Thr	Val	Gln Leu	Leu Cys	Val	Phe Phe	Leu	1850
	1855			1860						
15	Leu Trp	Arg Met	Met Gly	His	Ala Trp	Thr Pro	Ile	Val Ala	Val	1865
	1870			1875						
20	Gly Phe	Phe Leu	Leu Asn	Glu	Ile Leu	Pro Ala	Val	Leu Val	Arg	1880
	1885			1890						
25	Ala Val	Phe Ser	Phe Ala	Leu	Phe Val	Leu Ala	Trp	Ala Thr	Pro	1895
	1900			1905						
30	Trp Ser	Ala Gln	Val Leu	Met	Ile Arg	Leu Leu	Thr	Ala Ala	Leu	1910
	1915			1920						
35	Asn Arg	Asn Arg	Leu Ser	Leu	Ala Phe	Tyr Ala	Leu	Gly Gly	Val	1925
	1930			1935						
40	Val Gly	Leu Ala	Thr Glu	Ile	Gly Thr	Phe Ala	Gly	Gly Trp	Pro	1940
	1945			1950						
45	Glu Leu	Ser Gln	Ala Leu	Ser	Thr Tyr	Cys Phe	Leu	Pro Arg	Phe	1955
	1960			1965						
50	Leu Ala	Val Thr	Ser Tyr	Val	Pro Thr	Ile Ile	Ile	Gly Gly	Leu	1970
	1975			1980						

5	His Ala 1990	Leu Gly Val 1995	Ile Leu 1995	Trp Leu Phe Lys Tyr 1995	Arg Cys Leu 1995	1985
10	His Asn 2005	Met Leu Val 2010	Gly Asp 2010	Gly Ser Phe Ser Ser 2010	Ala Phe Phe 2010	2000
15	Leu Arg 2020	Tyr Phe Ala 2025	Glu Gly 2025	Asn Leu Arg Lys Gly 2025	Val Ser Gln 2025	2015
20	Ser Cys 2035	Gly Met Asn 2040	Asn Glu 2040	Ser Leu Thr Ala Ala 2040	Leu Ala Cys 2040	2030
25	Lys Leu 2050	Ser Gln Ala 2055	Asp Leu 2055	Asp Phe Leu Ser Ser 2055	Leu Thr Asn 2055	2045
30	Phe Lys 2065	Cys Phe Val 2070	Ser Ala 2070	Ser Asn Met Lys Asn 2070	Ala Ala Gly 2070	2060
35	Gln Tyr 2080	Ile Glu Ala 2085	Ala Tyr 2085	Ala Arg Ala Leu Arg 2085	Gln Glu Leu 2085	2075
40	Ala Ser 2095	Leu Val Gln 2100	Val Asp 2100	Lys Met Lys Gly Val 2100	Leu Ala Lys 2100	2090
45	Leu Glu 2110	Ala Phe Ala 2115	Glu Thr 2115	Ala Thr Pro Ser Leu 2115	Asp Thr Gly 2115	2105
50	Asp Val 2125	Ile Val Leu 2130	Leu Gly 2130	Gln His Pro His Gly 2130	Ser Ile Leu 2130	2120

Asp Ile Asn Val Gly Gly Glu Arg Lys Thr Val Ser Val Gln Glu 2135
2140 2145

5

Thr Arg Cys Leu Gly Gly Ser Lys Phe Ser Val Cys Thr Val Val 2150
2155 2160

10

Ser Asn Thr Pro Val Asp Thr Leu Thr Gly Ile Pro Leu Gln Thr 2165
2170 2175

15

Pro Thr Pro Leu Phe Glu Asn Gly Pro Arg His Arg Ser Glu Asp 2180
2185 2190

20

Asp Asp Leu Lys Val Glu Arg Met Lys Lys His Cys Val Ser Leu 2195
2200 2205

25

Gly Phe His Lys Ile Asn Gly Lys Val Tyr Cys Lys Ile Trp Asp 2210
2215 2220

30

Lys Ser Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Thr Asp Asp Ser Arg Tyr Thr 2225
2230 2235

35

Gln Asp His Ala Phe Gln Asp Arg Ser Thr Asp Tyr Arg Asp Arg 2240
2245 2250

40

Asp Tyr Glu Gly Val Gln Thr Ala Pro Gln Gln Gly Phe Asp Pro 2255
2260 2265

45

Lys Ser Glu Ala Pro Val Gly Thr Val Val Ile Gly Gly Ile Thr 2270
2275 2280

50

Tyr Asn Arg His Leu Val Lys Gly Lys Glu Val Leu Val Pro Lys 2285
2290 2295

5

Pro Asp Asn Cys Leu Glu Ala Ala Arg Leu Ser Leu Glu Gln Ala 2300
2305 2310

10

Leu Ala Gly Met Gly Gln Thr Cys Asp Leu Thr Ala Thr Glu Val 2315
2320 2325

15

Glu Lys Leu Lys Arg Ile Ile Ser Gln Leu Gln Gly Leu Thr Thr 2330
2335 2340

20

Glu Gln Ala Leu Asn Cys 2345

25

<210> 12
<211> 1463
<212> PRT
<213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней

30

<400> 12

Thr Gly Phe Lys Leu Leu Ala Ala Ser Gly Leu Thr Arg Cys Gly Arg 1
5 10 15

35

Gly Gly Leu Val Val Thr Glu Thr Ala Val Lys Ile Val Lys Tyr His
20 25 30

40

Ser Arg Thr Phe Thr Leu Gly Ser Leu Asp Leu Lys Val Thr Ser Glu 35
40 45

45

Val Glu Val Lys Lys Ser Thr Glu Gln Gly His Ala Val Val Ala Asn 50
55 60

50

Leu Cys Ser Gly Val Val Leu Met Arg Pro His Pro Pro Ser Leu Val 65
70 75 80

5

Asp Val Leu Leu Lys Pro Gly Leu Asp Thr Thr Pro Gly Ile Gln Pro
85 90 95

10

Gly His Gly Ala Gly Asn Met Gly Val Asn Gly Ser Ile Trp Asp Phe
100 105 110

15

Glu Thr Ala Pro Thr Lys Val Glu Leu Glu Leu Ser Lys Gln Ile Ile 115
120 125

20

Gln Ala Cys Glu Val Arg Arg Gly Asp Ala Pro Asn Leu Gln Leu Pro 130
135 140

25

Tyr Lys Leu Tyr Pro Val Arg Gly Asp Pro Glu Arg Arg Lys Gly Arg 145
150 155 160

30

Leu Val Asn Thr Arg Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Lys Thr Pro Gln Asp
165 170 175

35

Thr Lys Ser Ala Ile His Ala Ala Cys Cys Leu His Pro Asn Gly Val
180 185 190

40

Leu Val Ser Asp Gly Lys Ser Thr Leu Gly Thr Thr Leu Gln His Gly 195
200 205

45

Phe Glu Leu Tyr Val Pro Thr Val Pro Tyr Ser Val Met Glu Tyr Leu 210
215 220

50

Asp Ser Arg Pro Asp Thr Pro Phe Met Cys Thr Lys His Gly Thr Ser 225
230 235 240

5	Lys Ala Ala Ala Glu Asp Leu Gln Lys Tyr Asp Leu Ser Thr Gln Gly	245	250	255	
10	Phe Val Leu Pro Gly Val Leu Arg Leu Val Arg Arg Phe Ile Phe Ser	260	265	270	
15	His Val Gly Lys Ala Pro Pro Leu Phe Leu Pro Ser Thr Tyr Pro Ala	280	285		275
20	Lys Asn Ser Met Ala Gly Val Asn Gly Gln Arg Phe Pro Thr Lys Asp	295	300		290
25	Val Gln Ser Ile Pro Glu Ile Asp Glu Met Cys Ala Arg Ala Val Lys	310	315	320	305
30	Glu Asn Trp Gln Thr Val Thr Pro Cys Thr Leu Lys Lys Gln Tyr Cys	325	330	335	
35	Ser Lys Pro Lys Thr Arg Thr Ile Leu Gly Thr Asn Asn Phe Ile Ala	340	345	350	
40	Leu Ala His Arg Ser Ala Leu Ser Gly Val Thr Gln Ala Phe Met Lys	360	365		355
45	Lys Ala Trp Lys Ser Pro Ile Ala Leu Gly Lys Asn Lys Phe Lys Glu	375	380		370
50	Leu His Cys Thr Val Ala Gly Arg Cys Leu Glu Ala Asp Leu Ala Ser	390	395	400	385

Cys Asp Arg Ser Thr Pro Ala Ile Val Arg Trp Phe Val Ala Asn Leu
405 410 415

5

Leu Tyr Glu Leu Ala Gly Cys Glu Glu Tyr Leu Pro Ser Tyr Val Leu
420 425 430

10

Asn Cys Cys His Asp Leu Val Ala Thr Gln Asp Gly Ala Phe Thr Lys 435
440 445

15

Arg Gly Gly Leu Ser Ser Gly Asp Pro Val Thr Ser Val Ser Asn Thr 450
455 460

20

Val Tyr Ser Leu Ile Ile Tyr Ala Gln His Met Val Leu Ser Ala Leu 465
470 475 480

25

Lys Met Gly His Glu Ile Gly Leu Lys Phe Leu Glu Glu Gln Leu Lys
485 490 495

30

Phe Glu Asp Leu Leu Glu Ile Gln Pro Met Leu Val Tyr Ser Asp Asp
500 505 510

35

Leu Val Leu Tyr Ala Glu Arg Pro Thr Phe Pro Asn Tyr His Trp Trp 515
520 525

40

Val Glu His Leu Asp Leu Met Leu Gly Phe Lys Thr Asp Pro Lys Lys 530
535 540

45

Thr Val Ile Thr Asp Lys Pro Ser Phe Leu Gly Cys Arg Ile Glu Ala 545
550 555 560

50

Gly Arg Gln Leu Val Pro Asn Arg Asp Arg Ile Leu Ala Ala Leu Ala
565 570 575

5

Tyr His Met Lys Ala Gln Asn Ala Ser Glu Tyr Tyr Ala Ser Ala Ala
580 585 590

10

Ala Ile Leu Met Asp Ser Cys Ala Cys Ile Asp His Asp Pro Glu Trp 595
600 605

15

Tyr Glu Asp Leu Ile Cys Gly Ile Ala Arg Cys Ala Arg Gln Asp Gly 610
615 620

20

Tyr Arg Phe Pro Gly Pro Ala Phe Phe Met Ser Met Trp Glu Lys Leu 625
630 635 640

25

Lys Ser His Asn Glu Gly Lys Lys Cys Arg His Cys Gly Ile Cys Asp
645 650 655

30

Ala Lys Ala Asp Tyr Ala Ser Ala Cys Gly Leu Asp Leu Cys Leu Phe
660 665 670

35

His Ser His Phe His Gln His Cys Pro Val Thr Leu Ser Cys Gly His 675
680 685

40

His Ala Gly Ser Lys Glu Cys Ser Gln Cys Gln Ser Pro Val Gly Ala 690
695 700

45

Gly Lys Ser Pro Leu Asp Ala Val Leu Lys Gln Ile Pro Tyr Lys Pro 705
710 715 720

50

Pro Arg Thr Ile Ile Met Lys Val Asp Asn Lys Thr Thr Thr Leu Asp
725 730 735

5	Pro Gly Arg Tyr Gln Ser Arg Arg Gly Leu Val Ala Val Lys Arg Gly	
	740	745 750
10	Ile Ala Gly Asn Glu Val Asp Leu Ser Asp Gly Asp Tyr Gln Val Val	755
	760	765
15	Pro Leu Leu Pro Thr Cys Lys Asp Ile Asn Met Val Lys Val Ala Cys	770
	775	780
20	Asn Val Leu Leu Ser Lys Phe Ile Val Gly Pro Pro Gly Ser Gly Lys	785
	790	795 800
25	Thr Thr Trp Leu Leu Asn Gln Val Gln Asp Asp Asp Val Ile Tyr Thr	
	805	810 815
30	Pro Thr His Gln Thr Met Phe Asp Ile Val Ser Ala Leu Lys Val Cys	
	820	825 830
35	Arg Tyr Ser Ile Pro Gly Ala Ser Gly Leu Pro Phe Pro Pro Pro Ala	835
	840	845
40	Arg Ser Gly Pro Trp Val Arg Leu Ile Ala Ser Gly His Val Pro Gly	850
	855	860
45	Arg Val Ser Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Tyr Cys Asn His Leu Asp Ile	865
	870	875 880
50	Leu Arg Leu Leu Ser Lys Thr Pro Leu Val Cys Leu Gly Asp Leu Gln	
	885	890 895

Gln Leu His Pro Val Gly Phe Asp Ser Tyr Cys Tyr Val Phe Asp Gln
900 905 910

5

Met Pro Gln Lys Gln Leu Thr Thr Ile Tyr Arg Phe Gly Pro Asn Ile 915
920 925

10

Cys Ala Ala Ile Gln Pro Cys Tyr Arg Glu Lys Leu Glu Ser Lys Ala 930
935 940

15

Arg Asn Thr Arg Val Val Phe Thr Thr Arg Pro Val Ala Phe Gly Gln 945
950 955 960

20

Val Leu Thr Pro Tyr His Lys Asp Arg Thr Gly Ser Ala Ile Thr Ile
965 970 975

25

Asp Ser Ser Gln Gly Ala Thr Phe Asp Ile Val Thr Leu His Leu Pro
980 985 990

30

Ser Pro Lys Ser Leu Asn Lys Ser Arg Ala Leu Val Ala Ile Thr Arg 995
1000 1005

35

Ala Arg His Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Pro His Asp Gln Leu Gln 1010
1015 1020

40

Glu Phe Phe Asn Leu Thr Pro Glu Arg Thr Asp Cys Asn Leu Ala 1025
1030 1035

45

Phe Ser Arg Gly Asp Glu Leu Val Val Leu Asn Val Asp Asn Ala 1040
1045 1050

50

	Val Thr	Thr Val	Ala Lys	Ala Leu	Glu Thr	Gly Ser	Pro Arg	Phe	1055
	1060		1065						
5									
	Arg Val	Ser Asp	Pro Arg	Cys Lys	Ser Leu	Leu Ala	Ala Cys	Ser	1070
	1075		1080						
10									
	Ala Ser	Leu Glu	Gly Ser	Cys Met	Pro Leu	Pro Gln	Val Ala	His	1085
	1090		1095						
15									
	Asn Leu	Gly Phe	Tyr Phe	Ser Pro	Asp Ser	Pro Ala	Phe Ala	Pro	1100
	1105		1110						
20									
	Leu Pro	Lys Glu	Leu Ala	Pro His	Trp Pro	Val Val	Thr His	Gln	1115
	1120		1125						
25									
	Asn Asn	Arg Ala	Trp Pro	Asp Arg	Leu Val	Ala Ser	Met Arg	Pro	1130
	1135		1140						
30									
	Ile Asp	Ala Arg	Tyr Ser	Lys Pro	Met Val	Gly Ala	Gly Tyr	Val	1145
	1150		1155						
35									
	Val Gly	Pro Ser	Ile Phe	Leu Gly	Thr Pro	Gly Val	Val Ser	Tyr	1160
	1165		1170						
40									
	Tyr Leu	Thr Leu	Tyr Ile	Gly Gly	Glu Pro	Gln Ala	Leu Pro	Glu	1175
	1180		1185						
45									
	Thr Leu	Val Ser	Thr Gly	Arg Ile	Ala Thr	Asp Cys	Arg Glu	Tyr	1190
	1195		1200						
50									
	Leu Asp	Ala Ala	Glu Glu	Glu Ala	Ala Arg	Glu Leu	Pro His	Ala	1205
	1210		1215						

5	Phe Ile Gly Asp Val Lys Gly Thr Thr Val Gly Gly Cys His His	1220
	1225 1230	
10	Ile Thr Ser Lys Tyr Leu Pro Arg Ser Leu Pro Lys Asp Ser Val	1235
	1240 1245	
15	Ala Val Val Gly Val Ser Ser Pro Gly Arg Ala Ala Lys Ala Val	1250
	1255 1260	
20	Cys Thr Leu Thr Asp Val Tyr Leu Pro Glu Leu Arg Pro Tyr Leu	1265
	1270 1275	
25	Gln Pro Glu Thr Ala Ser Lys Cys Trp Lys Leu Lys Leu Asp Phe	1280
	1285 1290	
30	Arg Asp Val Arg Leu Met Val Trp Lys Gly Ala Thr Ala Tyr Phe	1295
	1300 1305	
35	Gln Leu Glu Gly Leu Thr Trp Ser Ala Leu Pro Asp Tyr Ala Arg	1310
	1315 1320	
40	Phe Ile Gln Leu Pro Lys Asp Ala Val Val Tyr Ile Asp Pro Cys	1325
	1330 1335	
45	Ile Gly Pro Ala Thr Ala Asn Arg Lys Val Val Arg Thr Thr Asp	1340
	1345 1350	
50	Trp Arg Ala Asp Leu Ala Val Thr Pro Tyr Asp Tyr Gly Ala Gln	1355
	1360 1365	

Val Ile Leu Thr Thr Ala Trp Phe Glu Asp Leu Gly Pro Gln Trp 1370
1375 1380

5

Lys Ile Leu Gly Leu Gln Pro Phe Arg Arg Thr Phe Gly Phe Glu 1385
1390 1395

10

Asn Thr Glu Asp Trp Ala Ile Leu Ala Arg Arg Met Asn Asp Gly 1400
1405 1410

15

Lys Asp Tyr Thr Asp Tyr Asn Trp His Cys Val Arg Glu Arg Pro 1415
1420 1425

20

His Ala Ile Tyr Gly Arg Ala Arg Asp His Thr Tyr His Phe Ala 1430
1435 1440

25

Leu Gly Thr Glu Leu Gln Val Glu Leu Gly Arg Pro Arg Leu Pro 1445
1450 1455

30

Pro Glu Gln Val Pro 1460

35

<210> 13
<211> 249
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

40

<220>
<223> OPC 2 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая участком
последовательности SEQ ID NO:10, расположенным между нуклеотидами
11611..12360

45

<400> 13

Met Gln Trp Val His Cys Gly Val Lys Ser Val Ser Cys Ser Trp Met 1
5 10 15

50

Pro Ser Leu Ser Ser Leu Leu Val Trp Leu Thr Leu Ser Ser Phe Ser
20 25 30

5
Pro Tyr Cys Leu Gly Ser Leu Leu Gln Ala Gly Tyr Trp Ser Ser Phe 35
40 45

10
Ser Glu Trp Phe Ala Pro Arg Phe Ser Val Arg Ala Leu Pro Phe Thr 50
55 60

15
Leu Pro Asn Tyr Arg Arg Ser Tyr Glu Gly Leu Leu Pro Asn Cys Arg 65
70 75 80

20
Pro Asp Val Pro Gln Phe Ala Val Lys His Pro Leu Gly Ile Leu Trp
85 90 95

25
His Met Arg Val Ser His Leu Ile Asp Glu Met Val Ser Arg Arg Ile
100 105 110

30
Tyr Arg Thr Met Glu His Ser Gly Gln Ala Ala Trp Lys Gln Val Val 115
120 125

35
Ser Glu Ala Thr Leu Thr Lys Leu Ser Arg Leu Asp Val Val Thr His 130
135 140

40
Phe Gln His Leu Ala Ala Val Glu Ala Asp Ser Cys Arg Phe Leu Ser 145
150 155 160

45
Ser Arg Leu Ala Met Leu Lys Asn Leu Ala Val Gly Asn Val Ser Leu
165 170 175

50
Glu Tyr Asn Thr Thr Leu Asp Arg Val Glu Leu Ile Phe Pro Thr Pro
180 185 190

5 Gly Thr Arg Pro Lys Leu Thr Asp Phe Arg Gln Trp Leu Ile Ser Val 195
200 205

10 His Ala Ser Ile Phe Ser Ser Val Ala Ser Ser Val Thr Leu Phe Thr 210
215 220

15 Val Leu Trp Leu Arg Ile Pro Ala Leu Arg Tyr Val Phe Gly Phe His 225
230 235 240

20 Trp Pro Thr Ala Thr His His Ser Asn 245

25 <210> 14
<211> 265
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

30 <220>
<223> OPC 3 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая участком
последовательности SEQ ID NO:10, расположенным между нуклеотидами
12219..13016

<400> 14

35 Met Ala Tyr Gln Arg Ala Arg Phe His Leu Leu Leu Cys Gly Phe Val 1
5 10 15

40 Cys Tyr Leu Val His Ser Ala Leu Ala Ser Asn Ser Ser Ser Thr Leu
20 25 30

45 Cys Phe Trp Phe Pro Leu Ala His Gly Asn Thr Ser Phe Glu Leu Thr 35
40 45

50 Ile Asn Tyr Thr Ile Cys Lys Pro Cys Pro Thr Ser Gln Ala Ala Gln 50
55 60

5 Gln Arg Leu Glu Pro Gly Arg Asn Val Trp Cys Lys Ile Gly His Asp 65
70 75 80

10 Arg Cys Glu Glu Arg Asp His Asp Glu Leu Ser Met Ser Ile Pro Ser
85 90 95

15 Gly Tyr Asp Asn Leu Lys Leu Glu Gly Tyr Tyr Ala Trp Leu Ala Phe
100 105 110

20 Leu Ser Phe Ser Tyr Ala Ala Gln Phe His Pro Glu Leu Phe Gly Ile 115
120 125

25 Gly Asn Val Ser Arg Val Phe Val Asp Lys Arg His Gln Phe Ile Cys 130
135 140

30 Ala Glu His Asp Gly Gln Asn Ser Thr Ile Ser Ala Arg His Asn Ile 145
150 155 160

35 Ser Ala Ser Tyr Ala Val Tyr Tyr His His Gln Ile Asp Gly Gly Asn
165 170 175

40 Trp Phe His Leu Glu Trp Leu Arg Pro Phe Phe Ser Ser Trp Leu Val
180 185 190

45 Leu Asn Ile Ser Trp Phe Leu Arg Arg Ser Pro Ala Ser Pro Ala Ser 195
200 205

50 Arg Arg Ile Tyr Gln Ile Leu Arg Pro Thr Arg Pro Arg Leu Pro Val 210
215 220

Ser Trp Ser Phe Arg Thr Ser Ile Val Ser Asn Leu Thr Gly Pro Gln 225
230 235 240

5

Gln Arg Lys Val Pro Leu Pro Ser Gly Gly Arg Pro Asn Val Val Lys
245 250 255

10

Pro Ser Ala Phe Pro Ser Thr Ser Arg 260 265

15

<210> 15
<211> 183
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

20

<220>
<223> OPC 4 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая участком
последовательности SEQ ID NO:10, расположенным между нуклеотидами
12761..13312

25

<400> 15

Met Ala Ala Thr Ile Leu Phe Leu Leu Ala Gly Ala Gln His Leu Met 1
5 10 15

30

Val Ser Glu Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Thr His Leu Ser
20 25 30

35

Asp Ile Lys Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Gly Phe Met Val Leu Gln 35
40 45

40

Asn Ile Asn Cys Phe Gln Ser His Arg Ala Ser Thr Ala Gln Gly Thr 50
55 60

45

Thr Pro Leu Arg Arg Ser Ser Gln Cys Arg Glu Ala Val Gly Ile Pro 65
70 75 80

50

Gln Tyr Ile Thr Ile Thr Ala Asn Val Thr Asp Glu Ser Tyr Leu Tyr
85 90 95

5

Asn Ala Asp Leu Leu Met Leu Ser Ala Cys Leu Phe Tyr Ala Ser Glu
100 105 110

10

Met Ser Glu Lys Gly Phe Lys Val Ile Phe Gly Asn Ile Ser Gly Val 115
120 125

15

Val Ser Ala Cys Val Asn Phe Thr Asp Tyr Val Ala His Val Thr Gln 130
135 140

20

His Thr Gln Gln His His Leu Val Ile Asp His Ile Arg Leu Leu His 145
150 155 160

25

Phe Leu Thr Pro Ser Thr Met Arg Trp Ala Thr Thr Ile Ala Cys Leu
165 170 175

30

Phe Ala Ile Leu Leu Ala Val 180

35

<210> 16
<211> 201
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

40

<220>
<223> OPC 5 родительского штамма PRRSV 94881, кодируемая участком
последовательности SEQ ID NO:10, расположенным между нуклеотидами
13309..13914

45

<400> 16

Met Lys Cys Ser Cys Lys Leu Gly His Phe Leu Thr Pro His Ser Cys 1
5 10 15

50

Phe Trp Trp Leu Phe Leu Leu Cys Thr Gly Leu Ser Trp Ser Phe Val
20 25 30

5
Asp Gly Asn Asp Asn Ser Ser Thr Ser Gln Tyr Ile Tyr Asn Leu Thr 35
40 45

10
Ile Cys Glu Leu Asn Gly Thr Glu Trp Leu Ser Gly His Phe Asp Trp 50
55 60

15
Ala Val Glu Thr Phe Val Leu Tyr Pro Val Ala Thr His Ile Ile Ser 65
70 75 80

20
Leu Gly Phe Leu Thr Thr Ser His Phe Leu Asp Ala Leu Gly Leu Gly
85 90 95

25
Ala Val Ser Ala Thr Gly Phe Ile Gly Glu Arg Tyr Val Leu Ser Ser
100 105 110

30
Met Tyr Gly Val Cys Ala Phe Ala Ala Leu Val Cys Phe Val Ile Arg 115
120 125

35
Ala Ala Lys Asn Cys Met Ala Cys Arg Tyr Ala Arg Thr Arg Phe Thr 130
135 140

40
Asn Phe Ile Val Asp Asp Arg Gly Arg Ile His Arg Trp Lys Ser Ser 145
150 155 160

45
Ile Val Val Glu Lys Leu Gly Lys Ala Glu Val Gly Gly Asp Leu Val
165 170 175

50
Asn Ile Lys His Val Val Leu Glu Gly Val Lys Ala Gln Pro Leu Thr
180 185 190

5 Arg Thr Ser Ala Glu Gln Trp Glu Ala 195 200

<210> 17
<211> 173
10 <212> PRT
<213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней

<400> 17

15 Met Gly Ser Leu Asp Asp Phe Cys Asn Asp Pro Thr Ala Ala Gln Lys 1
5 10 15

20 Leu Val Leu Ala Phe Ser Ile Thr Tyr Thr Pro Ile Met Ile Tyr Ala
20 25 30

25 Leu Lys Val Ser Arg Gly Arg Leu Leu Gly Leu Leu His Ile Leu Ile 35
40 45

30 Phe Leu Asn Cys Ser Phe Thr Phe Gly Tyr Met Thr Tyr Val His Phe 50
55 60

35 Gln Ser Thr Asn Arg Val Ala Leu Thr Leu Gly Ala Val Val Ala Leu 65
70 75 80

40 Leu Trp Gly Val Tyr Ser Leu Thr Glu Ser Trp Lys Phe Ile Thr Ser
85 90 95

45 Arg Cys Arg Leu Cys Cys Leu Gly Arg Arg Tyr Ile Leu Ala Pro Ala
100 105 110

50 His His Val Glu Ser Ala Ala Gly Leu His Ser Ile Pro Ala Ser Gly 115
120 125

	Asn Arg Ala Tyr Ala Val Arg Lys Pro Gly Leu Thr Ser Val Asn Gly	130
5	135 140	
	Thr Leu Val Pro Gly Leu Arg Ser Leu Val Leu Gly Gly Lys Arg Ala	145
10	150 155 160	
	Val Lys Arg Gly Val Val Asn Leu Val Lys Tyr Gly Arg	165
15	170	
	<210> 18	
20	<211> 128	
	<212> PRT	
	<213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
	<400> 18	
25	Met Ala Gly Lys Asn Gln Ser Gln Lys Lys Arg Arg Asn Ala Ala Pro 1	
	5 10 15	
30	Met Gly Lys Gly Gln Pro Val Asn Gln Leu Cys Gln Leu Leu Gly Thr	
	20 25 30	
35	Met Ile Lys Ser Gln Arg Gln Gln Ser Arg Gly Gly Gln Ala Lys Lys	35
	40 45	
40	Lys Lys Pro Glu Lys Pro His Phe Pro Leu Ala Ala Glu Asp Asp Ile	50
	55 60	
45	Arg His His Leu Thr Gln Ala Glu Arg Ser Leu Cys Leu Gln Ser Ile 65	
	70 75 80	
50	Gln Thr Ala Phe Asn Gln Gly Ala Gly Thr Ala Ser Leu Ser Ser Ser	
	85 90 95	

5 Gly Lys Val Ser Phe Gln Val Glu Phe Met Leu Pro Val Ala His Thr
100 105 110

10 Val Arg Leu Ile Arg Val Thr Ser Thr Ser Ala Ser Gln Gly Ala Asn 115
120 125

15 <210> 19
<211> 7050
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

20 <220>
<223> Нуклеотид, кодирующий OPC1A ослабленного PRRSV 94881

25 <400> 19
atgtctggga tgttctcccg gtgcatgtgc acccggtg cccgggtatt ttggaacgcc 60
ggccaagtct attgcacacg gtgtctcagt gcacggtctc ttctctctcc agaacttcag 120
gacacggacc tcggtgcagt tggcttgttt cacaagccta aagacaagct ccattggaaa 180
gttcccattg gtatcccca ggtggaatgt tctccatctg ggtgttgctg gctgtcaacc 240
30 atttttcctt tagcgcgcat gacctccggc aatcacaact tccttcaacg actcgtgaag 300
gttgctgatg tattgtaccg tgacggttgc ttaacccta gacacctccg tgaactccaa 360
gtttacgagc gtggttgcaa ttggtatccg attacggggc ctgtgcctgg gatggctgtg 420
35 tacggaact ccatgcacgt gtccgaccaa ccgttcctg gtgccactca tgtgttaaca 480
aattcccctt tgcctcaacg ggcttgctcg cagccgttct gtccgttcga agaggcccat 540
40 tctagcatat acaggtggga aaaatttgta atttttatgg attcctcctc cgacgggtcga 600
tctcgcatga tgtggactcc ggaatccgat gactccacgg ctttgggaagt tctgccgccc 660
gagctagaac accaggtcaa ggtccttggt cggagctttc ccgcccata ccttgctgac 720
45 cttgccgatt gggagctcac tgagtcccct gataacggtt tttccttcag cacgtcacat 780
ccttgccggt accttggtcg ggaccgggt gtatccgaag gcaagtgttg gctttcctgc 840
50 tttttgagcc agtcagccga agtgctcagt cgcgaggcgc atctggctac cgcctatggt 900
taccaaacca agtgggggtg gcctggcaag tacatccagc gcagacttca agttcacggt 960

	ctccgtgctg	tggtcgaccc	tgatgggtccc	attcacgttg	aagcattgtc	ttgccccag	1020
5	tcttgatca	ggcacttgac	cctgaatgat	gatgtcacc	cggtattcgt	tcgcctaata	1080
	tctcttcgca	ttgtgccgaa	cacagagcct	accacacacc	ggatctttcg	ttttggagt	1140
	cacaagtgg	atggtgccgc	cggcaaacgg	gcccggtgca	agcgtgccgc	caaaagtga	1200
10	aaagactcgg	cttccaccct	caagggttgc	cgaccgactt	ccaccagtgg	aatcgtcacc	1260
	tactccccac	ctgcggacgg	gtcttgtgg	tggtatgccc	ttgccgccat	actgaaccgg	1320
15	atgattaata	atgacttcac	gtccccctct	cctcgggtaca	acaggccgga	ggacgattgg	1380
	gcttctgatg	gtgaccttgc	tcaggccatt	caatgtttgc	aactacctgc	cgccatagct	1440
	cggaaaccgg	cctgccctaa	cgccaaatac	ctcataaaac	tcaacggagt	tcattgggag	1500
20	gtagaggatga	ggcctggaat	ggctcctcgc	tccctctctc	gtgagtgcgt	tggtggcgtc	1560
	tgctctgaag	gctgtgtcgc	gtgcgcttac	cggaggagcg	ggttgccctaa	acgtgcactt	1620
25	gaggccctgg	cgtctgctta	tagactgcct	tcagactgtg	tttgtgatgg	tattattgac	1680
	ttccttgcca	atccacctcc	ccaggagttc	tggactcttg	acaaaatgtt	gacttccccg	1740
	tcaccggagc	agtccggctt	ctctagtctg	tataaattgt	tgtagagat	cttgccgcag	1800
30	aaatgcggat	ccacagaagg	ggaattcatc	tatactgttg	agaggatgtt	gaaggattgt	1860
	ccgagctcca	aacaggccat	ggccctcctt	gcaaaaatta	aggtcccatc	ctcaaaggcc	1920
35	ccatccgtga	ctctgaacga	gtgcttcccc	acggatgttc	cagtcaactc	tgagttaata	1980
	tcttggaag	agcccaaaga	ccctggcgct	gctgttgtcc	tatgtccatc	ggatgcaaaa	2040
	gaatctaagg	aaacagcccc	tgaagaagct	caagcgagaa	accgtaaggt	ccttcaccct	2100
40	gtggtcctta	ccgaggaact	tagcgagcaa	caggtgcagg	tggttgagg	tgatcaggat	2160
	atgccactgg	atttgacttg	gccaacctta	accgctacgg	cgaccctgt	tagagggccg	2220
45	gtaccggaca	atttgagctc	tggtattgg	gccagcccc	ctaccgttca	agaactcatt	2280
	ctggcgaggc	ctgcaccccg	tcttggtgag	cgctgtggca	cggagtcgaa	cggcagcagt	2340
	tcatttctgg	atttgccctga	cgtgcagacc	tcggaccagc	cttagacct	gtccctggcc	2400
50	gcgtggcctg	taagggttac	cgcgtctgac	cccgttgga	tccacggtag	gcgtgagcct	2460
	gtctttgtga	agcctcgagg	tgttttctct	gatggcgagt	cggcccttca	gttcggagag	2520

ctttccgaag ccagttctgt cgtcgatgac cggacaaaag aagctccggt ggttgacgcc 2580

5 cccatcgatt tgacaacttc gaacgagacg ctctctgggt ctgacctt tgaattcgcc 2640

aaattcaggc gcccgcggtt ctccgcgcaa gctttaatcg accgaggtgg tccgcttgcc 2700

gatgttcattg caaagataaa gagtcgggta tatgaacaat gccttcaagc ttgtgaacct 2760

10 ggtagtcgtg cgaccccagc caccaagaag tggctcgaca aaatgtggga cagggtggac 2820

atgaaaactt ggcgctgcac ctgcagttc caagctggtc acattcttga gtccctcaaa 2880

15 ttctccctg acatgattca agacacaccg cctcctgttc ccaggaagaa ccgagctggt 2940

gacagtgcg gcctgaagca actggtggcg cagtgggata ggaaatcgag tgtgacaccc 3000

cccacaaaac cggttgacc ggtgcttgac caggccgtcc ctctgcctat ggacatccag 3060

20 caaggagatg ccatctccgc tgacaagcca cccattcgc aaaacccttc tagtcaagta 3120

gatgtgggtg gaggttgga aagttttatg ctctccggca cccgtttcgc ggggtccgtt 3180

agtcagcgcc ttacgacatg ggtttttgag gttctctccc atctcccagc ttttatgctc 3240

25 acacttttct cgccacgggg ctctatggct ccaggtgatt ggctgtttgc aggtgctgtt 3300

ctacttgctc tctgctctg ccgttcttac ccaatactcg gatgccttcc cttattgggt 3360

30 gtcttttctg gttctgtgcg gtgtgttcgt ttgggtgttt ttggttcttg gatggctttt 3420

gctgtattttt tattctcgac tccacccgac ccagtcggtt cttcttgtga ccacgattcg 3480

ccggagtgtc atgctgagct tttggctctt gagcagcgcc aactttggga acctgtgcgc 3540

35 agccttgtgg tcgggccatc gggcctctta tgcgtcattc ttggcaagtt actcgggtgg 3600

tcacgttgtc tctgggttgt tctcctacgt atatgcatgc tcgcagattt ggcaatttct 3660

40 cttatttatg tgggtgtcca agggcgttgt cacaagtgtt ggggaaagtg tataaggacg 3720

gctcctgcag aagtggccct taatgtgttt cttttttcgc gcgccaccg ctcatctctt 3780

gtgtccttgt gtgatcgggt ccaagcgcca aaaggagttg acccgtgca cttggcgaca 3840

45 ggctggcgcg ggtgctggtg tggtagagc cctattcatc aatcacacca aaaaccgata 3900

gcttatgcca acttgatga aaagaagata tccgccaga cggtgattgc tgtcccgat 3960

50 gatcctagtc aggccattaa atgcctgaaa gttttgcagg caggaggggc tattgtggac 4020

cagcctacgc ccgaggtcgt ccgtgtgtct gagattccct tctcgcccc attttttccg 4080

aaggtcccag tcaaccacaga ctgcaggggt gtggttagatt cggacacttt tgtggctgcg 4140

5 gtcgcgtgcg gttattcgac agcacaaactg gtccttggtc ggggcaactt tgccaagcta 4200

aatcagaccc ccctcaggaa ctctgtcccc accaaaacaa ctggtggggc ctcatacacc 4260

cttgccgtgg ccaggtatc tgtgtggact cttgttcatt tcctcctcgg cctttggtta 4320

10 acgtcacctc aagtgtgtgg tcgagggacc tctgaccggt ggtgttcgaa ccctttttcg 4380

tatcctactt atggccccgg agttgtgtgt tcctctcgac tctgcgtgtc tgccgacgga 4440

15 gttaccctgc cattgttctc agccgttgcc catctttccg gtagagaggt ggggattttt 4500

atthttggtg ttgcctcctt gggcgcttta gccaccgct tggctcttaa ggcagacatg 4560

tcaatggtct ttttggcgtt ttgtgcttac gcctggccca tgagctcctg gttaatttgc 4620

20 ttcttttcta tgctcttgag gtgggtaacc cttcatcctc tcactatgct ttgggtgcac 4680

tcatttttgg tgttttgcct accagctgcc ggcgttctct cgctgggaat aaccggtctt 4740

25 ctttgggcag ttggccgttt caccaggtt gccggaatta tcacacctta tgacatccac 4800

cagtatacct ccggaccacg tgggtgcagct gctgtagcaa cggctccaga aggtacttac 4860

atggcgggcg ttcgagagc cgctttgact ggacggactt tgatcttcac accatctgca 4920

30 gtcggatccc ttcttgaagg tgctttcaga actcaaaagc cctgccttaa caccgtgaat 4980

gtcgtaggct cttcccttgg ttctggagga gttttcacca ttgatggcag aagagtcac 5040

gtcactgcca cccatgtgtt gaatggtaac acagccaggg tcaactgtga ttctacaac 5100

35 cgcattgcaca cgttcaatac taatggtgat tatgcctggt cccatgctga tgactggcaa 5160

ggcgttgccc ctatggttaa gatcgctaag gggatatcgc gtcgtgccta ctggcaaacg 5220

40 tcaaccggag tcgaacctgg catcatgggg gaaggattcg cttctgttt cactaactgt 5280

ggcgactcag ggtcacctgt catttcagaa gctggtgacc ttattggagt ccataccggt 5340

tcaaacaaac tcggttctgg tcttgtgaca acccctgaag gggagacctg ctccatcaag 5400

45 gaaactaggc tctctgacct ttctagacat tttgcaggtc caagcgtccc tcttggggac 5460

attaagttga gccagccat catccctgat gtgacaacta ttccgagtga cttggcatcg 5520

50 ctcttgctt ctgtccccgt gatggaaggt ggcctctcaa ctgtccagct tttgtgcgtc 5580

tttttccttc tctggcgcat gatgggcat gcctggacac ccattgttgc cgtaggcttc 5640

	tttttgctga atgaaattct cccagcagtc ttggtccgag ctgtgttctc ttttgcactc	5700
5	tttgtacttg catggggccac cccctggctc gcacaagtgt tgatgattag actcctcacg	5760
	gcggctctca accgcaacag gttgtccctg gcgttctacg cattcggagg tgtcgttggc	5820
	ctggccacag aaatcgggac ttttgctggt ggatggcctg aactgtcca agccctctcg	5880
10	acatactgct tctgtcccag gtcccttgct gtgactagtt atgtccccac catcatcatc	5940
	ggtgggctcc atgccctcgg cgtaattttg tggttattca aataccgatg cctccacaac	6000
15	atgctgggtg gtgatgggag tttctcaagc gctttcttcc tacggtattt tgcgtagggg	6060
	aatcttagga aaggcgtgtc gcagtcctgt ggcatgaata acgaatccct gacagctgct	6120
	ttggcttgca agttgtcgca agctgacctt gattttttgt ccagtttaac gaacttcaag	6180
20	tgctttgtgt ccgcttcaaa catgaaaaat gcagctggcc aatacatcga ggcggcggtat	6240
	gctagagctc tgcgtcagga gctggcctcc ttggttcagg ttgacaagat gaaaggagta	6300
25	ttggccaagc tcgaggcttt cgctgagacg gccactcctg cacttgacac aggggacgtg	6360
	attgttctgc ttgggcaaca ccccatgga tccatcctcg acattaatgt ggggggtgaa	6420
	aggaaaactg tgtctgtgca agaaacacga tgcctgggtg gttccaaatt cagtgtctgc	6480
30	actgtcgtgt ccaacacgcc cgtggatacc ttgaccggtg tcccacttca gacgccaacc	6540
	ccactttttg aaaatggccc gcgccatcgc agcgaggacg acgacctcaa agttgagaga	6600
35	atgaaaaaac actgtgtatc cctcggcttc cacaaaatca atggtaaagt ttactgcaaa	6660
	atttgggaca agtctaacgg cgacaccttt tacacggatg attcccgata cactcaagac	6720
	catgcttttc aggacaggtc aaccgactat agagacaggg attatgaagg tgtacagacc	6780
40	gccccccaac agggattcga tccaaagtcc gaagccctg ttggcactgt tgtaatcggg	6840
	ggcattacgt ataacaggca tctggtcaaa ggtaaggagg tcctagtctc caaacctgac	6900
45	aactgccttg aagctgccag actgtccctt gagcaagctc ttgctgggat gggccaaact	6960
	tgtgacctta cagctaccga agtggagaaa ctaaagcgca tcattagtca actccaaggt	7020
	ctgaccactg aacaggcttt aaactgctag	7050

50

<210> 20
<211> 4392

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

5 <223> Нуклеотид, кодирующий OPC1В ослабленного PRRSV 94881

<400> 20

10	acaggcttta aactgctagc cgccagcggc ttgaccgct gtggccgcgg cggcctagtt	60
	gtaactgaaa cggcggtaaa aatcgtaaaa taccacagca gaactttcac cttaggctct	120
	ttagacctaa aagtcacctc cgaggtggag gtgaagaaat caactgagca ggggcacgct	180
15	gtcgtggcga acttatgttc cgggtgctgc ttgatgaggc ctaccccacc gtcccttggt	240
	gacgttctcc tcaaaccggg acttgacaca acaccggca ttcaaccagg gcatggggcc	300
20	gggaatatgg gcgtgaacgg ttctatttgg gattttgaaa ctgcaccac aaaggtagaa	360
	ctagagttgt ccaagcaaat aatccaagca tgtgaagtca ggcgcgggga cggccctaac	420
	ctccaactcc cctacaagct ttatcctgtc aggggggacc ccgagcggcg taaaggctgc	480
25	cttgtcaaca ctaggtttgg agatttacct tacaaaactc cccaagacac caagtccgca	540
	attcatgcgg cttgttgctt gcattccaat ggggtcctcg tgtctgatgg caaatccacg	600
30	ctgggtacca ctcttcaaca tggtttcgag ctttatgtcc cactgtacc ttatagtgtc	660
	atggaatacc ttgattcacg ccttgacacc ctttttatgt gtactaaaca tggcacttcc	720
	aaggctgctg cagaggacct ccaaaaatat gacctatcca ctcaagggtt tgtcttgctt	780
35	ggggtcctac gcctagtgcg cagggttcac tttagccatg ttggttaagg gccaccactg	840
	ttccttccat caacctaccc tgccaagaac tccatggcag ggtcaatgg ccagaggttc	900
40	ccaacaaagg atgtccagag catacctgaa attgatgaaa tgtgcgcccg tgccgtcaag	960
	gaaaattggc agactgtgac accttgacac ctcaaaaaac agtactgttc caaacctaaa	1020
	actagaacca tcctaggtac caacaacttc atagccttgg ctacacaggtc agcactcagt	1080
45	ggtgtcacc aggcgttcat gaagaaggcc tggaagtccc caattgcctt ggggaaaaac	1140
	aagtttaagg aattgcattg cactgtgcgc ggcagatgcc ttgaggctga cctggcttcc	1200
	tgcgatcgca gcacccccgc cattgtgagg tggtttggtt ccaacctcct gtatgaactt	1260
50	gcaggatgtg aagagtactt gcctagctac gtgctcaact gttgcatga ccttgtggca	1320

	acgcaggatg gcgctttcac aaaacgcggt ggccctgtcgt ccggggaccc cgtcaccagt	1380
	gtgtccaaca ccgtctactc actgataatt tacgcccagc acatggtgct ttcggccttg	1440
5	aagatgggtc atgaaattgg tctcaagttc cttgaggaac agtcaaatt tgaggacctt	1500
	cttgaaatcc agcccatggt agtgtattct gatgacctcg tcttgtatgc ggaaagaccc	1560
10	acttttccca actaccattg gtgggtcgag catcttgacc tgatgttggg ctttaaaacg	1620
	gacccaaaga aaactgtcat aactgataaa cccagttttc tcggctgcag aattgaagca	1680
	ggacggcagt tagtcccca tgcgcaccgt attctggctg ctcttgcata tcatatgaag	1740
15	gcgcagaacg cctcagagta ttatgcgtcc gctgccgcaa ttctgatgga ttcgtgtgct	1800
	tgcattgacc atgaccccg a gtggtatgag gatcttatct gcggcatcgc ccggtgtgct	1860
20	cgccaggacg gttaccgttt tccaggcccg gcatttttca tgtccatgtg ggagaagctg	1920
	aaaagtcata atgaaggga gaaatgccgt cactgccgca tctgcgacgc caaagccgac	1980
	tatgcgtccg cctgtggact tgatttgtgt ttgttccatt cacactttca tcaacactgc	2040
25	ccagtcactc tgagctgtgg ccaccatgcc ggttcaaagg aatgttcgca gtgtcagtca	2100
	cctgtcgggg ctggcaaata ccccttgac gctgtgctga aacaaatccc gtacaaacct	2160
30	cctcgtacca ttatcatgaa ggtggacaac aaaacaacga cccttgacct gggaagatat	2220
	cagtcccgtc gaggtcttgt tgcagtcaaa agaggtattg caggtaatga gggtgatctt	2280
	tctgatggag actaccaagt ggtgcctctt ttgccgactt gcaaagacat aaacatggtg	2340
35	aaggtggctt gcaacgtact actcagcaag tttatagtag ggccgccagg ttccggaaaa	2400
	accacctggc tactgaacca agtccaggac gatgatgtca ttacacacc tactcatcag	2460
40	acaatgtttg acatagtcag tgctcttaaa gtttgcaggt attccatccc aggagcctca	2520
	ggactccctt ttccaccacc tgccaggctc gggccgtggg ttaggctcat cgccagcgga	2580
	catgtccctg gccgagtgtc atatctcgat gaggcaggat attgcaatca tctagacatt	2640
45	ctaaggctgc tttccaaaac accccttgtg tgtttgggtg accttcagca acttcaccog	2700
	gtcggctttg attcctattg ttatgtgttc gatcagatgc ctcagaagca gctgaccacc	2760
50	atztatagat ttggccctaa catctgtgca gccatccagc cttgttacag ggagaaactt	2820
	gaatccaagg ccaggaacac cagagtgggt ttcaccaccc ggccgtgtggc ctttggtcag	2880

	gtcctgacac cgtaccacaa agatcgtacc ggctctgcaa taactataga ttcatcccag	2940
	ggggcgacct tcgacattgt gacattgcat ctaccatcgc caaagtccct aaacaaatcc	3000
5	cgagcacttg tagccatcac tcgggcaaga catgggttgt tcatttatga ccctcatgac	3060
	caactccagg agttttttcaa cttaaccccc gagcgactg attgtaacct tgcgttcagc	3120
10	cgtgggggatg agctggttgt tttgaatgtg gataatgcgg tcacaactgt agcgaaggcc	3180
	ctagagacag gttcaccocg atttcgagta tcggaccocga ggtgcaagtc tctcttagcc	3240
	gcttgttcgg ccagtctaga agggagctgc atgccactac cacaagtagc acataacctg	3300
15	gggttttact tttccccgga cagcccagct tttgcacccc tgccaaaaga gctggcgcca	3360
	cattggccag tggtcaccca ccagaataat cgagcgtggc ctgatcgact tgtcgctagt	3420
20	atgcgcccac ttgatgcccg ctacagcaag ccaatggtcg gtgcagggta tgtggtcggg	3480
	ccatccattt ttcttggcac tcttggtgtg gtgtcactat atctcacatt atacatcggg	3540
	ggcgagcctc aggccctgcc agaaacactc gtttcaacag gacgtatagc cacagattgt	3600
25	cggaatatc tcgacgcggc tgaggaagag gcagcgagag aacttcccca cgcatttatt	3660
	ggcgatgtca aaggcactac gatcgggggg tgtcaccaca ttacatcgaa atacctacct	3720
30	aggtccctgc ctaaagactc tgttgctgtg gttgggggtga gttcgcccgg tagggctgct	3780
	aaagccgtgt gcactctcac cgatgtgtac ctccccgaac tccgaccata tttgcaaccg	3840
	gagacggcat caaaatgctg gaaacttaaa ctggatttca gggatgttcg actgatggtc	3900
35	tggaaaggcg ccacagccta tttccagttg gaagggctga catggtcagc gctgcccgat	3960
	tatgctaggt tcattcagct acccaaggat gccgttgtgt acatcgatcc gtgtataggg	4020
40	ccggcaacag ccaatcgcaa ggttgtgcga accacagact ggcgggccga cctggcagtg	4080
	acaccgtatg attacggtgc tcaggtcatt ttgacaacag cctggttcga ggaccttggg	4140
	ccgcagtgga agattttggg gttgcagcct ttcagacgaa catttggtt tgagaacact	4200
45	gaagattggg caattctcgc acgccgtatg aatgacggca aagattacac tgactataat	4260
	tggcattgtg tacgagaacg cccacaacga atttacgggc gcgcccgtga ccatacgtat	4320
50	cattttgccc ttggcactga actgcaagta gagctgggca gaccccggt gcctcctgag	4380
	caagtgccgt ga	4392

<210> 21
 <211> 750
 <212> ДНК
 5 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Нуклеотид, кодирующий OPC2 ослабленного PRRSV 94881

 10
 <400> 21
 atgcaatggg tttactgtgg agtaaaatca gtcagttggt cgtggatgcc ttcactgagt 60

 tccttgtagg tgtggttgac attgtcatct ttctcgccat attgtttggg ttcactgttg 120
 15 caggctgggt attggtcttc cttctcagag tggtttgctc cgcgtttctc cgttcgcgct 180
 ctgccattca ctcttccgaa ctatcgaagg tcctatgagg gcttgctacc caactgcaga 240
 20 ccggatgtcc cacaattcgc agttaagcac ccgttgggta tactttggca tatgcgagtc 300
 tcccacctaa ttgacgaaat ggtctctcgc cgcatttacc ggaccatgga acattcgggt 360
 caagcggcct ggaagcaggt tgtagtgaa gccactctca caaaactgtc aaggcttgac 420
 25 gtagtcactc atttccaaca cctggccgca gtggaggctg attcttgccg cttccttagc 480
 tcacgactcg cgatgctgaa aaaccttgcc gttggcaatg tgagcctgga gtacaacact 540
 30 actttggacc gcgttgagct catctttccc acaccaggta cgaggcccaa gttgaccgat 600
 tttaggcaat ggcttatcag cgtgcacgct tccatcttct cctctgtggc ttcgctctgtt 660
 accttggtca cagtgtttg gcttcgaatt ccagctctac gctatgtttt tggtttccat 720
 35 tggcccacgg caacacatca ttcgaactaa 750

 <210> 22
 40 <211> 798
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 45 <223> Нуклеотид, кодирующий OPC3 ослабленного PRRSV 94881

 <400> 22
 atggcttatc agcgtgcacg ctccatctt ctctctgtg gcttcgtctg ttacctgtt 60
 50 cacagtgtt tggttcgaa ttccagctct acgctatgtt ttgggtttcc attggccac 120

	ggcaacacat cattcgaact aactatcaat tacactatat gtaagccatg ccttaccagt	180
	caagctgccc aacaaagact cgagcctggc cgtaacgtgt ggtgcaaaat agggcagcac	240
5	aggtgtgagg aacgtgacca tgatgagttg tcaatgtcca ttccgtccgg gtacgacaac	300
	ctcaaacttg agggttatta tgcttggctg gcttttttgt ccttttctta cgcggcccaa	360
	ttccatccgg agctgttcgg aataggaaac gtgtcgcgcg tctttgtgga taagcgacac	420
10	cagttcattt gcgccgagca tgatggacaa aattcaacca tatctgccag acacaacatc	480
	tccgcgtcgt atgcggtgta ttaccatcat caaatagacg ggggcaattg gtttcatttg	540
15	gaatggctgc gaccattctt ttctctctgg ctggtgctca acatctcatg gtttctgagg	600
	cgttcgctg caagccctgc ttctcgacgc atctatcaga tattaagacc aacacgaccg	660
	cggctgccgg ttatcatggc cttcagaaca tcaattgttt ccaatctcac agggcctcaa	720
20	cagcgcaagg taccactccc ctgaggaggt cgtcccaatg tcgtgaagcc gtcggcattc	780
	cccagtacat cacgataa	798
25		
	<210> 23	
	<211> 552	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
30		
	<220>	
	<223> Нуклеотид, кодирующий OPC4 ослабленного PRRSV 94881	
35		
	<400> 23	
	atggctgcga ccattctttt cctcctggct ggtgctcaac atctcatggt ttctgaggcg	60
	ttcgcctgca agccctgctt ctcgacgcac ctatcagata ttaagaccaa cacgaccgcg	120
40	gctgccggtt tcatggtcct tcagaacatc aattgtttcc aatctcacag ggcctcaaca	180
	gcgcaaggta ccaactcccct caggaggtcg tcccaatgtc gtgaagccgt cggcattccc	240
	cagtacatca cgataacggc taatgtgacc gatgaatcgt atttgtacaa cgcggacttg	300
45	ctgatgcttt ccgcgtgcct tttctacgcc tcggaaatga gcgagaaagg cttcaaagtc	360
	atctttggga atatttctgg cgttgtttcc gcttgtgtta atttcacaga ttatgtggcc	420
50	catgtgaccc aacacactca gcagcaccat ttggtaattg atcacattcg gttactacac	480
	ttcttgacac cgtctacgat gaggtgggct acaaccattg cttgtttgct tgccattctt	540

ttggcggtat ga 552

- 5 <210> 24
<211> 606
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

- 10 <220>
<223> Нуклеотид, кодирующий OPC5 ослабленного PRRSV 94881

<400> 24

15 atgaaatgtt cttgcaagtt ggggcatttc ttgactcctc actcttgctt ctggtggctt 60

tttttgctgt gtaccggctt gtcttggtcc ttgtcgatg gcaacgacga cagctcgaca 120

20 tccaataca tatataattt gacgatatgc gagctgaatg ggaccgaatg gttgtccggt 180

cattttgatt gggcagtcga aacctttgtg ctttaccag ttgccactca tatcatttca 240

ctgggttttc tcacaacaag ccatttcctt gatgcgctcg gtctcggcgc tgtgtccgcc 300

25 acaggattca ttggcgagcg gtatgtactt agcagcatgt acggcgtttg cgccttcgcg 360

gcgttcgtat gttttgtcat ccgtgctgct aaaaattgca tggcttgccg ctatgcccg 420

30 acccggttta ccaacttcat cgtggacgac cggggaagaa tccatcgatg gaagtcttca 480

atagtgggtg agaaattggg caaagctgaa gtcggtggtg accttgtaa cattaagcat 540

gttgtcctcg aaggggttaa agctcaacct ttgacgagga cttcggctga gcaatgggaa 600

35 gcctag 606

- <210> 25
<211> 522
40 <212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

- <220>
<223> Нуклеотид, кодирующий OPC6 ослабленного PRRSV 94881

45

<400> 25

atgggaagcc tagacgactt ttgcaacgat cccaccgccg cacaaaaact cgtgctggcc 60

50 tttagcatca catatacacc cataatgata tacgccctta aggtgtcacg cggccgactc 120

ctggggctgt tgcacatctt gatatttctg aattgttctt ttacttttgg gtacatgaca 180

	tatgtgcatt ttcaatccac caaccgtgtc gcattcactc tgggggctgt agtcgccctt	240
5	ttgtggggtg tttacagcct cacagagtca tggaagttca tcacttccag atgcagattg	300
	tgttgccctag gccggcgata cattctggcc cctgcccatac acgtagaaaag tgctgcaggc	360
	ctccattcaa tcccagcgtc tggtaaccga gcatacgtg tgagaaaagcc cggactaaca	420
10	tcagtgaacg gcaactctagt acctggggctt cggagcctcg tgctgggcgg caaacgagct	480
	gttaaacgag gagtgggttaa cctcgtcaag tatggccggt aa	522
15	<210> 26	
	<211> 431	
	<212> ДНК	
	<213> Искусственная последовательность	
20	<220>	
	<223> Нуклеотид, кодирующий ОРС7 ослабленного PRRSV 94881	
25	<400> 26	
	atggccggtg agaaccagag ccaagaagaaa agaagaaatg cagctccgat ggggaaaggc	60
	cagccagtca atcaactgtg ccagttgctg ggtacaatga taaagtccca gcgccagcaa	120
30	tctaggggag gacaggccaa aaagaagaag cctgagaagc cacattttcc cctagctgct	180
	gaagatgaca ttcggcacca tctcaccag gccgaacgtt ccctctgctt gcaatcgatc	240
	cagacggctt tcaatcaagg cgcaggaact gcgtcgcttt catccagcgg gaaggtcagt	300
35	ttccagggtg agttcatgct gccggttgct catacagtgc gcctgattcg cgtgacttct	360
	acatccgcca gtcagggtgc aaattaattt gacagtcagg tgaatggccg cgattgacgt	420
40	gtggcctcta a	431
	<210> 27	
	<211> 7083	
	<212> ДНК	
45	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Нуклеотид, кодирующий ОРС1а родительского PRRSV 94881	
50	<400> 27	
	atgtctggga tgttctcccg gtgcatgtgc acccgggtg cccgggtatt ttggaacgcc	60

	ggccaagtct attgcacacg gtgtctcagt gcacggtctc ttctctctcc agaacttcag	120
	gacacggacc tcggtgcagt tggcttgttt cacaagccta aagacaagct ccattggaaa	180
5	gttcccattg gtatccccc a ggtggaatgt tctccatctg ggtgttgctg gctgtcaacc	240
	atttttcctt tagcgcgcat gacctccggc aatcacaact tccttcaacg actcgtgaag	300
	gttgctgacg tattgtaccg tgacggttgc ttaacccta gacacctcg tgaactccaa	360
10	gtttacgagc gtggttgcaa ttggtatccg attacggggc ctgtgcctgg gatggctgtg	420
	tacgcgaact ccatgcacgt gtccgaccaa ccgttccttg gtgccactca tgtgttaaca	480
15	aattcccctt tgcctcaacg ggcttgctcg cagccgttct gtccgttcga agaggcccat	540
	tctagcatat acagggtgga aaaatttgta atttttatgg attcctcctc cgacggtcga	600
	tctcgcatga tgtggactcc ggaatccgat gactccacgg ctttggaagt tctgccgccc	660
20	gagctagaac accagggtcaa ggtccttggt cggagctttc ccgcccatca ccttgctgac	720
	cttgccgatt gggagctcac tgagtccctt gagaacggtt tttccttcag caggtcacat	780
25	ccttgccggt accttgttcg ggaccgggt gtatccgaag gcaagtgttg gctttcctgc	840
	tttttgagcc agtcagccga agtgctcagt cgcgaggcgc atctggctac cgcctatggt	900
	taccaaacca agtggggtgt gcctggcaag tacatccagc gcagacttca agttcacggt	960
30	ctcgtgctg tggctgaccc tgatgggtccc attcacgttg aagcattgtc ttgccccag	1020
	tcttgatca ggcacttgac cctgaatgat gatgtcacc cgggattcgt tcgcctaata	1080
35	tctcttcgca ttgtgccga cacagagcct accacacacc ggatctttcg ttttgagtg	1140
	cacaagtgg atggtgccgc cggcaaacgg gcccggtgca agcgtgccgc caaaagtgag	1200
	aaagactcgg cttccaccct caagggtgac cgaccgactt ccaccagtgg aatcgtcacc	1260
40	tactccccac ctgcggacgg gtcttggtgt tggcatgccc ttgccgcoat actgaaccgg	1320
	atgattaata atgacttcac gtcccctctg cctcgttaca acaggccgga ggacgattgg	1380
45	gcttctgatg gtgacctgac tcaggccatt caatgtttgc aactacctgc cgccatagct	1440
	cggaaccgcy cctgccctaa cgccaaatac ctcgtaaaac tcaacggagt tcattgggag	1500
	gtagaggtga ggcttggaat ggctcctcgc tccctctctc gtgagtgcgt tgttggcgtc	1560
50	tgctctgaag gctgtgtcgc gtgccttac ccggaggacg ggttgccctaa acgtgcactt	1620

	gaggccctgg cgtctgctta tagactgcct tcagactgtg tttgtgatgg tattattgac	1680
	ttccttgcca atccacctcc ccaggagttc tggactcttg acaaaatgtt gacttccccg	1740
5	tcaccggagc agtccggctt ctctagtctg tataaattgt tgttagaggt cttgccgcag	1800
	aaatgcggat ccacagaagg ggaattcatc tatactgttg agaggatgtt gaaggattgt	1860
10	ccgagctcca aacaggccat ggccctcctt gcaaaaatta aggtcccatc ctcaaaggcc	1920
	ccatccgtga ctctgaacga gtgcttcccc acggatgttc cagtcaactc tgagttaata	1980
	tcttggaag agcccaaaga cctggcgct gctgttgctc tatgtccatc ggatgcaaaa	2040
15	gaatctaagg aaacagcccc tgaagaagct caagcgagaa accgtaaggt cctccaccct	2100
	gtggtcctta ccgaggaact tagcgagcaa cagggtgcagg tggttgaggg tgatcaggat	2160
20	atgccactgg atttgacttg gccaacctta accgctacgg cgaccctgt tagagggccg	2220
	gtaccggaca atttgagctc tggcattggg gccagcccg ctaccgttca agaactcatt	2280
	ctggcgaggc ctgcaccccg tcttggtgag cgctgtggca cggagtcgaa cggcagcagt	2340
25	tcatttctgg atttgctga cgtgcagacc tcggaccagc ctttagacct gtccttggcc	2400
	gcgtggcctg taagggctac cgcgtctgac cccggttgga tccacggtag gcgtgagcct	2460
30	gtctttgtga agcctcgagg tgttttctct gatggcgagt cggcccttca gttcggagag	2520
	ctttccgaag ccagttctgt cgtcgatgac cggacaaaag aagctccggt ggttgacgcc	2580
	cccatcgatt tgacaacttc gaacgagacg ctctctgggt ctgaccctt tgaattcgcc	2640
35	aaattcaggc gccgcggtt ctccgcgcaa gctttaatcg accgaggtgg tccgcttgcc	2700
	gatgttcatg caaagataaa gagtgggta tatgaacaat gccttcaagc ttgtgaacct	2760
40	ggtagtcgtg cgacccagc caccaagaag tggctcgaca aaatgtggga cagggtggac	2820
	atgaaaactt ggcgctgcac ctgcagttc caagctggtc acattcttga gtcctcaaa	2880
	ttcctccctg acatgattca agacacaccg ctcctgttcc ccaggaagaa ccgagctggt	2940
45	gacagtgccg gcctgaagca actggtggcg cagtgggata ggaaattgag tgtgacaccc	3000
	cccacaaaac cggttggacc ggtgcttgac cagaccgtcc ctctgcctat ggacatccag	3060
50	caagaagatg ccattctcgc tgacaagcca cccattcgc aaaacccttc tagtcaagta	3120
	gatgtgggtg gaggttgga aagttttatg ctctccggca cccgtttcgc ggggtccgtt	3180

	agtcagcgcc ttacgacatg ggtttttgag gttctctccc atctcccagc ttttatgctc	3240
	acacttttct cgccacgggg ctctatggct ccaggtgatt ggctgtttgc aggtgctggt	3300
5	ctacttgctc tcctgctctg ccgttcttac ccaatactcg gatgccttcc cttattgggt	3360
	gtcttttctg gttctgtgcg gtgtgttcgt ttgggtgttt ttggttcttg gatggctttt	3420
	gctgtatttt tattctcgac tccacccgac ccagtcgggt cttcttgtga ccacgattcg	3480
10	ccggagtgtc atgctgagct tttggctctt gagcagcgcc aactttggga acctgtgcgc	3540
	agccttgtagg tcgggccatc gggcctctta tgcgtcattc ttggcaagtt actcggtaggg	3600
15	tcacgttgct tctggtttgt tctcctacgt atatgcatgc tcgcagattt ggcaatttct	3660
	cttatttatg tgggtgtcca agggcgttgt cacaagtgtt ggggaaagtg tataaggacg	3720
	gtcctgcag aagtgacct taatgtgttt cctttttcgc gcgccaccog ctcatctctt	3780
20	gtgtccttgt gtgatcgggt ccaagcgcca aaaggagttg acccgtgca cttggcgaca	3840
	ggctggcgcg ggtgctggtg tggtagagac cctattcatc aatcacacca aaaaccgata	3900
25	gcttatgcca acttgatga aaagaagata tccgccaga cggtagattgc tgtcccgat	3960
	gatcccagtc aggccattaa atgcctgaaa gttttgcagg caggaggggc tattgtggac	4020
	cagcctacgc ccgaggtcgt ccgtgtgtct gagattccct tctcggcccc attttttccg	4080
30	aagggtcccag tcaaccaga ttgcagggtt gtggtagatt cggacacttt tgtggctgcg	4140
	gtccgctgcg gttattcgac agcacaactg gtccttggtc ggggcaactt tgccaagcta	4200
35	aatcagaccc cctcaggaa ctctgtcccc accaaaacaa ctggtggggc ctcatacacc	4260
	cttgccgtgg ccaggtatc tgtgtggact cttgttcatt tcactctcgg ctttgggtta	4320
	acgtcacctc aagtgtgtgg tcgagggacc tctgaccgtt ggtgttcgaa ccctttttcg	4380
40	tactctactt atggccccgg agttgtgtgt tcctctcgac tctgcgtgtc tgccgacgga	4440
	gttaccctgc cattgttctc agccgttgcc catctttccg gtagagaggt ggggattttt	4500
45	attttgggtg ttgcctcctt gggcgcttta gccaccgct tggctcttaa ggcagacatg	4560
	tcaatggtct ttttggcggt ttgtgcttac gcttgccca tgagctcctg gttaatttgc	4620
	ttctttccta tgctcttgag gtgggtaacc cttcatcctc tcactatgct ttgggtgcac	4680
50	tcatttttgg tgttttgcct accagctgcc ggcgttctct cgctgggaat aaccggtctt	4740

	ctttgggcag ttggccgttt caccaggtt gccggaatta tcacacctta tgacatccac	4800
	cagtatacct ccggaccacg tgggtgcagct gctgtagcaa cggctccaga aggtacttac	4860
5	atggcggccg ttcggagagc cgctttgact ggacggactt tgatcttcac accatctgca	4920
	gtcggatccc ttcttgaagg tgctttcaga actcaaaagc cctgccttaa caccgtgaat	4980
10	gtcgtaggct cttcccttgg ttctggagga gttttcacca ttgatggcag aagagtcac	5040
	gtcactgcca cccatgtgtt gaatggtaac acagccaggg tcaactggtga ttctacaac	5100
	cgcatgcaca cgttcaatac taatggtgat tatgcctggt cccatgctga tgactggcaa	5160
15	ggcgttgccc ctatggttaa gatcgctaag gggatcgcg gtcgtgccta ctggcaaacg	5220
	tcaaccggag tcgaacctgg catcatgggg gaaggattcg cttctgttt cactaactgt	5280
20	ggcgactcag ggtcacctgt catttcagaa gctggtgacc ttattggagt ccataccggt	5340
	tcaaacaaac tcggttcttg tcttgtaga acccctgaag gggagacctg ctccatcaag	5400
	gaaactaggc tctctgacct ttctagacat ttgacaggtc caagcgccc tcttggggac	5460
25	attaagttga gcccagccat catccctgat gtgacaacta ttccgagtga cttggcatcg	5520
	ctccttgctt ctgtccccgt gatggaaggt ggcctctcaa ctgtccagct tttgtgcgtc	5580
30	tttttccttc tctggcgcat gatgggcat gcctggacac ccattgttgc cgtaggcttc	5640
	tttttgotga atgaaattct ccagcagtc ttggtccgag ctgtgttctc ttttgactc	5700
	tttgtacttg catgggccac ccctggtcg gcacaagtgt tgatgattag actcctcacg	5760
35	gcggtctca accgcaacag gttgtccctg gcgttctacg cactcgaggg tgtcgttggc	5820
	ctggccacag aaatcgggac ttttgctggt ggatggcctg aactgtcca agccctctcg	5880
40	acatactgct tctgcccag gttccttgct gtgactagtt atgtccccac catcatcatc	5940
	gggtgggctcc atgccctcgg cgtaattttg tggttattca aataccgatg cctccacaac	6000
	atgctggttg gtgatgggag tttctcaagc gctttcttcc tacggtattt tgctgagggt	6060
45	aatcttagga aaggcgtgtc gcagtcctgt ggcataaata acgaatccct gacagctgct	6120
	ttggcttgca agttgtcgca agctgacctt gatTTTTTgt ccagtttaac gaacttcaag	6180
50	tgctttgtgt ccgcttcaaa catgaaaaat gcagctggcc aatacatcga ggcggcgtat	6240
	gctagagctc tgcgtcagga gctggcctcc ttggttcagg ttgacaagat gaaaggagta	6300

	ttggccaagc tcgaggettt cgctgagacg gccactccgt cacttgacac aggtgacgtg	6360
	attgttctgc ttgggcaaca ccccatgga tccatcctcg acattaatgt ggggggtgaa	6420
5	aggaaaactg tgtctgtgca agaaacacga tgccctgggtg gttccaaatt cagtgtctgc	6480
	actgtcgtgt ccaacacgcc cgtggatacc ttgaccggca tcccacttca gacgccaacc	6540
10	ccactttttg aaaatggccc gcgccatcgc agcgaggacg acgaccttaa agttgagaga	6600
	atgaaaaaac actgtgtatc cctcggcttc cacaaaaatca atggtaaagt ttactgcaaa	6660
	atttgggaca agtctaacgg cgacaccttt tacacggatg attcccagata cactcaagac	6720
15	catgcttttc aggacaggtc aaccgactat agagacaggg attatgaagg tgtacagacc	6780
	gcccccaac agggattcga tccaaagtcc gaagcccctg ttggcactgt tgtaatcggt	6840
20	ggcattacgt ataacaggca tctgggtcaaa ggtaaggagg tcctagttcc caaacctgac	6900
	aactgccttg aagctgccag actgtccctt gagcaagctc ttgctgggat gggccaaact	6960
	tgtgacctta cagctaccga agtggagaaa ctaaagcgca tcattagtca actccaaggt	7020
25	ctgaccactg aacaggcttt aaactgctag ccgccagcgg cttgaccgcg tgtggccgcg	7080
	gcg	7083
30	<210> 28 <211> 4392 <212> ДНК <213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
35	<400> 28 acaggcttta aactgctagc cgccagcggc ttgaccgcgt gtggccgcgg cggcctagtt	60
	gtaactgaaa cggcggtaaa aatcgtaaaa taccacagca gaactttcac cttaggctct	120
40	ttagacctaa aagtcacctc cgagggtggag gtgaagaaat caactgagca ggggcacgct	180
	gtcgtggcga acttatgttc cgggtgcgtc ttgatgaggc ctcaccacc gtccttgtt	240
45	gacgttctcc tcaaaccggg acttgacaca acaccgggca ttcaaccagg gcatggggcc	300
	gggaatatgg gcgtgaacgg ttctatttgg gattttgaaa ctgcaccac aaaggtagaa	360
	ctagagttgt ccaagcaa atccaagca tgtgaagtca ggcgcgggga cgcccctaac	420
50	ctccaactcc cctacaagct ttatcctgtc aggggggacc ccgagcggcg taaaggtcgc	480
	cttgtcaaca ctaggtttgg agatttacct taaaaactc cccaagacac caagtccgca	540

attcatgcgg ctgtttgcct gcattcccaat ggggtcctcg tgtctgatgg taaatccacg 600

5 ctgggtacca ctcttcaaca tggtttcgag ctttatgtcc cactgtacc ttatagtgtc 660

atggaatacc ttgattcacg cctgacacc ctttttatgt gtactaaaca tggcacttcc 720

aaggctgctg cagaggacct ccaaaaatat gacctatcca ctcaagggtt tgtcttgcct 780

10 ggggtcctac gcctagtgcg caggttcatc tttagccatg ttggtaaggc gccaccactg 840

ttccttccat caacctaccc tgccaagaac tccatggcag gggccaatgg ccagaggttc 900

15 ccaacaaagg atgtccagag catacctgaa attgatgaaa tgtgcgcccg tgccgtcaag 960

gaaaattggc agactgtgac acctgacacc ctcaaaaaac agtactgttc caaacctaaa 1020

actagaacca tcttaggtac caacaacttc atagccttgg ctcacaggtc agcactcagt 1080

20 ggtgtcaccc aggcgttcat gaagaaggcc tggaagtccc caattgcctt ggggaaaaac 1140

aagtttaagg aattgcattg cactgtcgcc ggcagatgcc ttgaggctga cctggcttcc 1200

25 tgcgatcgca gcacccccgc cattgtgagg tggtttgttg ccaacctcct gtatgaactt 1260

gcaggatgtg aagagtactt gcctagctac gtgctcaact gttgccatga ccttgtggca 1320

acgcaggatg gcgctttcac aaaacgcggt ggctgtcgt cgggggaccc cgtcaccagt 1380

30 gtgtccaaca cgtctactc actgataatt tacgcccagc acatggtgct ttcggccttg 1440

aagatgggtc atgaaattgg tctcaagttc cttgaggaac agtcaaatt tgaggacctt 1500

35 cttgaaatcc agcccatgtt agtgtattct gatgacctcg tcttgtatgc ggaaagaccc 1560

acttttccca actaccattg gtgggtcgag catcttgacc tgatgttggg ctttaaacg 1620

gacccaaaga aaactgtcat aactgataaa ccagttttc tcggctgcag aattgaagca 1680

40 ggacggcagt tagtcccaa tcgcgaccgt attctggctg ctcttgcata tcatatgaag 1740

gcgcagaacg cctcagagta ttatgcgtcc gctgccgcaa ttctgatgga ttcgtgtgct 1800

45 tgcattgacc atgacccccg gtggtatgag gaccttatct gcggcatcgc ccggtgtgct 1860

cgccaggacg gttaccgttt tccaggcccg gcatttttca tgtccatgtg ggagaagctg 1920

aaaagtcata acgaaggga gaaatgccgt cactgcggca tctgcgacgc caaagccgac 1980

50 tatgcgtccg cctgtggact tgatttgtgt ttgttccatt cacactttca tcaacactgc 2040

ccagtcactc tgagctgtgg ccaccatgcc ggttcaaagg aatgttcgca gtgtcagtca 2100

cctgtcgggg ctggcaaata ccccttgac gctgtgctga aacaaatccc gtacaaacct 2160

5 cctcgtacca ttatcatgaa ggtggacaac aaaacaacga cccttgaccc gggaagatat 2220

cagtcccgtc gaggtcttgt tgcagtcaaa agaggtattg caggtaatga ggttgatctt 2280

tctgatggag actaccaagt ggtgcctctt ttgccgactt gcaaagacat aaacatgggtg 2340

10 aaggtggctt gcaacgtact actcagcaag tttatagtag ggccgccagg ttccggaaaa 2400

accacctggc tactgaacca agtccaggac gatgatgtca tttacacacc tactcatcag 2460

15 acaatgtttg acatagtcag tgctcttaaa gtttgacagg attccatccc aggagcctca 2520

ggactccctt ttccaccacc tgccaggtec gggccgtggg ttaggctcat cgccagcgga 2580

catgtccctg gccgagtgtc atatctcgat gaggcaggat attgcaatca tctagacatt 2640

20 ctaaggctgc tttccaaaac accccttggtg tgtttggtg accttcagca acttcacccg 2700

gtcggctttg attcctattg ttatgtgttc gatcagatgc ctcaagaagca gctgaccacc 2760

25 atttatagat ttggccctaa catctgtgca gccatccagc cttgttacag ggagaaactt 2820

gaatccaagg ccaggaacac cagagtgggtt ttcaccaccc ggctgtggc ctttggtcag 2880

gtcctgacac cgtaccacaa agatcgtacc ggctctgcaa taactataga ttcatccag 2940

30 ggggagacct tcgacattgt gacattgcat ctaccatgc caaagtcctt aaacaaatcc 3000

cgagcacttg tagccatcac tcgggcaaga catgggttgt tcatttatga ccctcatgac 3060

35 caactccagg agtttttcaa cttaaccccc gagcgactg attgtaacct tgcgttcagc 3120

cgtgggggatg agctggttgt tttgaatgtg gataatgcgg tcacaactgt agcgaaggcc 3180

ctagagacag gttcaccccg atttcagta tcggaccgga ggtgcaagtc tctcttagcc 3240

40 gcttgttcgg ccagtctaga agggagctgc atgccactac cacaagtagc acataacctg 3300

gggttttact tttccccgga cagcccagct tttgcacccc tgccaaaaga gctggcgcca 3360

45 cattggccag tggtcacca ccagaataat cgagcgtggc ctgatcgact tgtcgctagt 3420

atgcgcccaa ttgatgccc ctacagcaag ccaatggtcg gtgcagggtg tgtggtcggg 3480

ccatccattt ttcttggcac tcttgggtgt gtgtcatact atctcacatt atacatcggg 3540

50 ggcgagcctc aggccttgc agaaacactc gtttcaacag gacgtatagc cacagattgt 3600

cggaatatc tcgacgccc tgaggaagag gcagcgagag aacttcccca cgcatttatt 3660

	ggcgatgtca aaggcactac ggtcgggggg tgtcaccaca ttacatcgaa atacctacct	3720
5	aggtccctgc ctaaagactc tgttgctgtg gttgggggtga gttcgcccgg tagggctgct	3780
	aaagccgtgt gcactctcac cgatgtgtac ctccccgaac tccgaccata tttgcaaccg	3840
	gagacggcat caaaatgctg gaaacttaaa ctggatttca gggatgttcg actgatggtc	3900
10	tggaaaggcg ccacagccta tttccagttg gaagggctga catggtcagc gctgcccgat	3960
	tatgctaggt tcattcagct acccaaggat gccgttgtgt acatcgatcc gtgtataggg	4020
15	ccggcaacag ccaatcgcaa ggttggtcga accacagact ggcgggccga cctggcagtg	4080
	acaccgtatg attacggtgc tcaggtcatt ttgacaacag cctgggttcga ggaccttggg	4140
	ccgcagtgga agattttggg gttgcagcct ttcagacgaa catttggtt tgagaacact	4200
20	gaagattggg caattctcgc acgccgtatg aatgacggca aagattacac tgactataat	4260
	tggcattgtg tacgagaacg cccacacgca atttacgggc gcgcccgtga ccatacgtat	4320
25	cattttgccc ttggcactga actgcaagta gagctgggca gaccccggt gcctcctgag	4380
	caagtgccgt ga	4392
30	<210> 29 <211> 750 <212> ДНК <213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
35	<400> 29 atgcaatggg ttcactgtgg agtaaaatca gtcagttgtt cgtgggatgcc ttcactgagt	60
	tccttggttag tgtgggtgac attgtcatct ttctcgccat attgtttggg ttcactgttg	120
40	caggctgggtt attggtcttc cttctcagag tggtttgctc cgcgtttctc cgttcgcgt	180
	ctgccattca ctctcccgaa ctatcgaagg tcctatgagg gcttgctacc caactgcaga	240
	ccggatgtcc cacaattcgc agttaagcac ccgttgggta tactttggca tatgcgagtc	300
45	tcccacctaa ttgacgaaat ggtctctcgc cgcatttacc ggaccatgga acattcgggt	360
	caagcggcct ggaagcaggt tgtagtgaa gccactctca caaaactgtc aaggcttgac	420
50	gtagtcactc atttccaaca cctggccgca gtggaggctg attcttgccg cttccttagc	480
	tcacgactcg cgatgctgaa aaaccttgcc gttggcaatg tgagcctgga gtacaacact	540

	acttttgacc gcggtgagct catctttccc acaccaggta cgaggcccaa gttgaccgat	600
	tttaggcaat ggcttatcag cgtgcacgct tccatcttct cctctgtggc ttcgtctgtt	660
5	accttgttca cagtgccttg gcttcgaatt ccagctctac gctatgtttt tggtttccat	720
	tggcccacgg caacacatca ttcgaactaa	750
10	<210> 30 <211> 798 <212> ДНК <213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
15	<400> 30 atggcttatc agcgtgcacg cttccatctt ctccctctgtg gcttcgtctg ttaccttggt	60
	cacagtgcct tggcttcgaa ttccagctct acgctatgtt tttggtttcc attggcccac	120
20	ggcaacacat cattcgaact aactatcaat tacactatat gtaagccatg ccctaccagt	180
	caagctgccc aacaaagact cgagcctggc cgtaacgtgt ggtgcaaaat agggcacgac	240
	agggtgtgagg aacgtgacca tgatgagttg tcaatgtcca ttccgtccgg gtacgacaac	300
25	ctcaaacttg agggttatta tgcttggtg gcttttttgt ccttttctta cgcggcccaa	360
	ttccatccgg agctgttcgg aataggaaac gtgtgcgcgcg tctttgtgga taagcgacac	420
30	cagttcattt gcgccgagca tgatggacaa aattcaacca tatctgccag acacaacatc	480
	tccgcgtcgt atgcggtgta ttaccatcat caaatagacg ggggcaattg gtttcatttg	540
	gaatggctgc gaccattctt ttctccttg ctggtgctca acatctcatg gtttctgagg	600
35	cgttcgcttg caagccctgc ttctcgacgc atctatcaga tattaagacc aacacgaccg	660
	cggctgccgg tttcatggtc cttcagaaca tcaattgttt ccaatctcac agggcctcaa	720
40	cagcgcaagg taccactccc ctcaggaggt cgtcccaatg tcgtgaagcc gtcggcattc	780
	cccagtacat cacgataa	798
45	<210> 31 <211> 552 <212> ДНК <213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
50	<400> 31 atggctgcga ccattctttt cctcctggct ggtgctcaac atctcatggt ttctgaggcg	60

	ttcgctgca agccctgctt ctgacgcat ctatcagata ttaagaccaa cagcaccg	120
	gctgccggtt tcatggctct tcagaacatc aattgtttcc aatctcacag ggcctcaaca	180
5	gcgcaaggta ccactcccct caggaggctc tcccaatgtc gtgaagccgt cggcattccc	240
	cagtacatca cgataacggc taatgtgacc gatgaatcgt atttgtacaa cgcggacttg	300
10	ctgatgcttt ccgctgcct tttctacgcc tcggaaatga gcgagaaagg cttcaaagtc	360
	atctttggga atatttctgg cgttggttcc gcttggttta atttcacaga ttatgtggcc	420
	catgtgaccc aacacactca gcagcaccat ttggtaattg atcacattcg gttactacac	480
15	ttcttgacac cgtctacgat gaggtgggct acaaccattg cttgtttggt tgccattctt	540
	ttggcgggtat ga	552
20	<210> 32 <211> 606 <212> ДНК <213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
25	<400> 32 atgaaatgtt cttgcaagtt ggggcatttc ttgactctc actcttgctt ctgggtggctt	60
	tttttgctgt gtaccggctt gtcttgggtc tttgtcgatg gcaacgacaa cagctcgaca	120
30	tcccaataca tatataattt gacgatatgc gagctgaatg ggaccgaatg gttgtccggt	180
	cattttgatt gggcagtcga aacctttgtg ctttaccag ttgccactca tatcatttca	240
35	ctgggttttc tcacaacaag ccatttcctt gatgcgctcg gtctcggcgc tgtgtccgcc	300
	acaggattca ttggcgagcg gtatgtactt agcagcatgt acggcgtttg cgccttcgcg	360
	gcgctcgat gttttgtcat ccgtgctgct aaaaattgca tggcttgccg ctatgcccg	420
40	accggttta ccaacttcat cgtggacgac cggggaagaa tccatcgatg gaagtcttca	480
	atagtgggtg agaaattggg caaagctgaa gtcgggtgtg acctgtcaa cattaagcat	540
45	gttgctctcg aaggggttaa agctcaaccc ttgacgagga cttcggctga gcaatgggaa	600
	gcctag	606
50	<210> 33 <211> 522 <212> ДНК <213> Нуклеотид OPC6 PRRSV 94881	

	<400> 33	
	atgggaagcc tagacgactt ttgcaacgat cccaccgccg cacaaaaact cgtgctggcc	60
5	tttagcatca catatacacc cataatgata tacgccctta aggtgtcacg cggccgactc	120
	ctggggctgt tgcacatctt gatatttctg aattgttcct ttacttttgg gtacatgaca	180
	tatgtgcatt ttcaatccac caaccgtgtc gcactcactc tgggggctgt agtcgccctt	240
10	ttgtggggtg tttacagcct cacagagtca tggaagttca tcacttccag atgcagattg	300
	tgttgcttag gccggcgata cattctggcc cctgcccata acgtagaaag tgctgcaggc	360
15	ctccattcaa tcccagcgtc tggtaaccga gcatacgctg tgagaaagcc cggactaaca	420
	tcagtgaacg gcactctagt acctgggctt cggagcctcg tgctgggcgg caaacgagct	480
	gttaaacgag gagtgggttaa cctcgtcaag tatggccggt aa	522
20		
	<210> 34	
	<211> 387	
	<212> ДНК	
25	<213> Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней	
	<400> 34	
	atggccggta agaaccagag ccagaagaaa agaagaaatg cagctccgat ggggaaaggc	60
30	cagccagtca atcaactgtg ccagttgctg ggtacaatga taaagtccca gcgccagcaa	120
	tctaggggag gacaggccaa aaagaagaag cctgagaagc cacattttcc cctagctgct	180
	gaagatgaca ttcggcacca tctcaccag gccgaacgtt ccctctgctt gcaatcgatc	240
35	cagacggctt tcaatcaagg cgcaggaact gcgtcgcttt catccagcgg gaaggtcagt	300
	ttccaggttg agttcatgct gccggttgct catacagtgc gcctgattcg cgtgacttct	360
40	acatccgcca gtcagggtgc aaattaa	387

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV) европейского типа, представляющий собой штамм, депонированный в
5 Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) под регистрационными номерами ECACC 11012501 или регистрационными номерами ECACC 11012502.

2. PRRSV по п. 1, где указанный вирус ослаблен путем осуществления по меньшей мере 36 пассажей в клеточной культуре, в результате чего при
10 введении модифицированного вируса свинье или другому млекопитающему, восприимчивому к PRRSV, он не вызывает клинических признаков заболевания PRRSV, но обладает способностью индуцировать иммунный ответ, приводящий к иммунизации млекопитающего против патогенных форм PRRSV.

15 3. Способ получения живого ослабленного PRRSV по п. 1, включающий адаптацию выращенный на клетках линии MA 104 PRRSV европейского типа к клеткам млекопитающих, не относящихся к линии MA 104.

20 4. Вакцина, предназначенная для защиты свиней от инфекции PRRSV, которая содержит живой ослабленный PRRSV по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

25 5. Вакцина по п. 4, дополнительно содержащая один или несколько не представляющих собой PRRSV ослабленных или инактивированных патогенов или их антигенный материал.

30 6. Вакцина по п. 5, в которой не представляющие собой PRRSV патогены выбраны из вируса псевдобешенства, вируса свиного гриппа, парвовируса свиней, трансмиссивного вируса гастроэнтерита, *Escherichia coli*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Salmonella choleraesuis*, *Haemophilus parasuis*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* и *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

7. Вакцина по п. 4, дополнительно содержащая один или несколько штаммов европейского PRRSV, выбранных из группы, которая состоит из штамма PRRSV, депонированного под регистрационными номерами штамма вируса Лелистад (агент Лелистад (CDI-NL-2.91), или других штаммов, таких как штаммы, депонированные под регистрационными номерами ECACC 04102703, ECACC 04102702, ECACC 04102704, регистрационным номером CNCM I-1140, регистрационным номером CNCM I-1387, регистрационным номером CNCM I-1388, ATCC VR 2332, VR 2385, VR 2386, VR 2429, VR 2474 VR 2402; CNCM I-1102, CNCM I-1140, CNCM I-1387, CNCM I-1388, или ECACC V93070108 или US-штамм, такой как североамериканский вирус PRRS, pT7P129A; депозит ATCC VR-2332, депозит ATCC VR-2368; ATCC VR-2495; ATCC VR 2385, ATCC VR 2386, ATCC VR 2429, ATCC VR 2474 и ATCC VR 2402.

8. Вакцина по п. 4, содержащая носитель, который пригоден для внутрикожного или внутримышечного введения.

9. Вакцина по п. 4, находящаяся в высушенной вымораживанием форме.

10. Вакцина по п. 4, где указанная вакцина содержит по меньшей мере примерно 10^7 вирусных частиц.

11. Способ получения живой ослабленной вакцины для борьбы с PRRS, включающий смешивание живой ослабленный PRRSV по п. 1 с фармацевтически приемлемым носителем.

12. Способ по п. 11, в котором живой ослабленный PRRSV дополнительно содержит один или несколько других штаммов европейского PRRSV, выбранных из группы, которая состоит из штамма PRRSV, депонированного под регистрационными номерами ECACC 04102703, ECACC 04102702, ECACC 04102704, регистрационным номером CNCM I-1140, регистрационным номером CNCM I-1387 и регистрационным номером CNCM I-1388.

13. Способ по п. 11, в котором к живому ослабленному PRRSV дополнительно добавляют адьювант.

5 14. Способ иммунизации свиньи против репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRS), где указанный способ включает стадию, на которой вводят свинье композицию вакцины, включающую живой вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней, смешанный с фармакологически совместимым носителем, где указанный вирус содержит вирус PRRS 94881, подвергнутый по
10 таким образом, чтобы при введении модифицированного вируса свинье или другому млекопитающему, восприимчивому к PRRS, он не мог вызывать клинические признаки заболевания PRRS, но был способен индуцировать иммунный ответ, иммунизирующий млекопитающее против патогенных форм PRRS.

15 15. Способ по п. 14, в котором у свиньи после вакцинации отсутствуют повреждения легких.

20 16. Способ по п. 14, в котором у указанной свиньи имеются меньшие повреждения легких после вакцинации по сравнению с повреждениями после вакцинации вакциной Porcilis.

25 17. Вирус PRRS, имеющий нуклеотидную последовательность, которая гомологична по меньшей мере на 95% последовательности, представленной либо в SEQ ID NO: 1, либо в SEQ ID NO: 10.

30 18. Вирус PRRS, содержащий по меньшей мере одну ОРС, которая кодирует белок, идентичный по меньшей мере на 98% любой из последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 2 - 9 или SEQ ID NO: 11 - SEQ ID NO: 18.

19. Вирус PRRS, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 10, или фрагмент SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, где

указанный фрагмент кодирует ОРС, выбранную из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18.

20. Субъединичная вакцина, предназначенная для вакцинации свиньи, где указанная вакцина содержит один или несколько нуклеотидов, выбранных из группы, которая состоит из нуклеотида, кодирующего ОРС, которая выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18.

21. Субъединичная вакцина, предназначенная для вакцинации свиньи, где указанная вакцина содержит один или несколько нуклеотидов, выбранных из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33 и SEQ ID NO: 34.

22. Композиция, содержащая один или несколько белков, выбранных из группы, которая состоит из белков, имеющих последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18.

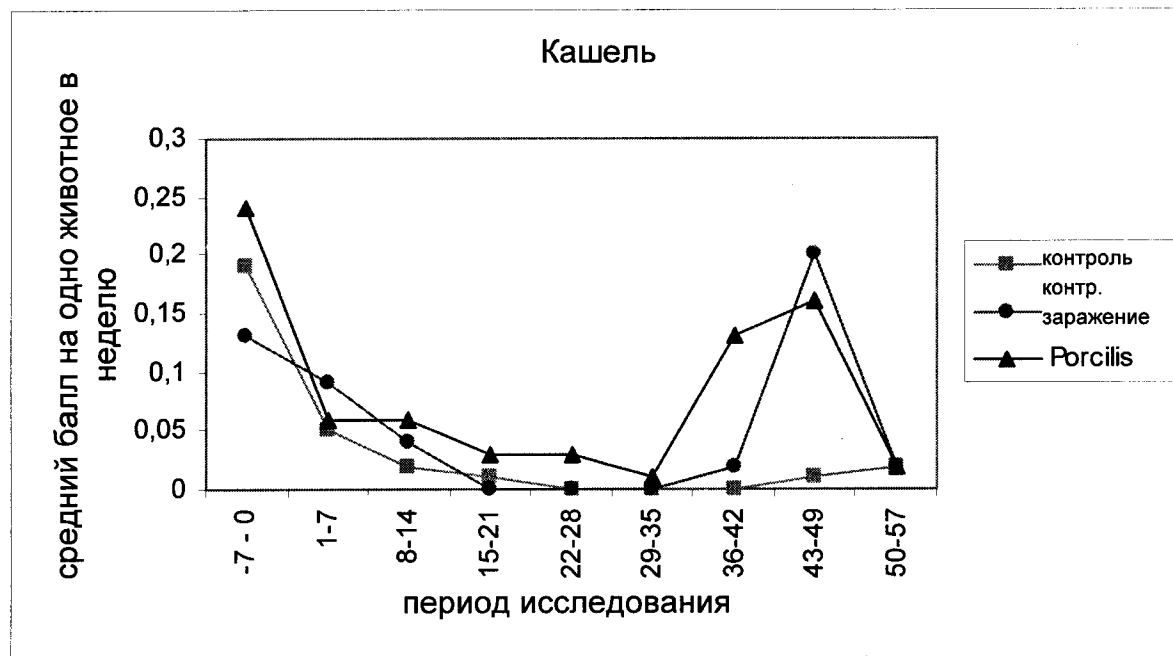
23. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33 и SEQ ID NO: 34.

24. Рекомбинантный экспрессионный вектор, содержащий нуклеотидную последовательность, которая кодирует одну или несколько OPC PRRSV, выбранных из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 и SEQ ID NO: 18, функционально связанную с промотором.

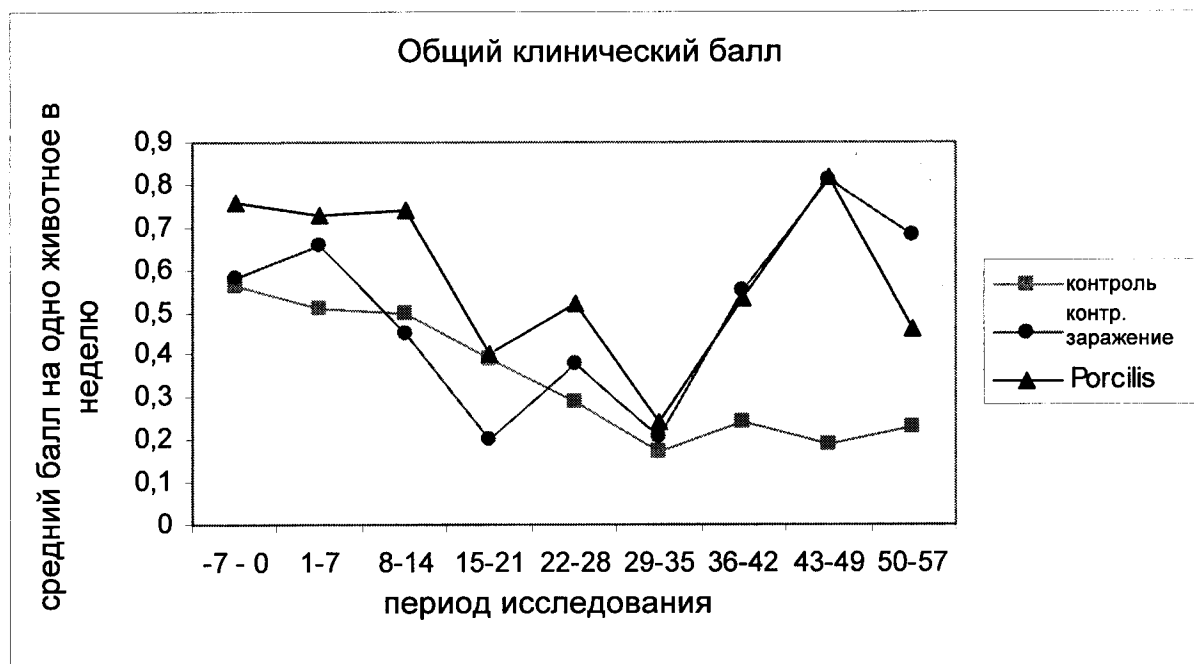
25. Рекомбинантный экспрессионный вектор по п. 24, в котором нуклеиновая кислота, кодирующая указанную OPC, выбрана из группы, которая состоит из SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21; SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31; SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33 и SEQ ID NO: 34.

26. Вакцина, содержащая рекомбинантный экспрессионный вектор по одному из п.п. 24 или 25.

Фиг. 1А

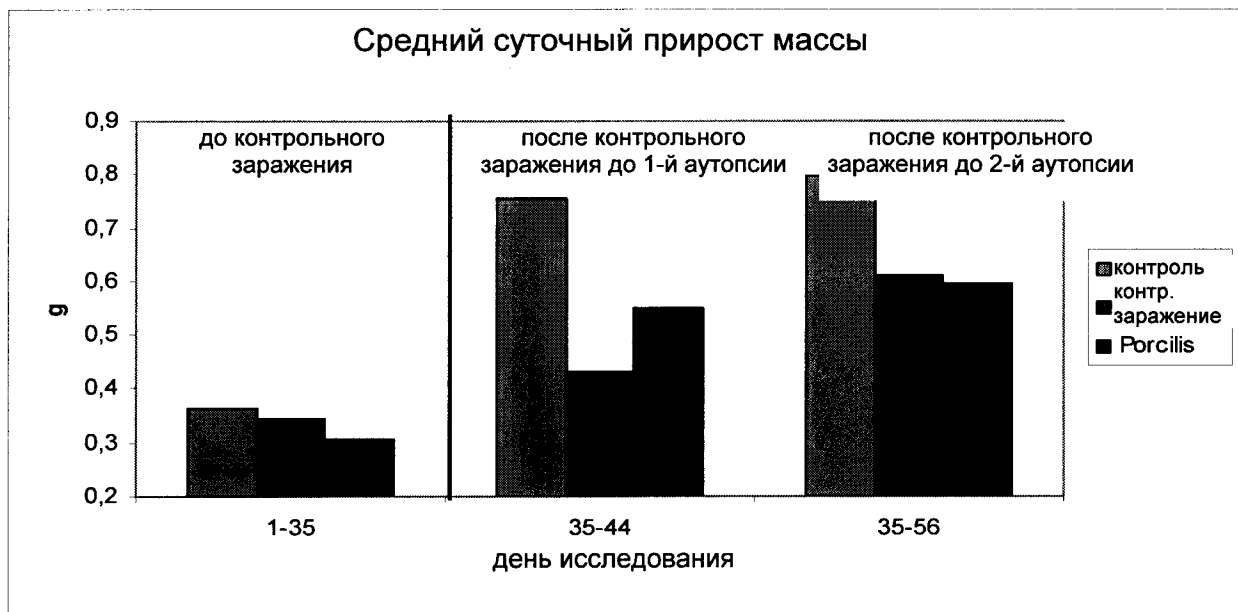


Фиг. 1Б



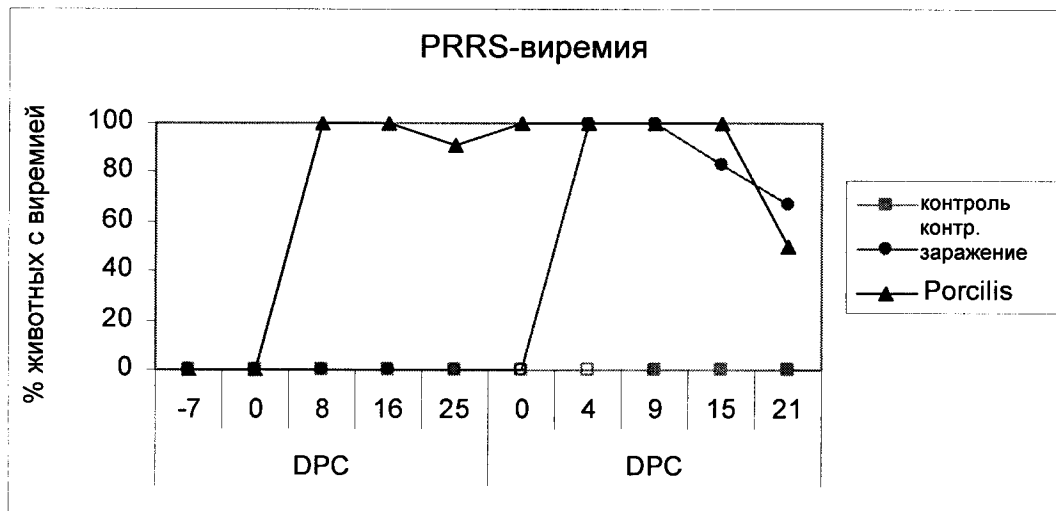


Фиг. 3

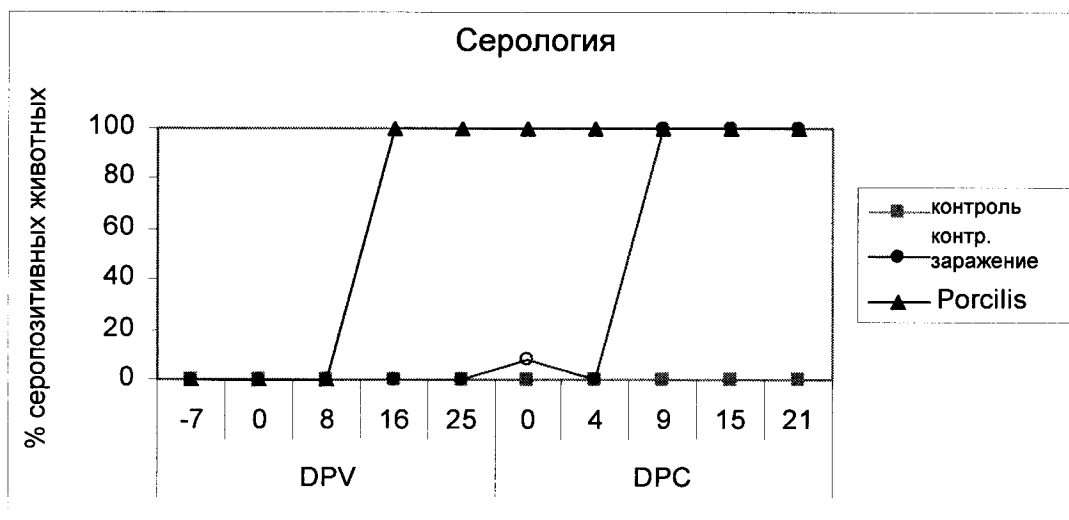


4/9

Фиг. 4



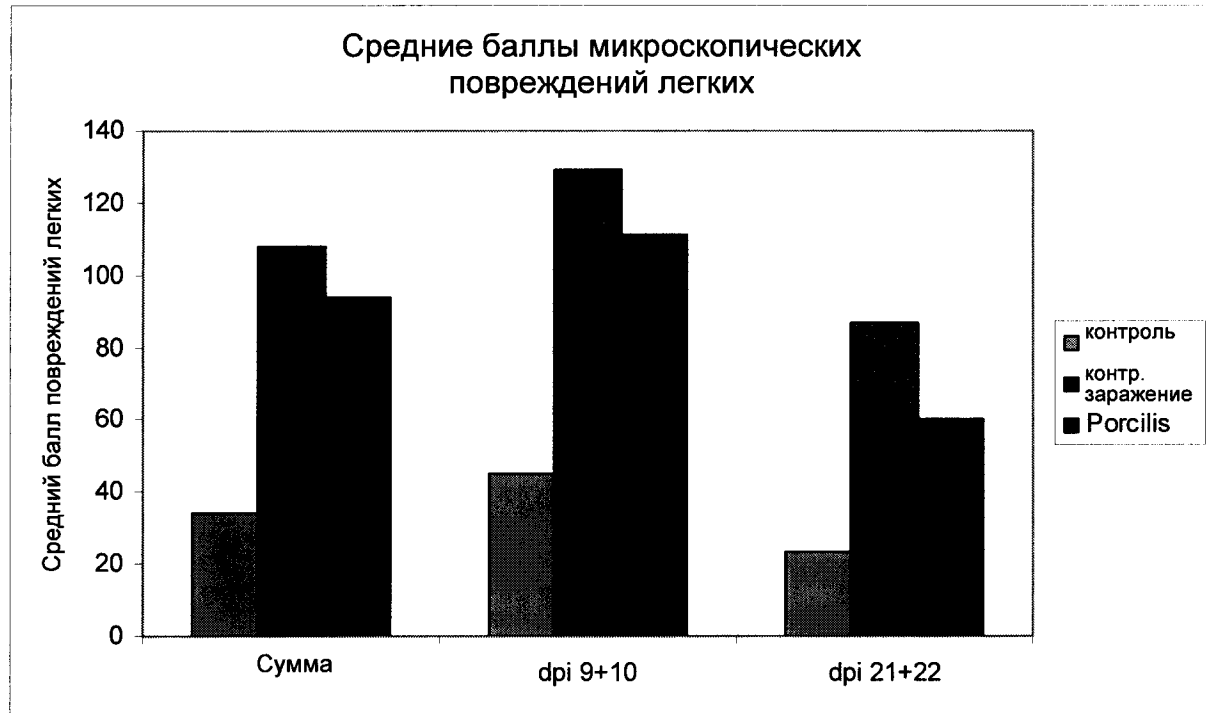
Фиг. 5





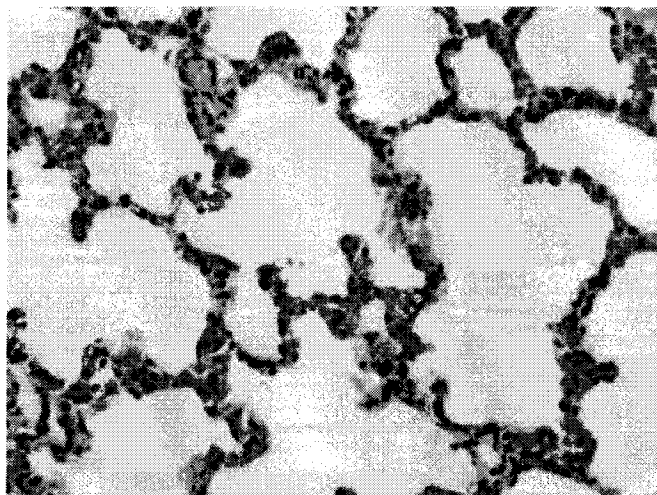
6/9

Фиг. 7А

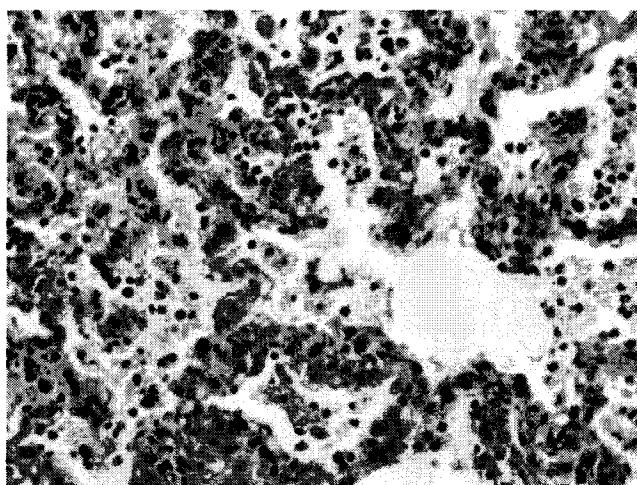


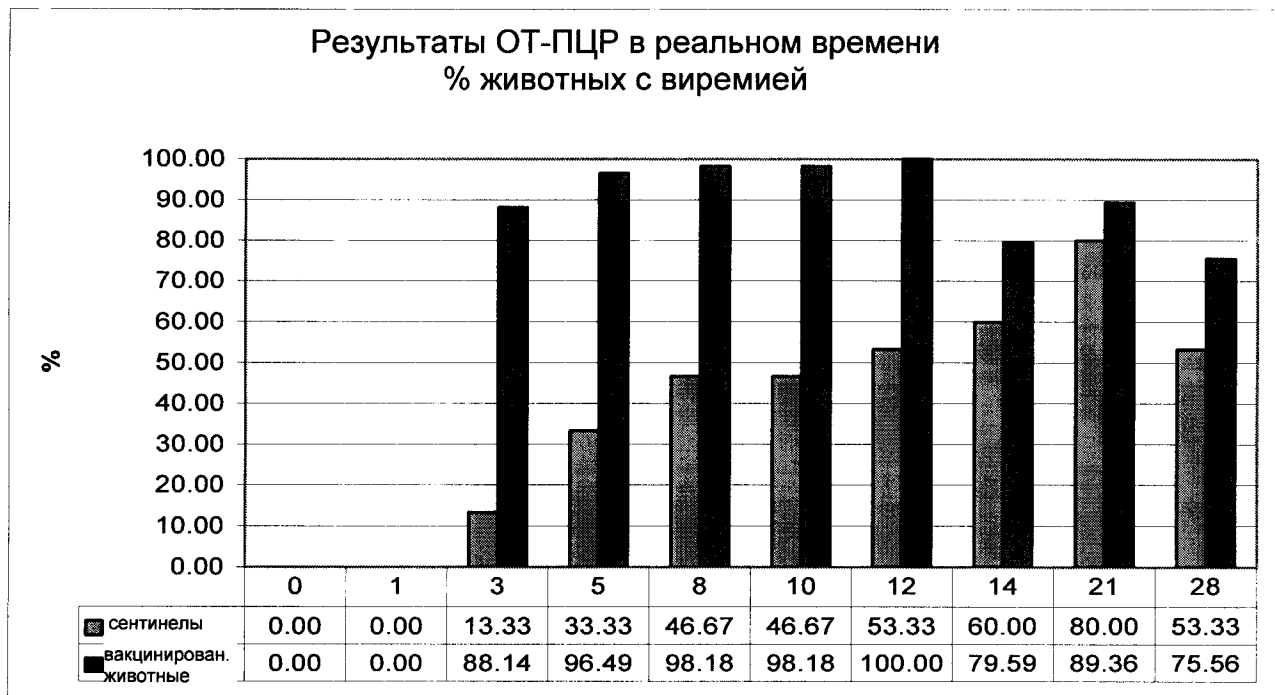
7/9

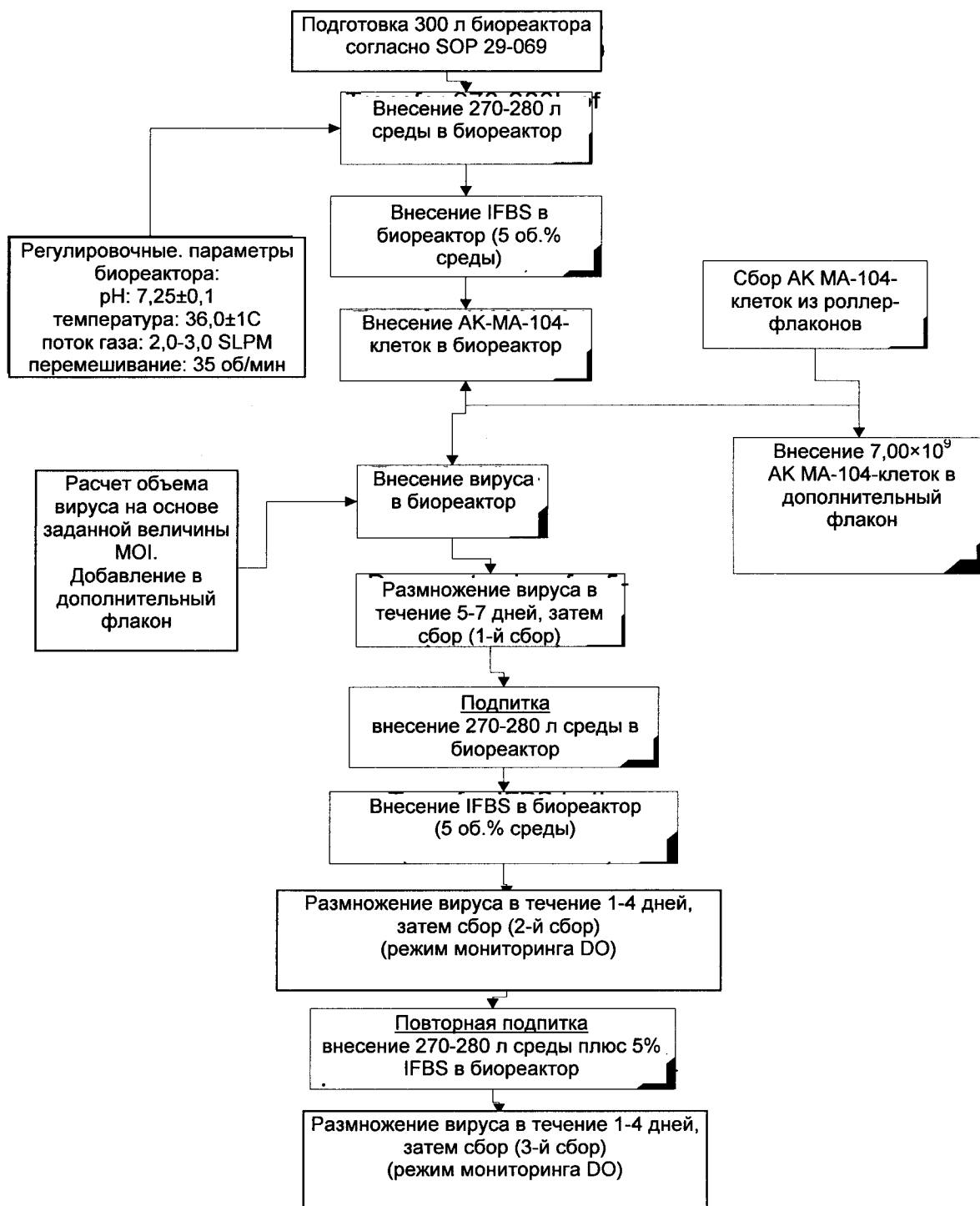
Фиг. 7Б



Фиг. 7В







Фиг. 9