

МРНТИ 34.25.05, 34.43.33

УДК 578.824.1; 57.083.2

https://doi.org/10.52269/22266070_2025_1_52

ТЕХНОЛОГИЯ СУСПЕНЗИОННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ В БИОРЕАКТОРЕ ШТАММА CVS-11 ВИРУСА БЕШЕНСТВА

Крыкбаев Е.А.* – обучающийся докторантуры по специальности «8D09101 – Ветеринарная медицина», старший научный сотрудник, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», с. Абай, Республика Казахстан.

Нурмухамбетова А.Б. – обучающийся докторантуры по специальности «8D07201 – Технология фармацевтического производства», старший научный сотрудник ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», с. Абай, Республика Казахстан.

Битанова Э.Ж. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», с. Абай, Республика Казахстан.

Устенова Г.О. – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Разработка современных технологий суспензионного культивирования в биореакторах является перспективным инструментом накопления большого количества клеток для их последующего заражения вирусом. Традиционно применяются методы стационарного культивирования на матрасах, имеющих множество недостатков, связанных с высокими рисками грибковой и бактериальной контаминации, а также низким выходом вирусов, с учетом больших площадей культивирования и сложных технологических решений. Современные технологии культивирования в биореакторах позволяют избежать данных недостатков, имея при этом существенные преимущества, связанные с автоматизацией технологических этапов управления температурой, уровнем pH, уровнем растворенного кислорода, а также позволяют повысить масштабируемость производства, улучшить контроль процесса и сократить расходы.

В исследовании применялись вирусологические и биотехнологические методы адаптации культуры клеток ВНК-21, последующего их культивирования в биореакторе и оценки концентрации штамма CVS-11 вируса бешенства.

В результате проведенных исследований культура клеток ВНК-21 показала хорошую степень адаптации к условиям суспензионного культивирования в биореакторе, с постепенным уменьшением числа клеточных конгломератов и с повышением концентрации клеток до $2,11 \pm 0,11 \times 10^6$ клеток/см³.

Представленная технология суспензионного культивирования штамма CVS-11 позволяет получить высокий титр вируса бешенства – $7,25 \text{ lg TЦД}_{50}/\text{см}^3$, при перерасчете через антилогарифм составляет 30-40 млн. вирусных частиц в 1 см³, в то время как при применении метода стационарного культивирования на культуральных матрасах титр биологической активности составил – $6,5 \text{ lg TЦД}_{50}/\text{см}^3$, при перерасчете через антилогарифм составляет 3-4 млн. вирусных частиц в 1 см³.

Выводы исследования указывают на перспективность суспензионного культивирования как современного инструмента для промышленного производства антирабических вакцин и диагностических тест-систем, и наборов. Представленная технология является важным шагом в направлении повышения эффективности и безопасности вакцинопрофилактики бешенства, что может способствовать значительному снижению заболеваемости среди людей и животных.

Ключевые слова: вирусология, иммуноглобулины, вирус бешенства, титр биологической активности, культура клеток.

ҚҒТЫРУ ВИРУСЫНЫҢ CVS-11 ШТАММЫНЫҢ БИОРЕАКТОРЫНДАҒЫ СУСПЕНЗИЯНЫ ӨСІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ

Крыкбаев Е.А.* – 8D09101-Ветеринариялық медицина мамандығы бойынша докторантураның білім алушысы, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС аға ғылыми қызметкері, Абай ауылы, Қазақстан Республикасы.

Нурмухамбетова А.Б. – 8d07201-фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығының PhD докторанты, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС, Абай ауылы, Қазақстан Республикасы.

Битанова Э.Ж. – медицина ғылымдарының кандидаты, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС, Абай ауылы, Қазақстан Республикасы.

Устенова Г.О. – фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, С. Д. Асфендияров, фармацевтикалық технология кафедрасы, "Қазақ ұлттық медицина университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Биореакторларда суспензияны өсірудің заманауи технологияларын әзірлеу олардың кейіннен вирус жұқтыруы үшін көптеген жасушаларды жинақтаудың перспективалы құралы болып табылады. Дәстүр бойынша, саңырауқұлақтар мен бактериялардың ластануының жоғары қаупімен, сондай-ақ вирустардың төмен шығуымен байланысты көптеген кемшіліктері бар матрасарда стационарлық өсіру әдістері қолданылады, олар үлкен өсіру алаңдары мен күрделі технологиялық шешімдерді қажет етеді. Биореакторлардағы заманауи өсіру технологиялары температураны, pH деңгейін, еріген оттегі деңгейін басқарудың технологиялық кезеңдерін автоматтандыруға байланысты айтарлықтай артықшылықтарға ие бола отырып, осы кемшіліктерді болдырмауға мүмкіндік береді, сонымен қатар өндірістің ауқымдылығын арттыруға, процесті бақылауды жақсартуға және шығындарды азайтуға мүмкіндік береді.

Зерттеу ВНК-21 жасуша мәдениетін бейімдеудің вирусологиялық және биотехнологиялық әдістерін, оларды биореакторда кейіннен өсіруді және құтыру вирусының CVS-11 штаммының концентрациясын бағалауды қолданды.

Жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде ВНК-21 жасуша мәдениеті жасуша конгломераттары санының біртіндеп төмендеуімен және жасуша концентрациясының $2,11 \pm 0,11 \times 10^6$ жасуша/см³ дейін жоғарылауымен биореактордағы суспензия өсіру жағдайларына жақсы бейімделу дәрежесін көрсетті.

CVS-11 штаммының суспензиялық өсіру технологиясы құтыру вирусының жоғары титр – 7,25 lg TCID₅₀/см³ алуға мүмкіндік береді, ол антилогарифм арқылы қайта есептегенде 1 см³ – те 30-40 млн. Вирус-тық бөлшектерді құрайды, ал культуралық матрасарда стационарлық өсіру әдісін қолданғанда биологиялық белсенділік титрі-6,5 lg TCID₅₀/см³ құрады, бұл кезде антилогарифм арқылы қайта есептеу 1 см³-те 3-4 миллион вирустық бөлшектерді құрайды.

Зерттеу нәтижелері антирабиялық суспензияны өсірудің вакциналар мен диагностикалық тест жүйелері және жиынтықтарын өнеркәсіптік өндірудің заманауи құралы ретінде перспективасы бар екенін көрсетеді. Ұсынылған технология құтырудың вакциналық профилактикасының тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыру жолындағы маңызды қадам болып табылады, бұл адамдар мен жануарлар арасындағы сырқаттанушылықты айтарлықтай төмендетуге ықпал етуі мүмкін.

Түйінді сөздер: вирусология, иммуноглобулиндер, Құтыру вирусы, биологиялық белсенділік титрі, жасуша мәдениеті.

BIOREACTOR TECHNOLOGY OF SUSPENSION CULTIVATION OF THE RABIES VIRUS CVS-11

Krykbayev Y.A.* – Doctoral student, 8D09101 – Veterinary Medicine educational program, Senior Researcher, Antigen Research and Production Enterprise LLP, Abai village, Republic of Kazakhstan.

Nurmukhambetova A.B. – Doctoral student, 8D07201 – Pharmaceutical Production Technology educational program, Senior Researcher, Antigen Research and Production Enterprise LLP, Abai village, Republic of Kazakhstan.

Bitanova E.Zh. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Antigen Research and Production Enterprise LLP, Abai village, Republic of Kazakhstan.

Ustenova G.O. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of pharmaceutical technology, S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

The development of bioreactor technologies of suspension cultivation is a promising tool for producing large quantities of cells for subsequent virus infection.

Traditional static cultivation methods using flasks are widely employed but present several significant drawbacks. These include high risks of fungal and bacterial contamination, low virus yield against large cultivation area requirements, and complex technological workflows.

Modern bioreactor cultivation technologies address these limitations while offering substantial advantages, including automated control of key parameters such as temperature, pH, and dissolved oxygen levels. Additionally, bioreactors enhance production scalability, improve process oversight, and reduce costs. The study employed virological and biotechnological methods to adapt BHK-21 cell culture, followed by its cultivation in a bioreactor and the assessment of the concentration of the rabies virus CVS-11.

The results demonstrated that BHK-21 cells adapted well to suspension conditions, showing a gradual reduction in cell aggregates and an increase in cell density to $2.11 \pm 0.11 \times 10^6$ cells/cm³. The proposed suspension cultivation method achieved a high rabies virus titer of 7.25 lg TCID₅₀/cm³, equivalent to 30-40 million viral particles per 1 cm³. In contrast, in case of static cultivation method using flasks, the biological activity titer reached 6.5 lg TCID₅₀/cm³, which, when converted via the antilogarithm, equates to 3–4 million viral particles per 1 cm³.

The findings highlight the potential of suspension cultivation as a modern tool for industrial production of rabies vaccines and diagnostic test kits. This technology represents a significant step forward in improving the efficiency and safety of rabies vaccine production, with the potential to significantly reduce rabies incidence in humans and animals.

Key words: virology, immunoglobulins, rabies virus, biological activity titer, cell culture.

Введение

Вирус бешенства (RABV) является возбудителем смертельного неврологического заболевания у людей и животных. Он передается человеку от инфицированных животных, в основном домашних собак, через слюну при укусах или царапинах. Бешенство контролируется вакцинацией домашних собак и кошек, но тем не менее вирус убивает более 50 000 человек ежегодно, особенно в развивающихся странах, где показатели вакцинации домашних собак ниже. У людей бешенство можно предотвратить вакцинацией до или сразу после заражения, но нет никаких специфических противовирусных препаратов, которые бы воздействовали непосредственно на вирус [1, с. 1]. Проводится множество исследований представляющих структуру синтеза РНК RABV, полученную с помощью электронной криомикроскопии высокого разрешения, что дает ценное механистическое представление о его деятельности и открывает путь к разработке противовирусных подходов для этого смертельного вируса [2, с. 3].

Вирус принадлежит к роду *Lyssavirus* и содержит пять основных полипептидов: N, P, L, M и G. Репликация RABV происходит в три фазы: прикрепление и вход, транскрипция и репликация, а также сборка и выход [3, с. 3]. Для прикрепления RABV были идентифицированы множественные рецепторы, включая nAChR, NCAM и p75NTR. Вирус проникает в клетки посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза и подвергается внутриклеточному перемещению. Машина синтеза РНК RABV – это многофункциональный комплекс, который транскрибирует и реплицирует вирусный геном, одновременно обеспечивая надлежащее 5'-копирование вирусных транскриптов. Недавние структурные исследования этого комплекса предоставили ценную информацию о его механизмах, потенциально открывая пути для разработки противовирусных подходов против этого смертельного патогена [4, с. 5].

Линия клеток ВНК-21/SUSP/ARRIAH показала превосходную производительность при культивировании штамма RV-97, достигнув титров вируса до 8,25 lg CCID₅₀/см³ [5, с. 4]. Адаптация штамма RV-97 к монослойной культуре ВНК-21/13 была достигнута после шести пассажей с титром $7,33 \pm 0,17$ lg CCID₅₀/см³. Разработан новый

подход с использованием трехфазной экстракции и хроматографического разделения для выделения гликопротеина вируса бешенства, что дает высокоспецифичный антиген, подходящий для диагностических и исследовательских целей [6, с. 2]. Культура клеток остается важнейшим методом диагностики бешенства, при этом используются различные клеточные линии, такие как нейробластома ВНК-21 и НЕК-293 [7, с. 3].

Целью наших исследований было определение возможности интенсификации промышленного производства антирабических препаратов с помощью технологии суспензионного культивирования клеток ВНК-21 и штамма CVS-11 вируса бешенства, а также оценка эффективности данной технологии.

Исходя из вышеизложенного, **задачами исследований** является адаптация культуры клеток ВНК-21 к условиям суспензионного культивирования в биореакторе, оценка концентрации с учетом соотношения живых и мертвых клеток, а также сравнительный анализ титров биологической активности вируссодержащего материала, полученного путем стационарного и суспензионного культивирования.

Материалы и методы

Работа выполнена в период с января по май 2024 года в лаборатории «Вирусология» ТОО Научно-производственного предприятия «Антиген».

Культура клеток

Перевиваемая культура клеток ВНК-21/С-13 представлена лабораторией «Культура клеток» ТОО Научно-производственного предприятия «Антиген» (Казахстан, Алматы), первоначально полученной из международной коллекции ATCC® (CCL-10).

Вирус бешенства

Вирус бешенства, референс-штамм CVS-11 получен из ОИЕ (МЭБ) – референс-лаборатории по бешенству (Нанси, Франция), титр $5,0 \text{ Ig TCD}_{50}/\text{см}^3$.

Питательная среда

Клетки ВНК-21 стационарно и суспензионно культивировались с использованием среды Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) (Gibco, Life technologies, USA), с добавлением 5%-ной фетальной сыворотки крупного рогатого скота (FBS) (Gibco, Life technologies, USA), без антибиотиков.

Суспензионное культивирование

Суспензионное культивирование культуры клеток и вируса проводилось в стеклянном биореакторе (Bailun Bio-Technology Co., Ltd., China) трехлопастной, рабочий объем 12 литров, с автоматическими системами регулировки температуры, pH, растворенного кислорода (DO), а также системами подачи углекислого газа, азота и кислорода, при температуре 37°C, скорость перемешивания 80 оборотов в минуту, pH поддерживался на уровне 7,2 с помощью CO₂ и добавлением NaHCO₃ (90 г/л) (Sigma, USA), от 24 до 96 часов. Концентрацию DO поддерживали на уровне $50\% \pm 5$ насыщения воздухом, путем непрерывной аэрации 5 мл/мин.

Адаптация культуры клеток к суспензионному культивированию

Адаптация культуры клеток ВНК-21 для суспензионного культивирования проводилась последовательным пассажированием монослоя культуры клеток ВНК-21 в биореакторе, с контролем кинетических параметров (Cd (cell division): число делений клеток и m: удельная скорость роста). Клетки, адаптированные к суспензии, подвергали криоконсервации с использованием 7% диметилсульфоксида (ДМСО) и 0,1% метилцеллюлозы в жидком азоте.

Пробы для подсчета клеток отбирались каждые 2 часа. Подсчет клеток проводился с помощью счетчика клеток Countess II (Thermo Fisher Scientific, USA), с определением количества живых и мертвых клеток. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивали трипановым синим (0,2% (w/v) в фосфатно-солевом буфере (PBS).

Титр биологической активности

Инфекционную активность вируса определяли методом титрования в культуре клеток ВНК-21 и выражали в тканевых цитопатических дозах $\text{Ig TCD}_{50}/\text{см}^3$. Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча [8, с. 4].

Результаты

Адаптация культуры клеток ВНК-21 для суспензионного культивирования

Согласно описанному пункту в разделе «Материалы и методы», проводилась последовательная адаптация культуры клеток ВНК-21 для суспензионного культивирования в биореакторе. Суточный монослой клеток асептически засеивался в биореактор. Первые 2 часа не включалась мешалка и барботация, чтобы минимизировать урон для клеток и дать время для адаптации, данная процедура при первом пассаже связано с риском шокового влияния засева. Через 2 часа включалась мешалка и барботация, что позволяет клеткам не оседать на дне биореактора и иметь постоянный доступ к питательной среде и кислороду. После исследования концентрации клеток, их жизнеспособности, часть проб отправлялась для криоконсервации, остальные клетки применялись для дальнейшего пассирования. Как показано на рисунке 1, пассирование является эффективным методом для адаптации клеток к суспензионному культивированию.

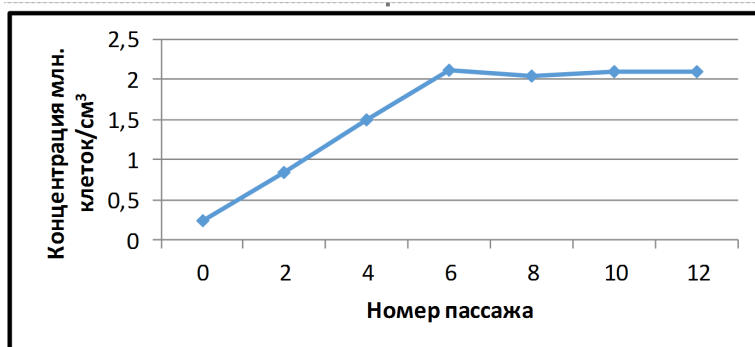


Рисунок 1 – Корреляция между пассированием и концентрацией клеток

Согласно показанному графику корреляции между пассированием и концентрацией клеток с 1 по 6 пассажи было замечено активное повышение концентрации клеток, а после 8 пассажей в биореакторе было замечено постоянство в росте клеток, что говорит о понижении адгезивных свойств клеток и устойчивости в суспензионных условиях. Уровень плотности клеток на пике составил $2,11 \pm 0,11 \times 10^6$ клеток/см³ (Рисунок 2).

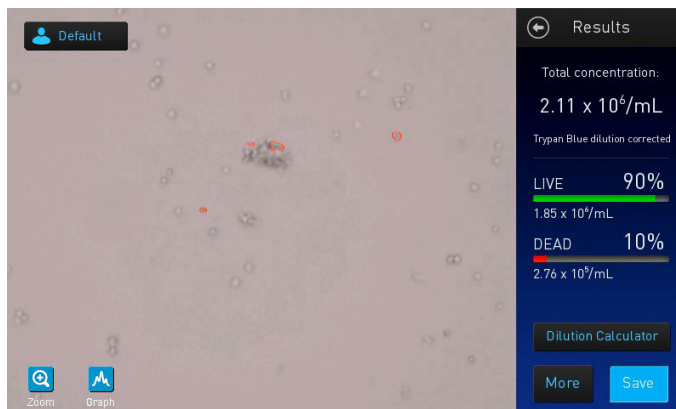


Рисунок 2 – Концентрация линии клеток ВНК-21 в счетчике клеток Countess II

Как показано на рисунке 2, даже при высокой концентрации клеток, сохраняется соотношение жизнеспособных клеток к мертвым, что говорит о том, что клетки находятся в активной фазе роста. Чем больше времени клетки поддерживаются в жизнеспособном состоянии, тем более чувствительны они к вирусу, и тем больше будет выход вирусодержащего материала.

Также при пассировании была замечена закономерность между количеством и размером адгезированных агрегатов и количеством пассажей (Рисунок 3).

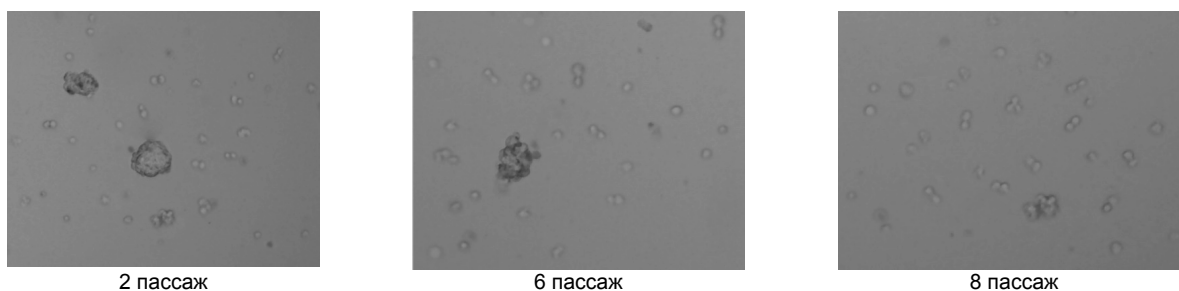


Рисунок 3 – Микроскопическое наблюдение за адаптацией линии клеток ВНК-21 к суспензионным условиям культивирования

Как показано на рисунке 3, мелкие и средние агрегаты (около 5-20 клеток) начали появляться в течение первых двух пассажей. Механическая диссоциация позволила клеткам ВНК-21 расти в виде небольших агрегатов (<10 клеток) и/или отдельных клеток.

Также в ходе исследований была замечена закономерность между количеством и размером адгезированных клеточных агрегатов в ходе пассирования (рисунок 4). Связано это с тем, что в ходе культивирования клетки с большей степенью адгезионных свойств, склеиваясь между собой в большие агрегаты, не позволяют друг другу достаточный доступ к питательной среде и кислороду. Такие склеившиеся клетки не делятся дальше. Клетки, изначально имеющие низкую степень адгезионных свойств, имеют постоянный доступ к питательной среде и кислороду, находясь в активной фазе деления, поддерживая размер и форму клеток (рисунок 4), усиливая эти свойства из пассажа в пассаж, сохраняя высокую жизнеспособность.

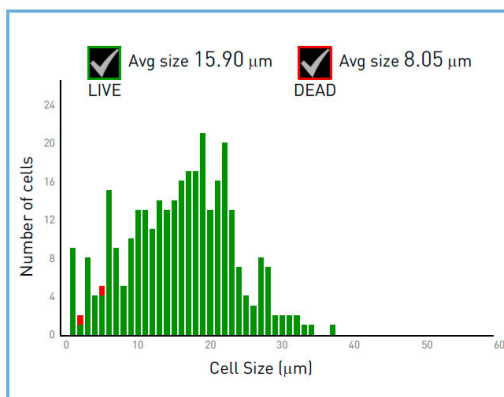


Рисунок 4 – Показатели размеров и концентрации живых и мертвых клеток

Как показано на рисунке 4, живые клетки имеют средний размер 15.90 μm, и большая часть клеток имеют такой же размер, в то время как мертвые клетки имеют средний размер 8.05 μm, меньший размер мертвых клеток связан с их невозможностью сохранять достаточную плотность и последующей потерей внутриклеточного содержимого.

Эффективность суспензионного культивирования с контролем кинетических параметров показала, что число делений клеток составило 2,32±0,51, т: удельная скорость роста клеток составила 0,007±0,002 h⁻¹.

Титр биологической активности вирусодержащего материала

Для определения концентрации вируса, полученного путем суспензионного культивирования, нами было проведено десятикратное титрование согласно методу Рида и Менча, с подсчетом через антилогарифм, в качестве контрольного штамма использовался музейный штамм CVS-11. Результат сравнительного анализа титров биологической активности вирусодержащих материалов, полученных методами стационарного и суспензионного культивирования, представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительный титр биологической активности

№ е/н	Наименование исследуемого материала	Разведение исследуемого материала							Титр исследуемого материала
		10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	
1	Образец-1 Вирусодержащий материал при стационарном культивировании	++	++	++	++	++	++	--	6,5 lg ТЦД ₅₀ /см ³
		++	++	++	++	++	++	--	
2	Образец-2 Вирусодержащий материал при стационарном культивировании	++	++	++	++	++	++	--	6,5 lg ТЦД ₅₀ /см ³
		++	++	++	++	++	++	--	
3	Образец-1 Вирусодержащий материал при суспензионном культивировании	++	++	++	++	++	++	++	7,25 lg ТЦД ₅₀ /см ³
		++	++	++	++	++	++	+-	
4	Образец-2 Вирусодержащий материал при суспензионном культивировании	++	++	++	++	++	++	++	7,25 lg ТЦД ₅₀ /см ³
		++	++	++	++	++	++	+-	
Контрольный штамм CVS-11		++	++	++	++	++	++	--	6,5 lg ТЦД ₅₀ /см ³
		++	++	++	++	++	++	--	

Согласно полученным результатам, вирусодержащий материал, полученный методом суспензионного культивирования, имеет более высокий титр биологической активности. Вирусодержащий материал при суспензионном культивировании имеет титр биологической активности 7,25 lg ТЦД₅₀/см³, что при перерасчете через антилогарифм составляет 30-40 млн. вирусных частиц в 1 см³. В то время как вирусодержащий материал, полученный стационарным культивированием, имеет титр биологической активности 6,5 lg ТЦД₅₀/см³, что при перерасчете через антилогарифм составляет 3-4 млн. вирусных частиц в 1 см³, такую же активность имеет контрольный штамм CVS-11.

Заключение

Согласно полученным результатам, культура клеток ВНК-21 показала хорошую степень адаптации к условиям суспензионного культивирования в биореакторе, с постепенным уменьшением числа клеточных конгломератов, и с повышением концентрации клеток до 2,11±0,11×10⁶ клеток/см³.

Представленная технология суспензионного культивирования штамма CVS-11 позволяет получить высокий титр вируса бешенства – 7,25 lg ТЦД₅₀/см³, что при перерасчете через антилогарифм составляет 30-40 млн. вирусных частиц в 1 см³, в то время как при применении метода стационарного культивирования на культуральных матрасах титр биологической активности составил – 6,5 lg ТЦД₅₀/см³, что при перерасчете через антилогарифм составляет 3-4 млн. вирусных частиц в 1 см³.

Финансирование

Исследования проведены в рамках реализации проекта № AP19680178 конкурса на грантовое финансирование по научным и (или) научно-техническим проектам на 2023-2025 годы, Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА:

- Ogino T., Green T. J. **Transcriptional control and mRNA capping by the GDP polyribonucleotidyltransferase domain of the rabies virus large protein** [Text] / Ogino T., Green T. J. // Viruses. – 2019. – 11(6). – 504p.
- Horwitz J. A., Jenni S., Harrison S. C., Whelan S. P. **Structure of a rabies virus polymerase complex from electron cryo-microscopy** [Text] / Horwitz J. A., Jenni S., Harrison S. C., Whelan S. P. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – 117(4). – P.2099-2107.
- Fodor E., **Insight into the multifunctional RNA synthesis machine of rabies virus** [Text] / Fodor E. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – 117(8). – P.3895-3897.
- Guo Y., Duan M., Wang X., Gao J., Guan Z., Zhang M. **Early events in rabies virus infection–Attachment, entry, and intracellular trafficking** [Text] / Guo Y., Duan M., Wang X., Gao J., Guan Z., Zhang M. // Virus research. – 2019. – 263. – P. 217-225.
- Шишков А.В. **Репродукция вируса бешенства штамма "RV-97" в суспензионной культуре клеток ВНК-21/ susp/arriah и ВНК-21/2-17** [Текст] / Шишков А.В., Кулаков В.Ю., Лозовой Д.А. // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2021. – (3 (55)). – С.156-163.

6. Efimova M.A., Akhmadeev R.M., Galeeva A.G., Valeeva A.R., Miftakhov N.R., Mukminov M.N., Khaertynov K.S., Shuralev E.A. Isolation of Rabies Virus Glycoprotein Using Three-Phase Extraction and Characteristics of its Antigenic Properties [Text] / Efimova M.A., Akhmadeev R.M., Galeeva A.G., Valeeva A.R., Miftakhov N.R., Mukminov M.N., Khaertynov K.S., Shuralev E.A. // Problems of Particularly Dangerous Infections. – 2022. – (1). – P.86-93.
7. Noviantari A. Cell culture as the most certain way of diagnosis in rabies infection [Text] / Noviantari A., Khariri K. // In International Conference on Agromedicine and Tropical Diseases. –2020. – 3(1). – P.21-25.
8. Reed L.J A simple method of estimating fifty percent endpoints [Text] / Reed L.J, Muench H. // American Journal of Epidemiology. – 1938. – 27(3). – P.493–7.

REFERENCES:

- Ogino T., Green T.J. Transcriptional control and mRNA capping by the GDP polyribonucleotidyltransferase domain of the rabies virus large protein. *Viruses*, 2019, 11(6), 504 p.
- Horwitz J.A., Jenni S., Harrison S.C., Whelan S.P. Structure of a rabies virus polymerase complex from electron cryo-microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(4), pp. 2099-2107.
- Fodor E. Insight into the multifunctional RNA synthesis machine of rabies virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(8), pp. 3895-3897.
- Guo Y., Duan M., Wang X. et al. Early events in rabies virus infection—Attachment, entry, and intracellular trafficking. *Virus research*, 2019, 263, pp. 217-225.
- Shishkov A.V., Kulakov V.Y., Lozovoj D.A. Reprodukciya virusa beshenstva shtamma "RV-97" v suspenzionnoj kul'ture kletok VNK-21/ susp/arriah i VNK-21/2-17 [Reproduction of rabies virus strain "RV-97" in suspension culture of BHK-21/ susp/arriah and BHK-21/2-17 cells]. *Vestnik Ul'yanovskoj gosudarstvennoj sel'skohozyajstvennoj akademii*, 2021, (3 (55)), pp. 156-163. (In Russian)/
- Efimova M.A., Akhmadeev R.M., Galeeva A.G., Valeeva A.R., Miftakhov N.R., Mukminov M.N., Khaertynov K.S., Shuralev E.A. Isolation of Rabies Virus Glycoprotein Using Three-Phase Extraction and Characteristics of its Antigenic Properties. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022, (1), pp. 86-93.
- Noviantari A., Khariri K. Cell culture as the most certain way of diagnosis in rabies infection. *In International Conference on Agromedicine and Tropical Diseases*, 2020, vol. 3, no. 1, pp. 21-25.
- Reed L.J., Muench H. (). a simple method of estimating fifty per cent endpoints. *American Journal of Epidemiology*, 1938, 27(3), pp. 493-497.

Сведения об авторах:

Крыкбаев Еркін Алийбекович* – обучающийся докторантуры по специальности «8D09101 – Ветеринарная медицина», старший научный сотрудник, ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», Республика Казахстан, 040905 Алматинская обл., Карасайский район, пос. Абай, ул. Азербайева 4, тел.: +7-702-365-43-04, e-mail: krykbaev_e@mail.ru.

Нурмухамбетова Анара Баубековна – обучающийся докторантуры по специальности «8D07201 – Технология фармацевтического производства», старший научный сотрудник ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», Республика Казахстан, 040905 Алматинская обл., Карасайский район, пос. Абай, ул. Азербайева 4, тел.: +7-701-724-77-45, e-mail: anara_bn@bk.ru.

Битанова Эльмира Женьысхановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ТОО «Научно-производственное предприятие «Антиген», Республика Казахстан, 040905 Алматинская обл., Карасайский район, пос. Абай, ул. Азербайева 4, тел.: +7-707-964-83-84, e-mail: elmira.bitanova@mail.ru.

Устенова Гульбарам Омаргазиевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии, «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, 050000 г. Алматы, ул. Толе Би 94, тел.: +7-707-307-21-74, e-mail: ustenova@list.ru.

Крыкбаев Еркін Алийбекович* – 8D09101- Ветеринариялық медицина мамандығы бойынша докторантураның білім алушысы, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС аға ғылыми қызметкері, Қазақстан Республикасы, 040905 Алматы облысы, Қарасай ауданы, Абай кенті, Өзірбаев көш 4, тел.: +7-702-365-43-04, e-mail: krykbaev_e@mail.ru.

Нурмухамбетова Анара Баубековна – 8D07201 – фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығының PhD докторанты, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС аға ғылыми қызметкері, Қазақстан Республикасы, 040905, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Абай кенті, Өзірбаев көш, 4, тел.: +7-701-724-77-45, e-mail: anara_bn@bk.ru.

Битанова Эльмира Женьысхановна – медицина ғылымдарының кандидаты, «Антиген» ғылыми-өндірістік кәсіпорны ЖШС, аға ғылыми қызметкері, Қазақстан Республикасы, 040905, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Абай кенті, Өзірбаев көш 4, тел.: +7-707-964-83-84, e-mail: elmira.bitanova@mail.ru.

Устенова Гульбарам Омаргазиевна – фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, фармацевтикалық технология кафедрасы, «С.Д.Асфендияров қазақ ұлттық медицина университеті», Қазақстан Республикасы, 050000, Алматы қ., Төле би көш, 94, тел.: +7-707-307-21-74, e-mail: ustenova@list.ru.

Krykbaev Yerkin Aliybekovich* – Doctoral student, 8D09101 – Veterinary Medicine educational program, Senior Researcher, Antigen Research and Production Enterprise LLP, Republic of Kazakhstan, 040905, Almaty region, Karasai district, Abai village, 4 Azerbayev Str., tel.: +7-702-365-43-04, e-mail: krykbaev_e@mail.ru.

Nurmukhambetova Anara Baubekovna – Doctoral student, 8D07201 – Pharmaceutical Production Technology educational program, Senior Researcher, Antigen Research and Production Enterprise LLP, Republic of Kazakhstan, 040905, Almaty region, Karasai district, Abai village, 4 Azerbayev Str., tel.: +7-701-724-77-45, e-mail: anara_bn@bk.ru.

Bitanova Elmira Zhenyskhanovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Antigen Research and Production Enterprise LLP, Republic of Kazakhstan, 040905, Almaty region, Karasai district, Abai village, 4 Azerbayeva Str., tel.: +7-707-964-83-84, e-mail: elmira.bitanova@mail.ru.

Ustenova Gulbaram Omargaziyevna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of pharmaceutical technology, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Republic of Kazakhstan, 050000 Almaty, 94 Tole Bi Str., tel.: +7-707-307-21-74, e-mail: ustenova@list.ru.

IRSTI 68.41.33

UDC 619:616-006.6

https://doi.org/10.52269/22266070_2025_1_58

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF BREAST TUMORS IN CATS

Murzakayeva G.K. – PhD, Senior Lecturer of the Department of veterinary sanitation, S.Seifullin Kazakh Agro Technical Research University NCJSC, Astana, Republic of Kazakhstan.

Yergazina A.M.* – PhD, acting Associate Professor of the Department of veterinary medicine, Akhmet Baitursynuly Kostanay Regional University NLC, Kostanay, Republic of Kazakhstan.

Aubakirov M.Zh. – PhD, Head of the Department of veterinary medicine, Akhmet Baitursynuly Kostanay Regional University NLC, Kostanay, Republic of Kazakhstan.

Paritova A.Y. – PhD, acting Associate Professor of the Department of veterinary sanitation, S.Seifullin Kazakh Agro Technical Research University NCJSC, Astana, Republic of Kazakhstan.

This research paper examines the issue of mammary tumors in cats, which is one of the most common oncological pathologies among domestic animals in Astana. In recent years, pet owners have become increasingly aware of breast cancer in animals. Proper care and attention enable early detection of malignant processes, significantly improving the chances of saving pet's life.

In recent years, awareness of owners about what breast cancer is has been rapidly growing. Attentiveness to your pet allows you to detect a malignant process at an early stage and helps save lives.

In this regard, our research was aimed at studying the clinical and morphological manifestations of mammary gland tumors in cats at the Zoosfera NGO, analyzing their distribution in cats, as well as analyzing hematological, ultradiagnostic, radiological and histological research methods.

The research purpose is to study the main clinical and morphological manifestations of mammary gland tumors in cats in the Zoosfera NGO, taking into account pathomorphological changes. To achieve this goal, an analysis of the incidence of mammary tumors in cats in Astana was carried out, and various diagnostic methods were evaluated, including hematological, ultrasound, radiological and histological studies. As part of the study, data from the clinic outpatient logs for the period from 2022 to 2024 was analyzed, and 15 cats with symptoms of the disease were examined. The research methods included clinical examination, ultrasound and x-ray diagnostics, biochemical blood tests, as well as pathological and histological examination of tissues.

The research findings will contribute to improvement of the diagnostics and treatment of mammary tumors in cats, increasing the chances of survival of pets if the disease is detected early.

Key words: tumor, mammary gland, cats, diagnostics, pathomorphological changes, hyperplasia, mastopathy.

МЫСЫҚТАРДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ІСКІТЕРІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІ

Мурзакаева Г.К. – PhD, ветеринариялық санитария кафедрасының аға оқытушысы, «С.Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық зерттеу университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Ергазина А.М.* – PhD, ветеринариялық медицина кафедрасы қауымдастырылған профессорының м.а., «Ахмет Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті» КЕАҚ, Қостанай қ., Қазақстан Республикасы.

Аубакиров М.Ж. – PhD, ветеринариялық медицина кафедрасының меңгерушісі, «Ахмет Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті» КЕАҚ, Қостанай қ., Қазақстан Республикасы.

Паритова А.Е. – PhD, ветеринариялық санитария кафедрасы қауымдастырылған профессорының м.а., «С.Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық зерттеу университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Бұл ғылыми жұмыста Астана қаласындағы үй жануарларының онкологиялық патологияларының бірі болып табылатын мысықтардың сүт бездерінің ісіктері мәселесі қарастырылған.

Соңғы жылдары сүт безі қатерлі ісігі туралы ақпараттылық үй жануарлары иелерінің арасында күрт өсуде. Үй жануарларына мұқият болу қатерлі процесті ерте кезеңде анықтауға мүмкіндік береді және оның өмірін сақтап қалуға көмектеседі. Осыған байланысты біздің зерттеу жұмысымыз «Зоосфера» ҚБ мысықтардағы сүт безі ісіктерінің клиникалық және морфологиялық көріністерін зерттеуге, олардың мысықтарда таралуын талдауға, сонымен қатар гематологиялық, ультрарadiагностикалық, радиологиялық және гистологиялық зерттеу әдістерін талдауға бағытталды.

Зерттеудің мақсаты – патоморфологиялық өзгерістерді ескере отырып, «Зоосфера» қоғамдық ұйымында мысықтардағы сүт безі ісіктерінің негізгі клиникалық-морфологиялық көріністерін зерттеу. Осы мақсатқа жету үшін Астана қаласында мысықтар арасында сүт безі ісіктерінің таралуына талдау жүргізіліп, гематологиялық, ультрарadiадыстық, рентгендік және гистологиялық зерттеулерді қамтитын әртүрлі диагностикалық әдістер бағаланды. Жұмыс аясында емхананың 2022-2024 жылдар аралығындағы амбулаториялық журналдарының деректері талданып, ауру белгілері бар 15 мысық тексерілді. Зерттеу әдістері