

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИММУНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ / INFECTIOUS DISEASES AND ANIMAL IMMUNOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/JAE.2024.52.7>

АТТЕНУАЦИЯ ВИРУСА ОСПЫ КОРОВ

Научная статья

Алиева А.Б.^{1,*}, Айдарбекова Д.Б.², Серикбайов О.Н.³, Сәрсенқұлова Н.А.⁴, Кенжебаева М.К.⁵, Жугунисов К.Д.⁶, Мамбеталиев М.А.⁷, Наханов А.К.⁸, Баракбаев К.Б.⁹

² ORCID : 0009-0001-5926-0160;

³ ORCID : 0009-0008-6139-5524;

⁴ ORCID : 0000-0001-9930-0297;

⁵ ORCID : 0000-0001-6666-6532;

⁶ ORCID : 0000-0003-4238-5116;

⁷ ORCID : 0000-0001-6034-6642;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Тараз, Казахстан

* Корреспондирующий автор (a.aliyeva[at]biosafety.kz)

Аннотация

В статье представлены результаты исследований по получению аттенуированного штамма вируса оспы коров (ВОК), определена его безвредность и реактогенность на лабораторных животных.

Аттенуация ВОК была проведена в развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) и первично-трипсинизированной культуре клеток из тканей почек ягнят (ПЯ). Вначале вирус был пассирован в ХАО РКЭ до 12 пассажей. При пассировании в РКЭ в местах нанесения вируса наблюдалось уплотнение тканей и образование крупных бляшек на ХАО РКЭ, далее с 13-го по 15 пассажи характер образования бляшек менялось, начали появляться единичные бляшки (оспины) и наблюдалось только уплотнение тканей. Далее пассирование вируса проводили в культуре клеток ПЯ до 65 пассажей, где вирус достаточно быстро адаптировался и репродуцировался. Биологическая активность штамма «CowPOX-CAM» ВОК составляла $6,75 \pm 0,22 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$. Полученный вирус (65-пассажного уровня) был апатогенным для лабораторных животных, у которых признаки отклонения от физиологической нормы, тканевые реакции, патологические изменения в виде некроза и гнойного воспаления не наблюдались.

На основе анализа полученных результатов полученный в РКЭ и культуре клеток путем пассирования из вирулентного штамма «CowPOX-CAM» ВОК является пригодным для изготовления вакцины, а также безвредной и ареактогенной для кроликов и морских свинок.

Ключевые слова: вирус, штамм, вакцина, безвредность, реактогенность.

COWPOX VIRUS ATTENUATION

Research article

Alieva A.B.^{1,*}, Aidarbekova D.B.², Serikbaiov O.N.³, Sarsenqulova N.A.⁴, Kenzhebaeva M.K.⁵, Zhugunisov K.D.⁶, Mambetaliev M.A.⁷, Nakhanov A.K.⁸, Barakbaev K.B.⁹

² ORCID : 0009-0001-5926-0160;

³ ORCID : 0009-0008-6139-5524;

⁴ ORCID : 0000-0001-9930-0297;

⁵ ORCID : 0000-0001-6666-6532;

⁶ ORCID : 0000-0003-4238-5116;

⁷ ORCID : 0000-0001-6034-6642;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Research Institute for Biological Safety Problems, Taraz, Kazakhstan

* Corresponding author (a.aliyeva[at]biosafety.kz)

Abstract

The article presents the results of research on obtaining an attenuated strain of cowpox virus (CPV), and determines its innocuousness and reactogenicity in laboratory animals.

CPV attenuation was carried out in developing chicken embryos (DCE) and primary-trypsinised cell culture from lamb kidney tissue (LKT). Initially, the virus was passaged in CAM DCE for up to 12 passages. During passaging in DCE, tissue thickening and formation of large plaques on CAM DCE were observed at the sites of virus application, then from 13th to 15th passages the character of plaque formation changed, single plaques (pospinas) started to appear, and only tissue thickening was observed. Further passaging of the virus was carried out in LKT cell culture up to 65 passages, where the virus adapted and reproduced rather quickly. The biological activity of the strain "CowPOX-CAM" was $6.75 \pm 0.22 \lg \text{TCD}_{50}/\text{cm}^3$. The obtained virus (65-passage level) was apathogenic for laboratory animals, in which signs of deviation from physiological norm, tissue reactions, pathological changes in the form of necrosis and purulent inflammation were not observed.

Based on the analysis of the results obtained in DCE and cell culture by passaging from the virulent strain "CowPOX-CAM" is suitable for vaccine manufacture and is harmless and areactogenic to rabbits and guinea pigs.

Keywords: virus, strain, vaccine, innocuousness, reactogenicity.

Введение

Вирус оспы коров (лат. – *Variola vaccina*; англ. – Cowpox) входит в состав рода *Orthopoxvirus*, подсемейства *Chordopoxvirinae*, семейства *Poxviridae* и является одной из самых проблемных, контагиозных вирусных болезней характеризующихся лихорадкой, папулезно-пустулезной сыпью на коже и слизистых оболочках. К вирусам оспы коров восприимчивы крупный рогатый скот всех возрастов, лошади, свиньи, верблюды, ослы, обезьяны, кролики, морские свинки, а также человек. Болезнь является наиболее серьезной и широко распространенной во многих странах мира [1], [2], [3].

На сегодняшний день, несмотря на успешное искоренение натуральной оспы, близкородственные ортопоксвирусы представляют опасность, как для животных, так и для человека. Увеличивающееся число случаев заражения людей вирусом оспы коров от грызунов в первую очередь обусловлено повышенным интересом к содержанию грызунов в качестве домашних животных [4], [5]. Таким образом, наблюдается постоянная циркуляция представителей рода ортопоксвирусов в природных резервуарах, в результате которой не исключена вероятность рекомбинации участков геномов ортопоксвирусов различных видов и, как следствие, появление новых высокопатогенных ортопоксвирусных инфекций человека. Все это обуславливает необходимость постоянного мониторинга новых случаев заражения животных и человека, а также требует детального изучения вновь выявленных вирусных изолятов, с целью предотвращения возникновения новых эпидемий, так как в последние десять лет в научной литературе стали появляться работы, посвященные открытию и изучению свойств новых видов ортопоксвирусов [6]. Но данный вопрос все еще остается актуальной задачей ветеринарной науки.

Исходя из этого, единственным эффективным методом борьбы с возрастающей угрозой ортопоксвирусных инфекций является вакцинопрофилактика. Вследствие этого необходимо разработать высокоэффективные иммунопрофилактические препараты, обладающие высокой иммуногенной активностью, низкой реактогенностью и продолжительным действием в отношении ортопоксвирусов. Так как многие противооспенные вакцины, разработанные в мире вызвали побочные осложнения и категорически запрещено использовать у людей имеющим супрессивным иммунитетом [7]. В связи с этим особенно актуальным является разработка наиболее безопасных вакцин против ортопоксвирусов. При этом наиболее распространенная технология для аттенуации вируса является многократное пассирование дикого вируса на культуре клеток различных животных. Многие исследователи утверждают, что аттенуация вируса оспы была достигнута с помощью культивирования вирусов в культурах клеток или тканей и серийных пассировании, чтобы использовать его в качестве вакцины [8], [9]. В ветеринарной науке понятие аттенуации также тесно связано с одним из важнейших показателей вакцин, безвредностью и реактогенностью, способностью вакцины не вызывать побочных явлений и патологических изменений у вакцинированных животных [10], [11], [12].

Все вышеизложенное определило актуальность и своевременность данного исследования. Поэтому основной целью настоящей работы является получение аттенуированного штамма ВОК, также определение безвредности и реактогенности разработанной, экспериментальной вакцины против оспы коров.

Методы и принципы исследования

Штаммы вируса. В качестве объекта исследований использовали следующие эпизоотические и вакцинные штаммы поксвирусов из лаборатории коллекции микроорганизмов Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности МЗ РК (НИИПББ): а) штамм оспакцины «БИЭМГ-51», для сравнительного изучения степени аттенуации с биологической активностью $6,25 \text{ lg TЦД}_{50}/\text{см}^3$; б) эпизоотический штамм оспы коров «CowPOX-SAM», для проведения контрольного заражения животных с биологической активностью $4,45 \text{ lg ЭИД}_{50}/\text{см}^3$.

Биоэтика и животные. В данных исследованиях использовали морских свинок 1,5 мес возраста (12 гол) гладкошерстной породы и кроликов 3 мес возраста, массой тела 2,5-3 кг (12 гол), белокожие, из породы Шиншилла.

Все работы с животными проводились в соответствии с Законом об ответственном обращении с животными (Закон Республики Казахстан от 30 декабря 2021 года № 97-VII ЗРК) и соответствующими руководящими принципами.

Куриные эмбрионы и культура клеток. Для размножения вирусов и получения аттенуированного штамма были использованы 11-12 суточные РКЭ и первично-трипсинизированная культура клеток ПЯ, которую получали из лаборатории клеточной биотехнологии НИИПББ. Инфицированную культуру клеток просматривали под микроскопом в течение инкубационного 3-5 дней. По истечению данного срока замораживали матрасы, где ЦПД составляло 70-90% всего монослоя.

До начала исследования РКЭ овоскопировали с целью определения их развития и инфицировали на хориоаллантоисную оболочку (ХАО) в объеме $0,2 \text{ см}^3$, инкубировали при температуре $(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ с относительной влажностью воздуха $(55 \pm 5)\%$ в течение 7 сут. В качестве контроля заражали 2 эмбриона стерильным физиологическим раствором в таком же объеме. По истечении времени эмбрионы охлаждали при температуре $(4 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 часов, затем из эмбрионов извлекали ХАО, визуальнo рассматривали на наличие образования оспенных поражений. Собранный материал затем гомогенизировали, центрифугировали и надосадочную жидкость использовали для проведения следующего пассажа.

Получение аттенуированного штамма. Для получения аттенуированного штамма проводили длительное пассирование штамма в культуре клеток ПЯ, что приводит к значительному снижению вирулентности с сохранением иммуногенности. Для этого культуру клеток в матрасах ($V=25 \text{ см}^3$) инфицировали с дозой вируса $0,01 \text{ TЦД}_{50}$ на клетку приготовленных на поддерживающей среде и выдерживали 1 час при температуре 37°C . Заменяли инокулят на свежую поддерживающую среду, и культивировали при температуре $(37 \pm 0,5) \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3-5 суток. В течение срока инкубации в матрасах заменяли среду при необходимости, ежедневно микроскопировали и вели учет результатов. Чувствительность культур клеток к штаммам ВОК на каждом пассаже оценивали по сроку наступления цитопатогенного действия (ЦПД), интенсивности его развития и титру вируса в момент окончания культивирования. Для проведения очередного пассажа содержимое пробирок, с каждой культурой клеток, инфицированных разведением

вируса 10^{-1} , в сроки максимального развития ЦПД (80% и более площади монослоя клеток) замораживали при минус 40°C , размораживали при комнатной температуре, объединяли в отдельную пробирку и полученную суспензию после проверки на стерильность (МПБ, МПА, Сабуро агар, Сабуро бульон), использовали в 10 кратных разведениях для заражения свежей аналогичной культуры клеток. Методика заражения, культивирования, сбора вируса и оценки чувствительности, адаптации культур клеток на следующем и последующих пассажах аналогична методике на предыдущем пассаже.

Безвредность и реактогенность аттенуированного штамма. Для определения безвредности и реактогенности брали лиофилизированную вакцину из штамма «CowPOX-САМ» в количестве 5 ампул, хранившиеся при температуре $(4\pm 0,5)^{\circ}\text{C}$. В каждую ампулу вносили стерильный физиологический раствор в объеме, равном объему до высушивания вакцины. После растворения содержимое всех ампул переносили в стерильный стеклянный флакон, тщательно перемешивали и вводили каждому животному, с соблюдением правил асептики, подкожно в область бесшерстного участка подмышечной области 9-ти морским свинкам и 9-ти кроликам, в дозах $0,3 \text{ см}^3/\text{гол}$ и $0,5 \text{ см}^3/\text{гол}$, соответственно, а контрольным животным (3 гол морские свинки и 3 гол кролики) вводили физиологический раствор. Параллельно был проведен сравнительное испытание опытной серии вакцины из штамма «CowPOX-САМ» 65 пассаж ВОК со штаммом «Биэмг-51» вируса осповакцины на вышеперечисленных лабораторных животных для определения степени аттенуации. С целью осуществления опытных изысканий нами были сформированы три группы животных: животным первой группы вводили штамм «CowPOX-САМ» ВОК (65 пассаж), второй группе штамм «Биэмг-51» вируса осповакцина и третья группа контрольная группа животных.

В течение трех суток у животных обеих групп визуально оценивали образование в местах инъекции типичных вакцинных поражений (розеола, папула, пустула). За подопытными животными вели клиническое наблюдение с ежедневным измерением температуры тела. За исходную температуру принимали величину последнего результата измерения перед введением препаратов. По результатам проведения исследований животные должны быть живыми и клинически здоровыми.

Определение биологической активности. Биологическую активность вирусосодержащих материалов определяли путем титрования их в РКЭ (учет по бляшкам на ХАО, в $\text{ЭИД}_{50}/\text{см}^3$) и на культуре клеток ПЯ (оценивали по цитопатогенному действию, выражали в $\text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$). При постановке реакции поставили контроли на качество культуры клеток, токсичность сыворотки и на специфичность цитопатического действия вируса.

Статистический анализ результатов. Статистический анализ был выполнен с использованием программы Graphpad Prism (версия 6.0), для корреляционного анализа температурных данных. С помощью данной программы построили сгруппированную комбинированную диаграмму, где отображается по группам температура тела животных ($^{\circ}\text{C}$) и сроки наблюдения за подопытными животными (сут).

Основные результаты

Аттенуация вируса в РКЭ. При аттенуации вируса ОК в РКЭ установлено, что характер образования вируса в ХАО с 6-го пассажа по 15 пассаж имел отличие, по отношению размеров и цвета бляшек. При вскрытии эмбрионов погибших на 1-3 сут в местах введения вируса наблюдалось уплотнения ХАО без образования бляшек. На сут 6 по 12 пассажи у эмбрионов, которые оставались живыми до конца срока наблюдения, обнаруживалось четко выраженные, множество крупные бляшки серовато-белого цвета (рисунок 1 А). Количество бляшек резко уменьшилось, и размер бляшек становилось меньше на 13-14 пассажах. Далее плотное уплотнение тканей ХАО без образований бляшек наблюдается в 15 пассажном уровне. Во всех этапах исследований в контрольных РКЭ, каких либо изменений в ХАО не наблюдалось (рисунок 1 В).

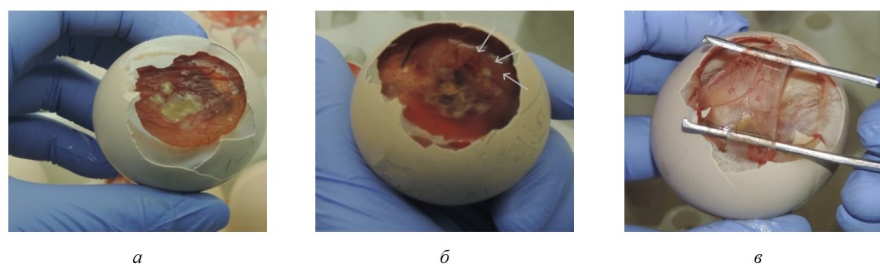


Рисунок 1 - Изменение характера образования бляшек в зависимости от пассажного уровня:
а – образование бляшек в РКЭ (6 пассаж); б – уплотнение тканей ХАО (15 пассаж); в – контроль

DOI: <https://doi.org/10.60797/JAE.2024.52.7.1>

В опытных группах после проведения 12 пассажей на эмбрионах в местах введения вируса наблюдается уплотнение тканей и образование крупных бляшек на ХАО РКЭ, тогда как с 13-го по 15 пассажи характер образования бляшек меняется, начали появляться единичные бляшки (оспины) и наблюдается только плотное уплотнение тканей (рисунок 1 Б). Биологическая активность вируса 15 пассажа в РКЭ составляла $4,75 \text{ ЭИД}_{50}/\text{см}^3$. Результаты проведенных исследований показаны на рисунке 1 и в таблице 1.

Таблица 1 - Уровень накопления ВОК штамма «CowPOX-CAM» в ХАО РКЭ

DOI: <https://doi.org/10.60797/JAE.2024.52.7.2>

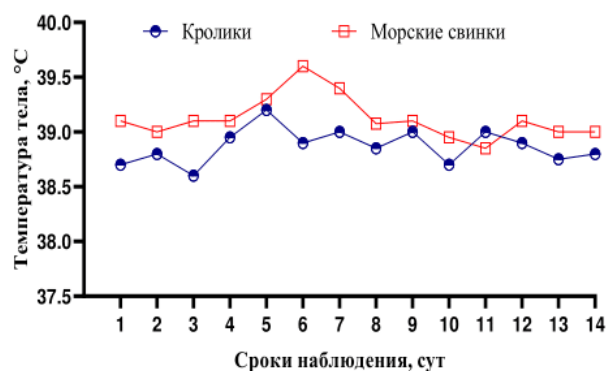
Пассажный уровень	Период культивирования вируса, час	Титр вируса, lg ЭИД ₅₀ /см ³ (X±m)	Появление и характеристика оспенных бляшек
7-й пассаж	128-145	3,75±0,25	Однотипные, серовато-белые оспинки, размером 1,0-1,8 мм, Поражение ХАО 75-80%
9-й пассаж	130-144	3,75±0,08	
11-й пассаж	128-140	4,00±0,14	
13-й пассаж	126-144	4,25±0,20	Мелкозерные серовато-белые оспинки с плотным уплотнением тканей, размером 0,6-0,9 мм, Поражение ХАО 70-75%
14-й пассаж	128-140	4,50±0,18	
15-й пассаж	128-140	4,75±0,20	Уплотнение тканей без образований бляшек, поражение ХАО 60-70%

Примечание: n=4

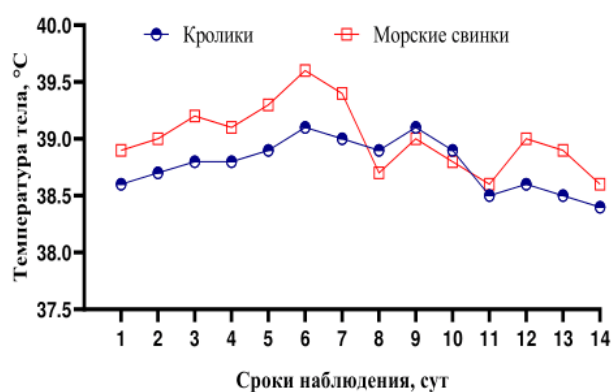
Как видно из представленных данных рисунка 1 и таблице 1, проведение последовательных пассажей (до 15-го пассажа) на куриных эмбрионах привело к восстановлению биологической активности штаммов за период пассажных работ до 4,75±0,20 lg ЭИД₅₀/см³. Начиная с 7 по 11 пассаж с титром вируса 3,75±0,25 lg ЭИД₅₀/см³– 4,00±0,14 lg ЭИД₅₀/см³, соответственно, штамм «CowPOX-CAM» вызывал на ХАО образование крупных бляшек величиной 1,0 – 1,8 мм, с бело-желтоватым оттенком. Данный штамм на 13 и 14 пассажах образовал однотипные, серовато-белые мелкозерные оспинки, размером 0,6-0,9 мм. При последующих пассажах (с 15 пассажа) наблюдалось уплотнение тканей.

Аттенуация вируса в культуре клеток ПЯ. В связи с уменьшением инфекционной активности вируса в РКЭ дальнейшее пассирование (начиная с 16-го пассажа), культивировали в культуре клеток ПЯ. Биологическая активность 16 пассажа в культуре клеток составлял 4,00±0,15 lg ТЦД₅₀/см³. Также вирус накапливался примерно в одинаковой степени, как при начальных пассажах культивирования, так и при последующих до 65-ти пассажных уровнях, поражая 85-90% клеточного монослоя. Время цитопатического действия уменьшалось от 16-го к 65-му пассажи с 96-120 ч до 88-90 час, далее оставалось на том же уровне, также повышение уровня накопления вируса варьировало от 4,00±0,15 до 6,75±0,22 ТЦД₅₀/см³. Следует отметить, что условия культивирования вируса оставался без изменений при температуре (37±0,5)°С. При микроскопировании в инфицированных матрасах наблюдали ЦПД (округления и изменения морфологии клеток), тогда как в контрольных матрасах культура клеток не изменялась, сохраняя нормальную структуру клеток.

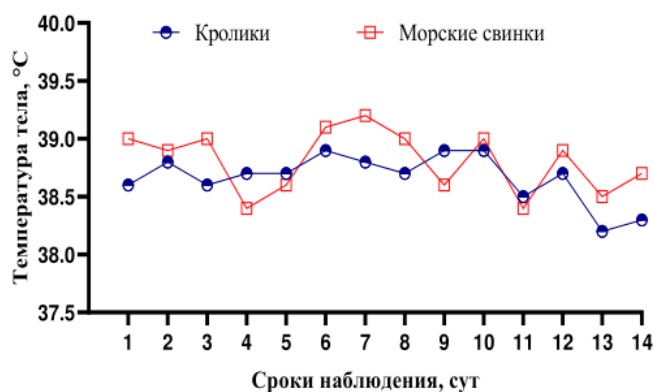
С целью определения безвредности и реактогенности нами были проведены эксперименты сравнительного характера на лабораторных животных с использованием штаммов «CowPOX-CAM» ВОК (65 пассажа) и «Биэмг-51» вируса оспавакцины. Животным первой группы вводили штамм «CowPOX-CAM» ВОК (65 пассажа), второй группе штамм «Биэмг-51» вируса оспавакцины и третья группа контрольная группа животных. После введения штаммов, полученные данные сравнительного анализа температурная реакция вакцинированных животных приведены на рисунке 2 (А, Б, В).



а



б



в

Рисунок 2 - Температурная реакция животных на введение вакцинных препаратов:

а – животные первой группы иммунизированные аттенуированным штаммом «CowPOX-SAM» вируса ОК (65 пассаж); б – животные второй группы иммунизированные штаммом «Биэмг-51» вируса осповакцины; в – контрольная группа животных, не иммунизированные
DOI: <https://doi.org/10.60797/JAE.2024.52.7.3>

Примечание: нормальный диапазон температуры тела кроликов 3-5 месячного возраста – 38,5-39,5 °С, морских свинок – 38,0-39,5 °С

Как видно из рисунка 2, у экспериментальных животных не отмечено повышения температуры тела. У одного кролика второй группы на 2-3-е сут наблюдалось менее интенсивная, легкая отечность на месте введения препарата, которая рассосалась на 4-5-е сутки. В течение 14 сут у остальных животных всей группы тканевые реакции,

патологические изменения, в виде некроза и гнойного воспаления не отмечено и не наблюдались признаки отклонения от физиологической нормы, все животные оставались живыми в обоих поставленных опытах.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что длительное пассирование вируса на культуре клеток ПЯ позволило получить адаптированного, аттенуированного штамма ВОК и испытуемый нами аттенуированный штамм «CowPOX-CAM» является безвредным и ареактогенным для морских свинок и кроликов.

Обсуждение

Связь домашних животных с человеческой популяцией, зоонозный потенциал вируса оспы коров и другие ортопоксвирусные инфекции определяет социально-экономическое значение эпидемий оспы, а, следовательно, и актуальность разработки средств защиты от данного заболевания. Более того, сохраняется опасность повторных возникновений вспышек этих заболеваний в человеческой популяции или его преднамеренного применения против людей. Поэтому вакцинопрофилактика животных против ортопоксвирусов является единственным способом защиты людей, животных и птиц.

Впервые в 1931 году ученые Эрнест Гудпастур и Элис Майлз Вудрафф разработали новую методику, при которой куриные яйца использовались для размножения вируса оспы [13]. В наших исследованиях, как и в других, использовали в качестве моделей искусственно инкубированных, 11-12 суточных РКЭ. Проведение последующих пассажей ВОК привело к тому, что характер поражения ХАО изменился к 15-му пассажиру. Если в начальных пассажах были четко выраженные, крупные оспенные бляшки серовато-белого цвета, начиная с 15-го пассажа, бляшки уменьшались в размере до плотного уплотнения ХАО, и это обуславливает использовать более доступную систему для культивирования ВОК. Поэтому для решения вышеуказанной задачи нами в последующих экспериментах по получению аттенуированного штамма для изготовления вакцины была выбрана первично-трипсинизированная культура клеток ПЯ, которая не требует дополнительных условий и денежных затрат. Также в истории ветеринарной науки в последнее время широко обсуждается перспектива замены РКЭ как единственного субстрата для выделения и последующего выращивания вирусов и наработки вирусных вакцин на альтернативную, более простую и экономичную клеточную систему культивирования. Использование культур клеток ПЯ в качестве субстрата для подготовки и культивирования ВОК, более того получение аттенуированных оспенных штаммов является доказательством и основной задачей данных исследований.

Как известно самым важным условием успешного культивирования вирусов является подбор соответствующей чувствительной системы [15], [16]. Наиболее оптимальной для репродукции вируса оспы коров является культивирование его в первично-трипсинизированной культуре клеток ПЯ [17], [18]. Нами испытуемые оспенные штаммы в данной клеточной культуре хорошо реплицировались, вызывая цитопатологические изменения в виде «гиперпластических очагов» в монослое клетки. При пассировании штаммы адаптировались в культуре, составляя время культивирования 88-90 ч. В это время, хотя цитопатологическое действие вируса наблюдалось очень быстро и полностью повреждало клеточный монослой в течение вышеуказанных часов, при этом биологическая активность вируса оставалась неизменной.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что длительным пассированием вируса на культуре клеток ПЯ достигнуто снижение остаточной вирулентности и получен аттенуированный штамм вируса оспы коров и был условно обозначен под названием «СР-65».

Полученные нами результаты по безопасности и реактогенности превосходят с данными других авторов [19], [20], утверждая о том, что указанный штамм обладает всеми свойствами аттенуированности и может найти успешное применение в производстве вакцинных препаратов против оспы коров. В наших исследованиях данный всесторонне испытанный штамм показал себя как безопасным и ареактогенным по отношению к лабораторным животным.

Заключение

Получен аттенуированный штамм вируса оспы коров при длительном пассировании вируса в культуре клеток ПЯ. Полученный штамм при подкожном введении мышам, морским свинкам и кроликам демонстрирует аттенуированность, без воспалительно-некротической активности и не вызывает каких-либо побочных эффектов у тестируемых видах животных. Все животные оставались здоровыми и живыми на протяжении всего срока наблюдения.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № BR218004/0223).

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории «Коллекции микроорганизмов» и «Технологии готовых форм биопрепаратов» за оказанную помощь при выполнении научно-исследовательской работы по теме статьи и руководству Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The study was carried out with the financial support of the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (grant No. BR218004/0223).

Acknowledgement

The authors express their gratitude to the staff of the laboratory "Collections of microorganisms" and "Technology of finished forms of biodrugs" for their assistance in carrying out research work on the topic of the article and to the management of the Research Institute of Biological Safety Problems.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Eis-Hübinger A.M. Fatal cowpox-like virus infection transmitted by cat / A.M. Eis-Hübinger, A. Gerritzen, K.E. Schneweis [et al.] // *Lancet*. — 1990. — № 336 (8719). — P. 880. — DOI: 10.1016/0140-6736(90)92387.
2. Gazzani P. Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient. *Pediatr* / P. Gazzani, J.E. Gach, I. Colmenero [et al.]. // *Nephrol*. — 2017. — № 32 (3). — P. 533–536. — DOI: 10.1007/s00467-016-3534.
3. Vaxby D. Is cowpox misnamed? A review of 10 human cases / D. Vaxby // *Br. Med. J.* — 1977. — № 1 (6073). — P. 1379–1381. — DOI: 10.1136/bmj.1.6073.1379.
4. Vaxby D. Comparison of cowpox-like viruses isolated from European zoos / D. Vaxby, W.B. Shackleton, J. Wheeler [et al.] // *Brief report. Arch. Virol.* — 1979. — № 61 (4). — P. 337–340. — DOI: 10.1007/BF01315021.
5. Ninove L. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France / L. Ninove, Y. Domart, C. Vervel [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — № 15 (5). — P. 781–784. — DOI: 10.3201/eid1505.090235.
6. Tregubchak T.V. Cases of Orthopoxviral Infections around the World over a Period of 2008–2018 State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector" / T.V. Tregubchak, T.V. Bauer, R.A. Maksyutov [et al.] // *Problems of Particularly Dangerous Infections*. — Kol'tsovo, 2021. — № 3. — P. 33–39.
7. Онищенко Г.Г. 30 лет после ликвидации оспы: исследования продолжаются / Г.Г. Онищенко, И.Г. Дроздова. — Кольцова: Информ-Экспресс, 2010. — С. 213–214.
8. Ramyar H. Studies on the immunogenic properties of tissue-culture sheep pox virus / H. Ramyar // *Arch. Inst. Razi*. — 1966. — Vol. 18. — P. 19–23.
9. Ramyar H. Development of an attenuated live virus vaccine against sheep pox / H. Ramyar, M. Hessami // *ZBL. Vet.* — 1967. — Vol. 14. — № 6. — P. 516–519.
10. Уфимцев К.П. Требования, предъявляемые к аттенуированным культуральным штаммам вирусов и создаваемым на их основе живым вакцинам / К.П. Уфимцев // *Актуальные проблемы вирусологии: тез. докл. науч. конф.* — Гвардейский, 1994. — Ч. 2. — С. 58.
11. Альбицкая Н.Б. Сравнительное изучение реактогенности и иммуногенности оспенной вакцины при получении донорского противооспенного иммуноглобулина / Н.Б. Альбицкая // *Вирусные и бактериальные препараты*. — Томск, 1983. — Т. 32. — С. 80–83.
12. Nguyen-Ba-Vy. Preliminary study of the safety and immunogenicity of the attenuated VD47/25 strain of camelpox virus / Nguyen-Ba-Vy, L. Guerre, G. Saint-Martin // *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* — 1996. — Vol. 49 (3). — P. 189–194.
13. Вудрафф А.М. Восприимчивость хорион аллантоисной мембраны куриных эмбрионов к заражению вирусом оспы домашней птицы / А.М. Вудрафф, Э.У. Гудпастур // *Американский журнал патологии*. — 1931. — № 7 (3). — С. 209–222.
14. Киселева И.В. Основы аттенуации вируса гриппа: дис. ... д-ра биол. наук / Киселева Ирина Васильевна. — 2001. — 227 с.
15. Tantawi H.H. Isolation and identification of the sernenk strain of goat pox virus in Iraq / H.H. Tantawi, M.O. Shony, F.K. Hassan // *Trop. Anim. Hlth. and Prod.* — 1979. — Vol. 11. — № 4. — P. 208–210.
16. Гуненков В.В. Спектр чувствительности культур тканей и хориоаллантоиса куриных эмбрионов к различным вирусам оспы / В.В. Гуненков, В.Н. Сюрин // *Вопр. вет. вирус.* — 1965. — Т. 2. — С. 375–380.
17. Ramyar H. Propagation of goat pox virus on monolayer cell cultures / H. Ramyar // *Arch. Inst. Razi*. — 1968. — № 20. — P. 91–95.
18. Абдураимов Е.О. Изучение чувствительности различных культур клеток к вирусу оспы коз / Е.О. Абдураимов, М.А. Мамбеталиев, С.М. Мамадалиев // *Биотехнология. Теория и практика*. — 2000. — № 3-4. — С. 50.
19. Ramyar H. Observations on the use of live-modified tissue vaccine against sheep pox / H. Ramyar // *Bull. Off. Inst. Epiz.* — 1974. — № 81. — P. 881–887.

20. Martin W. Tests in sheep of attenuated sheep pox vaccines / W. Martin // Res. Vet. Sci. — 1973. — Vol. 14. — № 1. — P. 53–61.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Eis-Hübinger A.M. Fatal cowpox-like virus infection transmitted by cat / A.M. Eis-Hübinger, A. Gerritzen, K.E. Schneeweis [et al.] // Lancet. — 1990. — № 336 (8719). — P. 880. — DOI: 10.1016/0140-6736(90)92387.
2. Gazzani P. Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient. *Pediatr* / P. Gazzani, J.E. Gach, I. Colmenero [et al.]. // *Nephrol.* — 2017. — № 32 (3). — P. 533–536. — DOI: 10.1007/s00467-016-3534.
3. Baxby D. Is cowpox misnamed? A review of 10 human cases / D. Baxby // *Br. Med. J.* — 1977. — № 1 (6073). — P. 1379–1381. — DOI: 10.1136/bmj.1.6073.1379.
4. Baxby D. Comparison of cowpox-like viruses isolated from European zoos / D. Baxby, W.B. Shackleton, J. Wheeler [et al.] // *Brief report. Arch. Virol.* — 1979. — № 61 (4). — P. 337–340. — DOI: 10.1007/BF01315021.
5. Ninove L. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France / L. Ninove, Y. Domart, C. Vervel [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — № 15 (5). — P. 781–784. — DOI: 10.3201/eid1505.090235.
6. Tregubchak T.V. Cases of Orthopoxviral Infections around the World over a Period of 2008—2018 State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” / T.V. Tregubchak, T.V. Bauer, R.A. Maksyutov [et al.] // *Problems of Particularly Dangerous Infections.* — Kol'tsovo, 2021. — № 3. — P. 33–39.
7. Onishhenko G.G. 30 let posle likvidacii ospy: issledovanija prodolzhaetsja [30 years after smallpox eradication: research continues] / G.G. Onishhenko, I.G. Drozdova. — Kol'cova: Inform-Ekspress, 2010. — P. 213–214. [in Russian]
8. Ramyar H. Studies on the immunogenic properties of tissue-culture sheep pox virus / H. Ramyar // *Arch. Inst. Razi.* — 1966. — Vol. 18. — P. 19–23.
9. Ramyar H. Development of an attenuated live virus vaccine against sheep pox / H. Ramyar, M. Hessami // *ZBL. Vet.* — 1967. — Vol. 14. — № 6. — P. 516–519.
10. Ufimcev K.P. Trebovanija, predjavljaemye k attenuirovannym kul'tural'nym shtammam virusov i sozdavaemym na ih osnove zhivym vakcinam [Requirements for attenuated culture strains of viruses and live vaccines created on their basis] / K.P. Ufimcev // *Aktual'nye problemy virusologii: tez. dokl. nauch. konf.* [Topical Problems of Virology: abstract of the Scientific Conference] — Gvardejskij, 1994. — Pt. 2. — P. 58. [in Russian]
11. Al'bickaja N.B. Sravnitel'noe izuchenie reaktogenosti i immunogenosti ospennoj vakciny pri poluchenii donorskogo protivooospennogo immunoglobulina [Comparative study of reactivity and immunogenicity of smallpox vaccine in obtaining donor smallpox immunoglobulin] / N.B. Al'bickaja // *Virusnye i bakterijnye preparaty [Viral and Bacterial Drugs].* — Tomsk, 1983. — Vol. 32. — P. 80–83. [in Russian]
12. Nguyen-Ba-Vy. Preliminary study of the safety and immunogenicity of the attenuated VD47/25 strain of camelpox virus / Nguyen-Ba-Vy, L. Guerre, G. Saint-Martin // *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* — 1996. — Vol. 49 (3). — P. 189–194.
13. Vudraff A.M. Vospriimchivost' horion allantoisnoj membrany kurinyh jembrionov k zarazheniju virusom ospy domashnej pticy [Susceptibility of the chorionic allantois membrane of chicken embryos to infection with poultry smallpox virus] / A.M. Vudraff, Je.U. Gudpastur // *Amerikanskij zhurnal patologii [American Journal of Pathology].* — 1931. — № 7 (3). — P. 209–222. [in Russian]
14. Kiseleva I.V. Osnovy attenuacii virusa grippa [Fundamentals of influenza virus attenuation]: diss. ... PhD in Biology / Kiseleva Irina Vasil'evna. — 2001. — 227 p. [in Russian]
15. Tantawi H.H. Isolation and identification of the sernenk strain of goat pox virus in Iraq / H.H. Tantawi, M.O. Shony, F.K. Hassan // *Trop. Anim. Hlth. and Prod.* — 1979. — Vol. 11. — № 4. — P. 208–210.
16. Gunenkov V.V. Spektr chuvstvitel'nosti kul'tur tkanej i horioalantoisa kurinnyh jeibrionov k razlichnym virusam ospy [The spectrum of sensitivity of tissue cultures and chorioalantois of chicken embryos to various smallpox viruses] / V.V. Gunenkov, V.N. Sjurin // *Vopr. vet. virus [Issues of Vet Viruses].* — 1965. — Vol. 2. — P. 375–380. [in Russian]
17. Ramyar H. Propagation of goat pox virus on monolayer cell cultures / H. Ramyar // *Arch. Inst. Rasi.* — 1968. — № 20. — P. 91–95.
18. Abduraimov E.O. Izuchenie chuvstvitel'nosti razlichnyh kul'tur kletok k virusu ospy koz [Study of sensitivity of different cell cultures to goat pox virus] / E.O. Abduraimov, M.A. Mambetaliev, S.M. Mamadaliev // *Biotehnologija. Teorija i praktika [Biotechnology. Theory and Practice].* — 2000. — № 3-4. — P. 50. [in Russian]
19. Ramyar H. Observations on the use of live-modified tissue vaccine against sheep pox / H. Ramyar // *Bull. Off. Inst. Epiz.* — 1974. — № 81. — P. 881–887.
20. Martin W. Tests in sheep of attenuated sheep pox vaccines / W. Martin // *Res. Vet. Sci.* — 1973. — Vol. 14. — № 1. — P. 53–61.