

УДК 619:616.9:636.1:576.89:616.937.5

МРНТИ 34.25.01, 62.13.27

https://doi.org/10.52269/22266070_2023_3_3

ОТРАБОТКА РЕЖИМОВ СТАЦИОНАРНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ШТАММА EHV-1/К ВИРУСА РИНОПНЕВМОНИИ ЛОШАДЕЙ

Ахметжанова* М.Н. – обучающаяся докторантуры по специальности «8D09101 – Ветеринарная медицина», Казахский национальный аграрный исследовательский университет, г. Алматы.

Ахметсадыков Н.Н. – доктор ветеринарных наук, профессор, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, г. Алматы.

Крыкбаев Е.А. – обучающийся докторантуры по специальности «8D09101 – Ветеринарная медицина», Казахский национальный аграрный исследовательский университет, г. Алматы.

Хусаинов Д.М. – кандидат ветеринарных наук, ассоц. профессор, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, г. Алматы.

Целью данных исследований является отработка режимов стационарного культивирования, для определения наиболее эффективных путей накопления вирусного антигена при контроле кинетики накопления. Новизной проведенных исследований является применение современных методов анализа кинетики накопления вируса ринопневмонии лошадей в различных режимах. Современное производство иммунобиологических препаратов и диагностических тест-систем в первую очередь полагается на экономическую эффективность. Традиционно для накопления вирусосодержащего материала применяется стационарный метод культивирования, имеющий ряд преимуществ, связанных в первую очередь с отсутствием необходимости дорогостоящего оборудования, расходных материалов, и большие возможности контроля грибковой и бактериальной контаминации, при низкой квалификации персонала. В работе использовались вирусологические, микробиологические, технологические и аналитические методы управления и контроля стационарного культивирования штамма EHV-1 вируса ринопневмонии лошадей.

В результате проведенных исследований была разработана математическая модель стационарного культивирования штамма EHV-1, основанная на влиянии внешних и внутренних факторов на кинетику накопления вирусов, с последующим внедрением результатов в производственный процесс. При стандартном производственном процессе биологическая активность вируса составляла $5,75 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$, что при перерасчете составляет 500 тыс. вирусных частиц в 1 см^3 , а при модификации производственного процесса с применением математической модели активность вируса была поднята до $6,5 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$, что при перерасчете составляет 3 млн вирусных частиц в 1 см^3 .

Ключевые слова: ринопневмония лошадей; вирусология; кинетика накопления; культивирование; вакцина; EHV-1; герпесвирус лошадей.

REFINING OF STATIONARY CULTIVATION MODES OF THE EHV-1/K STRAIN OF EQUINE RHINOPNEUMONITIS VIRUS

Akhmetzhanova* M.N. – Doctoral student, program "8D09101 – Veterinary Medicine", Kazakh National Agrarian Research University, Almaty.

Akhmetsadykov N.N. – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Kazakh National Agrarian Research University, Almaty.

Krykbayev Y.A. – Doctoral student, program "8D09101 – Veterinary Medicine", Kazakh National Agrarian Research University, Almaty.

Khusainov D.M. – Candidate of veterinary sciences, associate professor, Kazakh National Agrarian Research University, Almaty.

The purpose of these studies is to refine stationary cultivation modes to determine the most effective ways of viral antigen accumulation while monitoring the accumulation kinetics. The research novelty is the use of modern methods for analyzing the accumulation kinetics of the equine rhinopneumonitis virus in various modes. Modern production of immunobiological preparations and diagnostic test systems relies primarily on cost-effectiveness. Traditionally, for the accumulation of virus-containing material, a stationary cultivation method is used, which has a number of advantages, primarily associated with the absence of the need for expensive equipment, consumables, and with the great opportunities for controlling fungal and bacterial contamination. Additionally, even semiskilled staff may handle this method. Virological, microbiological, technological and analytical methods of management and control of stationary cultivation of the EHV-1 strain of equine rhinopneumonitis virus were used during the study. The research findings served

as a basis for the development of a mathematical model of stationary cultivation of the EHV-1 strain, factoring in the influence of external and internal factors on the kinetics of virus accumulation. Further, the findings were transferred to the production process. For the standard production process, the biological activity of the virus was $5.75 \lg \text{TCD}_{50}/\text{cm}^3$, after recalculation resulting in 500 thousand viral particles per 1 cm^3 , and when the production process was modified using a mathematical model, the virus activity increased to $6.5 \lg \text{TCD}_{50}/\text{cm}^3$, after recalculation resulting in 3 million viral particles per 1 cm^3 .

Key words: equine rhinopneumonitis; virology; accumulation kinetics; cultivation; vaccine; EHV-1; equine herpesvirus.

ЖЫЛҚЫ РИНОПНЕВМОНИЯСЫ ВИРУСЫНЫҢ EHV-1/К ШТАММЫНЫҢ СТАЦИОНАРЛЫҚ ӨСІРУ РЕЖИМДЕРІН ПЫСЫҚТАУ

Ахметжанова* М.Н. – "8D09101 – Ветеринарлық медицина" мамандығы бойынша докторантураның білім алушысы, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, Алматы қ.

Ахметсадықов Н.Н. – ветеринария ғылымдарының докторы, профессор, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, Алматы қ.

Крықбаев Е.А. – "8D09101-Ветеринариялық медицина" мамандығы бойынша докторантураның білім алушысы, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, Алматы қ.

Хусаинов Д.М. – ветеринария ғылымдарының кандидаты, профессор, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, Алматы қ.

Бұл зерттеулердің мақсаты жинақтау кинетикасын бақылау кезінде вирустық антигеннің жинақталуының ең тиімді жолдарын анықтау үшін стационарлық өсіру режимдерін пысықтау болып табылады. Жүргізілген зерттеулердің жаңалығы әртүрлі режимдерде жылқы ринопневмониясы вирусының жинақталу кинетикасын талдаудың заманауи әдістерін қолдану болып табылады. Иммунобиологиялық препараттар мен диагностикалық тест жүйелерінің заманауи өндірісі ең алдымен экономикалық тиімділікке сүйенеді. Дәстүр бойынша, құрамында вирусы бар материалды жинақтау үшін, ең алдымен, қымбат жабдықтардың, шығын материалдарының қажеттілігінің болмауына және персоналдың біліктілігі төмен болған кезде саңырауқұлақтар мен бактериялардың ластануын бақылаудың үлкен мүмкіндіктеріне байланысты бірқатар артықшылықтары бар стационарлық өсіру әдісі қолданылады. Жұмыста жылқы ринопневмониясы вирусының EHV-1 штаммын стационарлық өсіруді басқару мен бақылаудың вирусологиялық, микробиологиялық, технологиялық және аналитикалық әдістері қолданылды.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде вирустардың жинақталу кинетикасына сыртқы және ішкі факторлардың әсеріне негізделген EHV-1 штаммын стационарлық өсірудің математикалық моделі әзірленді, содан кейін нәтижелер өндіріс процесіне енгізілді. Стандартты өндіріс процесінде вирустың биологиялық белсенділігі $5,75 \lg \text{TCD}_{50}/\text{cm}^3$ құрады, бұл қайта есептеу кезінде 500 мыңды құрайды. 1 cm^3 вирустық бөлшектер, ал математикалық модельді қолдана отырып, өндіріс процесін өзгерту кезінде вирустың белсенділігі $6,5 \lg \text{TCD}_{50}/\text{cm}^3$ дейін көтерілді, бұл қайта есептеу кезінде 1 cm^3 -те 3 миллион вирустық бөлшектер.

Түйінді сөздер: жылқы ринопневмониясы; вирусология; жинақтау кинетикасы; өсіру; вакцина; EHV-1; жылқы герпесвирусы.

Введение

Вирус герпеса лошадей типа 1 и типа 4 (EHV-1 и EHV-4) представляет собой два близкородственных возбудителя представителей семейства *Perissodactyla*, таких как лошади, зебры и ослы. На основании близкого генетического и антигенного родства EHV-1 и EHV-4 классифицируются как род *Varicellovirus* семейства *Alphaherpesvirinae*, подсемейства *Herpesviridae* [1].

Вирус герпеса лошадей-1 (EHV-1) является патогеном, вызывающим аборт, респираторные заболевания и неврологические расстройства у лошадей во всем мире [2.с.1].

Вирус герпеса лошадей типа 1 (EHV-1) представляет собой альфагерпесвирус, который может вызывать респираторные заболевания, аборт и неврологические заболевания у лошадей. Неврологическая форма заболевания, герпесвирусная миелознцефалопатия лошадей (EHM), сообщается как осложнение почти у половины лошадей, инфицированных естественным путем EHV-1 [3.с.1].

Известны несколько вакцин против респираторных и абортных форм ринопневмонии лошадей, имеющие недостаток в недолговременном иммунитете или защиты, и вспышки EHV-1 среди лошадей происходят несмотря на активную иммунизацию [4.с.2].

Поэтому согласно рекомендациям МЭБ профилактика ринопневмонии лошадей зависит от факторов варьирования схем вакцинации с контролем их эффективности, связанной в первую очередь от применяемого штамма и его концентрации в итоговом продукте [5.с.2].

Стационарное культивирование позволяет при минимальном требовании к оборудованию получить специфический вирус, при высоком контроле процессов цитопатогенного действия.

Отработка режимов стационарного культивирования позволит повысить выход и производительность системы вирус-клетка, для разработки высокоэффективных вакцин. Стационарное культивирование стоит оптимизировать, для избежание нежелательной индукции апоптоза или аутофагии на ранней стадии вирусной инфекции. Чтобы реализовать весь потенциал стационарного культивирования для каждого производственного процесса необходимо провести рациональный анализ условия культивирования соответствующей систем клетка-хозяин вместе с оптимальными условиями инфицирования штаммом EHV-1, и учета факторов влияющих на эти процессы [6.с.2].

Рассматривая стационарное культивирование как систему, можно выделить следующие подсистемы:

1. Жидкостная среда, представляющая собой питательную среду, которая поддерживает жизнеспособность клеток, а также предохраняет их от высыхания;

2. Монослой культуры клеток, зараженный вирусом ринопневмонии лошадей.

Корреляция между этими подсистемами в совокупности с исследуемыми нами параметрами позволит определить наиболее эффективные режимы стационарного культивирования.

В связи с этим была поставлена цель исследовать влияние статических и динамических режимов уровня pH и температуры при стационарном культивировании штамма EHV-1/K вируса ринопневмонии лошадей, что в будущем позволит создать эффективные математические модели, в которых кинетика накопления вируса зависит от различных факторов, таких как скорость вируса, влияние эндогенных и экзогенных факторов на рост и накопление вируса, что позволит вывести простые и явные формулы в различных областях параметров [7.с.3].

Для наиболее эффективного выполнения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Анализ культивирования вируса ринопневмонии лошадей в зависимости от фаз роста, что позволит определить количество реплицированного вируса в различные временные промежутки.

2. Отработка режимов влияния pH на культивирование штамма EHV-1, с 3 статическими и 4 динамическими режимами, что позволит определить воздействие уровня pH в зависимости от фаз роста, и определить лимитирующие и стимулирующие факторы роста.

3. Отработка режимов влияния температуры на штамм EHV-1, с 3 статическими и 4 динамическими режимами, что позволит определить воздействие температуры в зависимости от фаз роста, и определить лимитирующие и стимулирующие факторы роста.

Полученные результаты исследований могут быть применены при алгоритмическом и программном обеспечении расчетов биотехнологических процессов, как например с рециркуляцией субстрата и биомассы, что позволит получить соотношения, обеспечивающие возможность практической реализации биотехнологических процессов [8.с.1].

Современное производство ветеринарных иммунобиологических препаратов в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – Правила Надлежащего Производства) должно основываться на критериях качества и безопасности, при сохранении экономической эффективности, что внесет весомый вклад в борьбу с ринопневмонией лошадей вместе с современными противоэпизоотологическими стратегиями [9.с.5].

Материалы и методы исследований

Работа выполнена в период с июля по ноябрь 2022 года, на базе Казахского национального аграрного исследовательского университета на кафедре «Биологическая безопасность», а также в лаборатории «Вирусология» ТОО Научно-производственного предприятия «Антиген».

Вирус

Вирус ринопневмонии лошадей, штамм EHV-1 (*equine herpesvirus type 1*), выделенный из абортрованного материала, обладающий типичными свойствами вируса ринопневмонии лошадей. Вирус адаптирован к стационарному культивированию. Цитопатогенное действие представлено округлением и уменьшением размеров клеток, с последующим отслоением клеток от стекла.

Культура клеток

Перевиваемая культура клеток *E. Derm*, представлена лабораторией «культура клеток» ТОО Научно-производственного предприятия «Антиген» (Казахстан, Алматы), первоначально полученной из ATCC® (NBL – 6).

Питательная среда

Культивирование проводилось 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. Содержащий феноловый красный (фенолсульфоталеин) – колориметрический индикатор pH, обеспечивающий интегрированный контроль pH среды.

Стационарное культивирование

Стационарное культивирование проводилось в термостатах BINDER BD 115, для контроля цитопатогенного действия проводилась ежедневная микроскопия на инвертированном микроскопе AE31 Trinocular, при увеличении 60X/0.80 в светлом поле.

Стационарное культивирование

Стационарное культивирование штамма *EHV-1* проводилось в вентилируемых культуральных матрасах на монослое 2-3 суточной культуры клеток *E. Derm*, с различной дозой заражения. Образцы содержались до 96 часов, в термостате, при различных режимах температуры от +36°C до +38°C. Проводилось ежедневное микроскопирование с контролем уровня ЦПД на инвертированном микроскопе.

Контроль уровня pH

Регулирование уровня pH проводился с помощью 1% раствора бикарбоната натрия и 0,1% раствора серной кислоты. Растворы добавлялись в питательную среду по мере понижения или повышения уровня pH. Сам уровень pH контролировался с помощью фенолового красного и pH-метр-иономер SevenCompact S220 (Mettler Toledo).

Контроль активности вируса

Контроль биологической активности штамма *EHV-1* вируса ринопневмонии лошадей, проводилось методом последовательного титрования на культуре клеток *EHV-1* по методу Риди и Менча. [10.с.3]

Результаты исследования**Анализ роста штамма *EHV-1***

Анализ роста штамма *EHV-1/K* основывался на технологии изготовления вакцины против ринопневмонии и перечня стандартных операционных процедур ТОО НПП «Антиген». Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблице 1. – Стандартное стационарное культивирование

№	Наименование	Фаза роста/час				Концентрация
		I	II	III	IV	
1	<i>EHV-1/K</i>	24-30	24-72	72-96	96-120	5,5 lg ТЦД ₅₀ /см ³

Согласно представленной таблице, стационарная фаза роста очень длительная, и составляет от 24 до 30 часов, до проявления первых признаков цитопатогенного действия, связано это с временем репликации вируса ринопневмонии лошадей в клетках, с последующим заражением соседних клеток монослоя. Фаза экспоненциального роста представлена от 24 до 72 часов, так как вирус массово начинает заражать монослой. Фаза стационарного роста представлена от 72 до 96 часов, и выделяется замедлением накопления вирусосодержащего материала, так как все имеющиеся на монослое клетки уже заражены, и дальнейшее накопление лимитировано. Фаза замедленного роста представлена от 96 до 120 часов, и выделяется понижением концентрации жизнеспособных вирусов, так как вирусы которые реплицировались на фазе I уже начинают отмирать. Как представлено на рисунках 1 и 2, видно явные отличия от зараженной и не зараженной культуры клеток *E. Derm*.



Рисунок 1 – Культура клеток *E. Derm* не зараженная вирусом *EHV-1* без признаков ЦПД, при увеличении 60X/0.80 в светлом поле

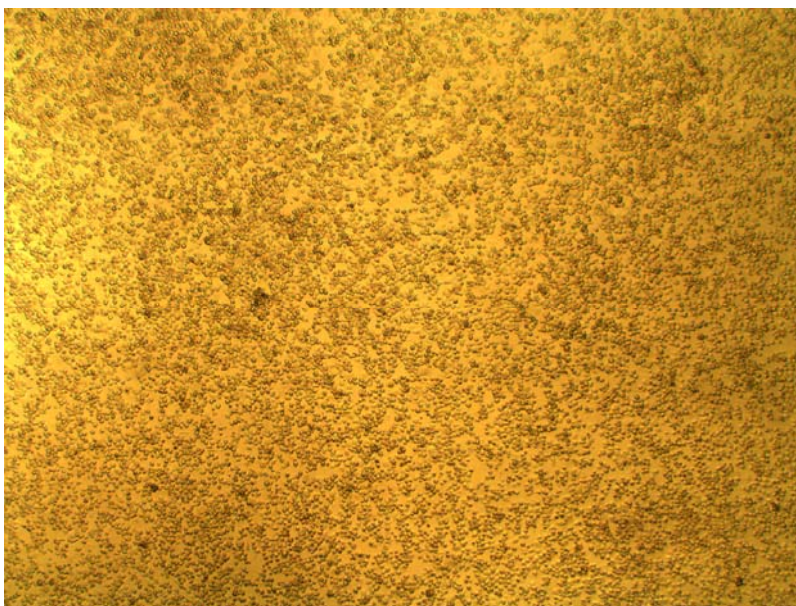


Рисунок 2 – Культура клеток *E. Derm* зараженная вирусом *EHV-1* с признаками ЦПД, при увеличении 60X/0.80 в светлом поле

Как представлено на рисунке 1, видно что клетки имеют хорошую цельную структуру, с равномерным распределением на площади стенки культурального матраса. Как представлено на рисунке 2, видно явные признаки ЦПД, с округлением и шелушением клеток, и появлением окошек отсутствия клеток на поверхности стенки культурального матраса.

Отработка режимов влияния pH на культивирование штамма EHV-1

Для разработки математической модели с параметром влияния pH на процесс культивирования штамма вируса EHV-1 нами были исследованы следующие режимы:

- (I) 6,0;
- (II) 8,0;
- (III) в первые две фазы роста pH 6,0, и в следующие две фазы роста 7,0;
- (IV) в первые две фазы роста pH 6,0, и в следующие фазы роста 8,0;
- (V) в первые две фазы роста pH 8,0, и в следующие фазы роста 7,0;
- (VI) в первые две фазы роста pH 8,0, и в следующие фазы роста 6,0;
- (VII) 7,0.

Представленные режимы исследования влияния pH на культивирование штамма EHV-1 позволит сравнить статические верхние и нижние показатели pH, а также динамические показатели с верхних показателей по нижние, и с нижних показателей до верхних. Учитывая особенности взаимодействия системы клетка-хозяин и вирус, необходимо учитывать особенности их культивирования.

Таблица 2. – Влияние pH на рост вируса *EHV-1*

Режим pH	Уровень pH/час				Итоговая концентрация вируса
	24-30	48-72	72-96	96-120	
1	6,0	6,0	6,0	6,0	5,75 lg ТЦД ₅₀ /см ³
2	8,0	8,0	8,0	8,0	5,75 lg ТЦД ₅₀ /см ³
3	6,0	6,0	7,0	7,0	6,00 lg ТЦД ₅₀ /см ³
4	6,0	6,0	8,0	8,0	5,75 lg ТЦД ₅₀ /см ³
5	8,0	8,0	7,0	7,0	6,5 lg ТЦД ₅₀ /см ³
6	8,0	8,0	6,0	6,0	5,75 lg ТЦД ₅₀ /см ³
7	7,0	7,0	7,0	7,0	6,00 lg ТЦД ₅₀ /см ³

Согласно представленной таблице, видно насколько сильно влияет pH на кинетику накопления вируса ринопневмонии лошадей, и на скорость достижения той или иной фазы. Как например, согласно 5 режиму, повышенное значение pH на первых двух этапах позволяет лучше поддерживать жизнедеятельность клеток, в то время как на этапах III и IV низкие показатели лучше поддерживают жизнедеятельность вируса. Это работает и в обратную сторону, низкие показатели pH на первых двух этапах понижают жизнедеятельность и чувствительность клеток к вирусу ринопневмонии лошадей.

Отработка режимов влияния температуры на штамм EHV-1

Для отработки режимов влияния температуры на процесс культивирования штамма вируса EHV-1 нами были исследованы следующие показатели:

- (I) 36,0;
- (II) 38,0;
- (III) в первые две фазы роста температура 36,0, и в следующие две фазы роста температура 37,0;
- (IV) в первые две фазы роста температура 36,0, и в следующие фазы роста температура 38,0;
- (V) в первые две фазы роста температура 38,0, и в следующие фазы роста температура 37,0;
- (VI) в первые две фазы роста температура 38,0, и в следующие фазы роста температура 36,0;
- (VII) 37,0.

Представленные режимы влияния температуры учитывают как стационарные показатели температуры не меняющиеся в процессе всего культивирования, и динамические показатели меняющиеся с верхних показателей на нижние, и с нижних показателей в верхние в зависимости от фаз роста.

Таблица 3. – Влияние температуры на рост вируса EHV-1

Режим температуры	Температура/час				Концентрация
	24-30	48-72	72-96	96-120	
1	36,0	36,0	36,0	36,0	6,00 lg ТЦД ₅₀ /см ³
2	38,0	38,0	38,0	38,0	5,75 lg ТЦД ₅₀ /см ³
3	36,0	36,0	37,0	37,0	6,25 lg ТЦД ₅₀ /см ³
4	36,0	36,0	38,0	38,0	5,75 lg ТЦД ₅₀ /см ³
5	38,0	38,0	37,0	37,0	6,25 lg ТЦД ₅₀ /см ³
6	38,0	38,0	36,0	36,0	6,5 lg ТЦД ₅₀ /см ³
7	37,0	37,0	37,0	37,0	6,00 lg ТЦД ₅₀ /см ³

Согласно представленной таблице, видно влияние температуры на кинетику накопления вируса ринопневмонии лошадей при стационарном культивировании. Так наиболее оптимальной температурой для культивирования является режим 8, согласно которому на первых двух этапах поддерживается температура 38,0°C, и на последних двух этапах поддерживается температура 36,0°C, что составляет 6,5 lg ТЦД₅₀/см³, что при перерасчете через антилогарифм составляет 3 млн. вирусных частиц в 1 см³.

Закключение

Отработка режимов влияния уровня pH и температуры позволит оптимизировать условия стационарного культивирования, с внедрением в технологические процессы производства вирусологических иммунобиологических препаратов и диагностических тест-систем. В частности биологическая активность штамма EHV-1 составляет 5,75 lg ТЦД₅₀/см³, что при перерасчете составляет 500 тыс. вирусных частиц в 1 см³, а при модификации производственного процесса активность вируса была поднята до 6,5 lg ТЦД₅₀/см³, что при перерасчете составляет 3 млн. вирусных частиц в 1 см³.

Информация о финансировании

Исследования проведены в рамках реализации программно-целевого финансирования по научным, научно-техническим программам на 2021-2023 годы, Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан, IPH BR10764975 «Разработать и предложить для производства средства и методы диагностики, профилактики болезней, терапии инфицированных животных и обеззараживания почвенных сибирезвенных очагов».

ЛИТЕРАТУРА:

1. Perkins G., Babasyan S., Stout A. E., Freer H., Rollins A., Wimer C. L., & Wagner B. Intranasal IgG4/7 antibody responses protect horses against equid herpesvirus-1 (EHV-1) infection including nasal virus shedding and cell-associated viremia [Text] / G. Perkins, S. Babasyan, A. E. Stout, H. Freer, A. Rollins, C. L. Wimer & B. Wagner // Virology. – 2019. – 531. – P. 219-232.
2. Kydd J.H., Lunn D.P., Osterrieder K. Report of the fourth international Havemeyer workshop on Equid Herpesviruses (EHV) EHV-1, EHV-2 and EHV-5 [Text] / J.H. Kydd, D.P. Lunn, K. Osterrieder // Equine Vet. J. – 2019. – 51. – P. 565-568.
3. Henninger R.W., Reed S.M., Saville W.J., Allen G.P., Hass G.F., Kohn C.W., Sofaly C. Outbreak of neurologic disease caused by equine herpesvirus-1 at a university equestrian center

[Text] / R.W. Henninger, S.M. Reed, W.J. Saville, G.P. Allen, G.F. Hass, C.W. Kohn, C. Sofaly // J. Vet. Intern. Med. – 2007. – 21. – P.157-165.

4. Kim S.K., Shakya A.K., O'Callaghan D.J. **Intranasal treatment with CpG-B oligodeoxynucleotides protects CBA mice from lethal equine herpesvirus 1 challenge by an innate immune response** [Text] / S.K. Kim, A.K. Shakya, D.J. O'Callaghan // Antiviral Res. – 2019. – 169. – P. 104546.

5. **Chapter 2.5.9. – Equine rhinopneumonitis (infection with equid herpesvirus-1 and -4)** [Text] / OIE – World organization for animal health / OIE Terrestrial Manual, 2017. – P. 894-903.

6. Vázquez-Ramírez D., Genzel Y., Jordan I., Sandig V., Reichl U. **High-cell-density cultivations to increase MVA virus production** [Text] / D. Vázquez-Ramírez, Y. Genzel, I. Jordan, V. Sandig, U. Reichl // Vaccine. – 2018. – 36(22). – P.3124-3133.

7. Iwasa Y., Hara A., Ozone S. **Virulence of a virus: How it depends on growth rate, effectors, memory cells, and immune escape** [Text] / Y. Iwasa, A. Hara, S. Ozone // J Theor Biol. – 2021. – 530. – P.110875.

8. Макаров В. В., Гордеев Л. С., Гордеева Ю. Л., Щербинин М. Ю. **Алгоритмическое и программное обеспечение расчетов биотехнологических процессов с рециркуляцией субстрата и биомассы** [Текст] / В. В. Макаров, Л. С. Гордеев, Ю. Л. Гордеева, М. Ю. Щербинин // Программные продукты и системы. – 2014. – 108. – P.198-204.

9. Khusro A., Aarti C., Rivas-Caceres R. R., Barbabosa-Pliego A. **Equine Herpesvirus-1 Infection in Horses: Recent Updates on its Pathogenicity, Vaccination, and Preventive Management Strategies** [Text] / A. Khusro, C. Aarti, R. R. Rivas-Caceres, A. Barbabosa-Pliego // Journal of equine veterinary science. – 2020. – 87. – P.102923.

10. Reed L.J., Muench H. **A simple method of estimating fifty percent endpoints** [Text] / L.J. Reed, H. Muench // American Journal of Epidemiology. – 1938. – 27. – №.3 – P.493-497.

REFERENCES:

1. Perkins G., Babasyan S., Stout A. E., Freer H., Rollins A., Wimer C. L., & Wagner B. **Intranasal IgG4/7 antibody responses protect horses against equid herpesvirus-1 (EHV-1) infection including nasal virus shedding and cell-associated viremia** [Text] / G. Perkins, S. Babasyan, A. E. Stout, H. Freer, A. Rollins, C. L. Wimer & B. Wagner // Virology. – 2019. – 531. – p. 219-232.

2. Kydd J.H., Lunn D.P., Osterrieder K. **Report of the fourth international Havemeyer workshop on Equid Herpesviruses (EHV) EHV-1, EHV-2 and EHV-5** [Text] / J.H. Kydd, D.P. Lunn, K. Osterrieder // Equine Vet. J. – 2019. – 51. – p. 565-568.

3. Henninger R.W., Reed S.M., Saville W.J., Allen G.P., Hass G.F., Kohn C.W., Sofaly C. **Outbreak of neurologic disease caused by equine herpesvirus-1 at a university equestrian center** [Text] / R.W. Henninger, S.M. Reed, W.J. Saville, G.P. Allen, G.F. Hass, C.W. Kohn, C. Sofaly // J. Vet. Intern. Med. – 2007. – 21. – p.157-165.

4. Kim S.K., Shakya A.K., O'Callaghan D.J. **Intranasal treatment with CpG-B oligodeoxynucleotides protects CBA mice from lethal equine herpesvirus 1 challenge by an innate immune response** [Text] / S.K. Kim, A.K. Shakya, D.J. O'Callaghan // Antiviral Res. – 2019. – 169. – p. 104546.

5. **Chapter 2.5.9. – Equine rhinopneumonitis (infection with equid herpesvirus-1 and -4)** [Text] / OIE – World organization for animal health / OIE Terrestrial Manual, 2017. – p. 894-903.

6. Vázquez-Ramírez D., Genzel Y., Jordan I., Sandig V., Reichl U. **High-cell-density cultivations to increase MVA virus production** [Text] / D. Vázquez-Ramírez, Y. Genzel, I. Jordan, V. Sandig, U. Reichl // Vaccine. – 2018. – 36(22). – p.3124-3133.

7. Iwasa Y., Hara A., Ozone S. **Virulence of a virus: How it depends on growth rate, effectors, memory cells, and immune escape** [Text] / Y. Iwasa, A. Hara, S. Ozone // J Theor Biol. – 2021. – 530. – p.110875.

8. Makarov V. V., Gordeev L. S., Gordeeva YU. L., Shcherbinin M. Yu. **Алгоритмическое и программное обеспечение расчетов биотехнологических процессов с рециркуляцией субстрата и биомассы** [Text] / Makarov V. V., Gordeev L. S., Gordeeva YU. L., Shcherbinin M. YU. // Программные продукты и системы. – 2014. – 108. – p.198-204. [in Russian]

9. Khusro A., Aarti C., Rivas-Caceres R. R., Barbabosa-Pliego A. **Equine Herpesvirus-1 Infection in Horses: Recent Updates on its Pathogenicity, Vaccination, and Preventive Management Strategies** [Text] / A. Khusro, C. Aarti, R. R. Rivas-Caceres, A. Barbabosa-Pliego // Journal of equine veterinary science. – 2020. – 87. – p.102923.

10. Reed L.J., Muench H. **A simple method of estimating fifty percent endpoints** [Text] / L.J. Reed, H. Muench // American Journal of Epidemiology. – 1938. – 27. – №.3 – p.493-497.

Сведения об авторах:

Ахметжанова Мольдыр Нурлановна* – обучающаяся докторантуры по специальности «8D09101 – Ветеринарная медицина», Казахский национальный аграрный исследовательский университет, 050010 Алматы, пр. Абая 8, тел. +77471195351, e-mail: a.moldir.88@mail.ru.

Ахметсадыков Нурлан Нуролдинович – доктор ветеринарных наук, профессор, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, 050010 Алматы, пр. Абая 8, тел. +77017290175, e-mail: nurlan.akhmetsadykov@mail.ru.

Крыкбаев Еркін Алийбекович – обучающийся докторантуры по специальности «8D09101 – Ветеринарная медицина», Казахский национальный аграрный исследовательский университет, 050010 Алматы, пр. Абая 8, тел. +77023654304, e-mail: krykbaev_e@mail.ru.

Хусаинов Дамир Микдатович – кандидат ветеринарных наук, ассоциированный профессор, Казахский национальный аграрный исследовательский университет, город Алматы, пр. Абая д. 8, 050010, тел. +77077290185, e-mail: doctor-vet@mail.ru.

Akhmetzhanova Moldyr Nurlanovna* – Doctoral student, program "8D09101 – Veterinary Medicine", Kazakh National Agrarian Research University, 050010 Almaty, Abai Ave., 8, tel. +77471195351, e-mail: a.moldir.88@mail.ru.

Akhmetsadykov Nurlan Nurolidinovich – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Kazakh National Agrarian Research University, 050010 Almaty, Abai Ave., 8, tel. +77017290175, e-mail: nurlan.akhmetsadykov@mail.ru.

Krykbaev Yerkin Aliybekovich – Doctoral student, program "8D09101 – Veterinary Medicine", Kazakh National Agrarian Research University, 050010 Almaty, Abai Ave., 8, tel. +77023654304, e-mail: krykbaev_e@mail.ru.

Khussainov Damir Mikdatovich – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Kazakh National Agrarian Research University, Almaty, Abai Ave., 8, 050010, tel. +77077290185, e-mail: doctor-vet@mail.ru.

Ахметжанова Мольдыр Нурлановна* – "8D09101 – Ветеринарлық медицина" мамандығы бойынша докторантураның білім алушысы, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, 050010 Алматы, Абай даңғылы 8, тел. +77471195351, e-mail: a.moldir.88@mail.ru.

Ахметсадыков Нурлан Нуролдинович – ветеринария ғылымдарының докторы, профессор, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, 050010 Алматы, Абай даңғылы 8, тел. +77017290175, e-mail: nurlan.akhmetsadykov@mail.ru.

Крыкбаев Еркін Алийбекович – "8D09101 – Ветеринарлық медицина" мамандығы бойынша докторантураның білім алушысы, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, 050010 Алматы, Абай даңғылы 8, тел. +77023654304, e-mail: krykbaev_e@mail.ru.

Хусаинов Дамир Микдатович – ветеринария ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Қазақ ұлттық аграрлық зерттеу университеті, Алматы қаласы, Абай даңғылы, 8 үй, 050010, тел. +77077290185, e-mail: doctor-vet@mail.ru.

УДК 619:616.98-07:636.977(045)

МРНТИ 68.41.41

https://doi.org/10.52269/22266070_2023_3_10

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ НА НАЛИЧИЕ ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ БЕШЕНСТВА ДОМАШНИХ ПЛОТОЯДНЫХ

Бейсембаев К.К.* – доктор PhD, ассоциированный профессор кафедры ветеринарной санитарии, Казахский агротехнический исследовательский университет имени С.Сейфуллина, г. Астана.

Муханбеткалиев Е.Е. – кандидат ветеринарных наук, ассоциированный профессор, заведующий кафедрой ветеринарной медицины, Казахский агротехнический исследовательский университет имени С.Сейфуллина, г. Астана.

Абдрахманов С.К. – доктор ветеринарных наук, профессор, декан факультета ветеринарии и технологии животноводства, Казахский агротехнический исследовательский университет имени С.Сейфуллина, г. Астана.

В статье представлены результаты серологического мониторинга вакцинированных против бешенства собак, обитающих в городских и сельских территориях Республики Казахстан. В результате экспедиционных выездов в города Петропавловск, Алмата, Шымкент, в сельские