CELLULAR BIOTECHNOLOGIES IN THE MODELING OF CARCINOGENESIS AND THEIR POTENTIAL IN PRECISION MEDICINE

A.K. Nakhanov, S.K. Kokanov, A.A. Terebay*, L.G. Marakhovskaya

LLP «Research Institute for Biological Safety Problems», National holding «QazBioPharm», Guardeyskiy, Republic of Kazakhstan
* s.kokanov@biosafety.kz

Annotation. Oncological diseases are one of the most pressing problems of mankind. Unfortunately, modern methods of cancer prevention and treatment have not kept pace with the trend of increasing mortality and the emergence of new cases of these diseases. One of the reasons for this is the lack of preclinical in vitro models that would accurately simulate human tumors, their diverse morphology, molecular characteristics and microenvironment. Studies of tumors, their morphological characteristics, treatment prognosis, and therapeutic approaches are still carried out on two-dimensional models of cell and animal cultures. However, two-dimensional cell culture models have limitations due to the lack of tissue-specific architecture, biochemical signals, and interactions between cells and the surrounding matrix, so they cannot accurately display and simulate complex processes in vivo. In turn, using animals to model tumor diseases and test drugs for them is not only expensive and time-consuming, but also these models cannot simulate biological reactions of humans due to species differences. Three-dimensional tissue models are more suitable in terms of morphology, migration, proliferation, response to drug treatment, as well as gene and protein expression, and more accurately mimic tissue growth in vivo. This review presents current scientific data on the use of cellular biotechnologies to study carcinogenesis and their potential in precision medicine.

Key words: cell culture, organoids, oncology, in vitro models, carcinogenesis, precision medicine.

МРНТИ 34.25.01

DOI: 10.58318/2957-5702-2025-23-84-92

Оригинальная статья

ПОДБОР СТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ СРЕДЫ ДЛЯ ВИРУСА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Тургын М.Б [1], Кендирбаева С.К [2], Кенжебаева М.К [1],Жугунисов К.Д [1], Мамбеталиев М[1], Азанбекова М.А[1], Килибаев С.С [1]

[1]ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», Национальный холдинг «QazBioPharm», Гвардейский, Республика Казахстан
[2]Кыргызский государственный университет им. И. Арабаева, г.Бишкек, Республика Кыргызстан, *sanat.kilibaev@mail.ru

Аннотация. В данной работе представлены результаты исследования по подбору стабилизирующей среды для вируса респираторно-синцитиальной инфекции человека. При этом проведены исследования с использованием разных стабилизирующих сред, применяемые в биотехнологии и изучены их влияния на сохраняемости изучаемого вируса при хранении в разных температурно-временных условиях с последующим определением остаточной биологической активности образцов вируса в перевиваемой клеточной культуре Vero.

По результатам исследования было установлено, что все образцы вируса, содержащие пептон, сахарозу, желатин и их смеси при низких температурах (минус 40 °С и плюс 4 °С) благоприятно влияют на сохраняемость вируса, тогда как высокая плюсовая температура (37 °С и 22 °С) способствует снижению биологической активности вируса респираторно-синцитиальной инфекции человека. Эти данные важны для хранения, транспортировки и применения вируса при разработке диагностических и вакцинных препаратов против данной инфекции.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная инфекция человека, вирус, сохраняемость, защитная среда, режим хранения, биологическая активность.

Введение

Вирус респираторно-синцитиальной инфекции человека (РСИ) играет чрезвычайно важную роль в структуре инфекционной патологии дыхательного тракта, в особенности у детей первых лет жизни. В развитых индустриальных странах у детей в возрасте до 3 лет, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями с поражением нижних отделов дыхательного тракта, частота диагностирования РСИ достигает 42–63 % [1]. Возбудитель РСИ является РНК-содержащим вирусом, который вместе с метапневмовирусом человека относится к семейству *Pneumoviridae* и имеет два генотипа (А и В) [2]. Вирус РСИ передается по воздуху через зараженные респираторные частицы, выделяемые инфицированными людьми. Считается, что вирус может также передаваться при прямом контакте с инфицированными людьми или загрязненными вирусом предметами [3].

РСИ ежегодно становится причиной 3,6 миллиона случаев госпитализации и около 100 000 случаев смерти во всем мире среди детей в возрасте до 5 лет [4]. Глобальные оценки заболеваемости РСИ среди взрослых отсутствуют. Однако в Соединенных Штатах Америки РСИ приводит к 160 000 случаев госпитализации и 10 000 случаев смерти среди взрослых в возрасте старше 65 лет [5].

Для биотехнологии критически важно длительное сохранение вируса в биологически активном состоянии, что обеспечивает поддержание его жизнеспособности и антигенных свойств. Это достигается за счет использования специализированных условий: глубокой заморозки, лиофилизации (сублимационной сушки) и строгого соблюдения температурного режима (холодовой цепи) при транспортировке и хранении. Залогом надежной стабильности сухих биопрепаратов является применение в технологии их изготовления эффективных защитных сред-стабилизаторов, предотвращающих повреждения микроорганизмов в процессе замораживания, обезвоживания и длительного хранения в высушенном состоянии при различных температурах [6-8]. Из ряда факторов, оказывающих влияние на выживаемость микроорганизмов в процессе высушивания и хранения, наиболее важную роль играет состав защитной среды. Защитные среды, применяемые при высушивании вирусов, многочисленны и разнообразны.

При выборе защитной среды необходимо учитывать не только непосредственный эффект, полученный при высушивании, но и способность среды обеспечить максимальное и длительное сохранение вирусов в высушенных препаратах. Устойчивость лиофилизированных биопрепаратов при хранении является одной из важных моментов в технологической цепи [9-11]. Необходимость сохранения биологической активности препаратов является первостепенной задачей в биологической промышленности.

В связи с этим изучение сохраняемости вируса РСИ критически важно, так как знание его стабильности в комплексе с эффективной защитной средой необходимо при разработке профилактических и диагностических препаратов.

Цель исследования: Подбор стабилизирующей среды для вируса респираторно-синцитиальной инфекции человека, обеспечивающей сохраняемости его при лиофилизации и хранении при разных температурно-временных режимах.

Материалы и методы исследования.

Вирус и клеточная линия. Для проведения исследования использован штамм «РСВ-А2» вируса респираторно-синцитиальной инфекции человека

Для получения вирусной биомассы использовали матрасы с монослоем клеточной линии культуры клеток Vero. Для культивирования клеточной линии культуры использовали питательную среду Игла (DMEM) (Sigma, США), содержащую 2 % сыворотки плода крупного рогатого скота (FBS) с антибиотиками (пенициллина натриевой соли 100 МЕ/мл и стрептомицина сульфат - 100 мг/мл). Биологическую активность вируса определяли титрованием в перевиваемой линии культуры клеток Vero с использованием 96-луночных планшет.

Стабилизирующие среды. При подборе стабилизирующей среды использовали комплексные защитые среды, состоящие из 5 % пептона и 1 % желатина (1 образец), 6 % пептона и 3 % сахарозы (2 образец) и 7,5 % пептона (3 образец) в конечных концентрациях в соотношении 1:1 с вируссодержащей суспензией. В качестве контроля использовали высушенный вирус без защитной среды (4 образец).

Процесс лиофилизации. Перед лиофилизацией смеси вируссодержащей суспензии с защитными средами разливали в ампулы по 1 мл и затем подвергали замораживанию при минус 45°С в течении (12±4) ч и лиофилизировали в аппарате “Labconco” при следующем режиме:

температуру замораживания - минус 55-60 °С; фактическое давление в камере - от 3 до 7 Па; процесс сублимации и досушивания при температуре минус 55 °С; температура нагрева полок - от 10 до 40 °С; конечная температура биоматериала - (22±2) °С. После высушивания материала ампулы запаивали с вакуумом на карусельно-коллекторном аппарате при остаточном давлении от 25 до 30 Па. Запаянные ампулы проверяли визуально на отсутствие трещин и на наличие вакуума по ГОСТ 28083–2012.

Определение сохраняемости вируса. Для определения сохраняемости лиофилизированных образцов вируса с различными защитными средами, ампулы заложили на хранение при температуре плюс (37±0,5) ℃ на 7 суток, (20,0±2,0) ℃ на 3 мес., (4,0 ± 2,0) ℃ на 6 мес. и при минус (4,0 ± 2,0) ℃ на 12 мес. При этом остаточную биологическую активность вируса определяли методом титрования в линии культуры клеток Vero в разведениях от 10^{-1} до 10^{-8} в трех повторности. Каждым разведением вируса инфицировали по 4 лунок планшета с культурой клеток внося по 100 мкм. Инфицированные и неинфицированные (контроль) планшеты с культурой клеток инкубировали в CO_2 термостате при температуре (37 ± 1) °С. Учет результатов титрования вируса проводили, начиная со второй сутки. При этом каждую лунку планшета просматривают под малым увеличением микроскопа и отмечали ЦПД вируса (условно в крестах). Титр вируса рассчитывали методм Reed L.J. и Muench H.A. [12] и выражали в lg $ТЦД_{50}/см^3$.

Статистическая обработка экспериментальных данных. Результаты представлены в виде X±m, X – среднее арифметическое значение, m – стандартное отклонение. Расчеты проводили с помощью компьютерной программы «Microsoft Excel» и методом дисперсионного анализа (One-way ANOVA). Порогом статистической значимости считали $p < 0,100$.

Результаты. В процессе культивирования штамма вируса РСИ человека в перевиваемой линии культуры клеток Vero проявление ЦПД вируса наблюдалось с 4 сут срока культивирования. Деструктивное изменение в монослое культуры клеток до 80-85% было отмечено на 5-6 сут (рисунок 1), где наблюдалось заметное скопление и округление клеток.

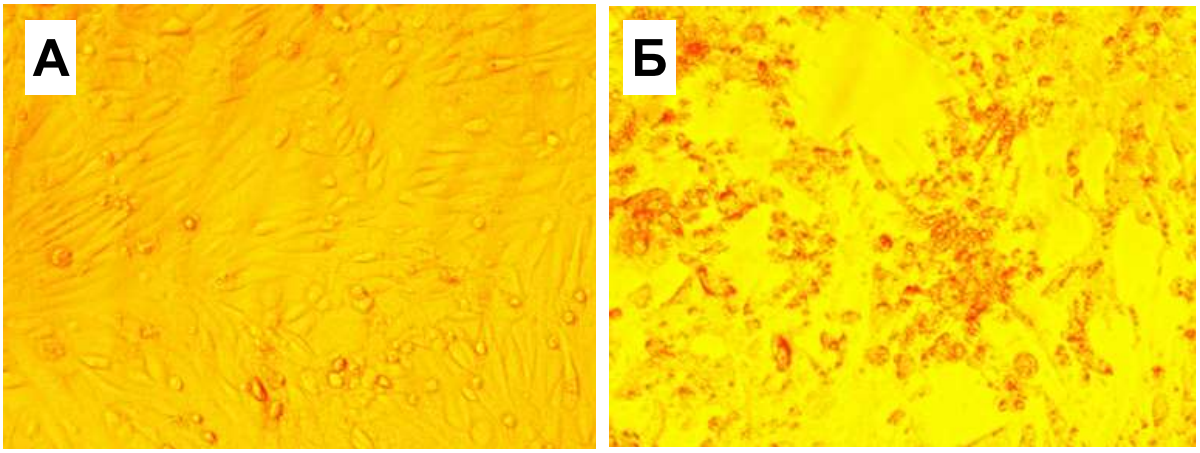


Рисунок 1 – Микрофотография проявления ЦПД штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека в культуре клеток Vero. А – не инфицированная культура клеток Vero (контроль); Б – инфицированная культура клеток Vero вирусом РСИ (6 сут. инкубации)

Для подбора стабилизирующей среды была наработана вируссодержащая суспензия штамма «РСВ-А2» вируса респираторно-синцитиальной инфекции человека с биологической активностью (5,50±0,00) lg $ТЦД_{50}/см^3$.

После объединения вируссодержащей суспензии штамма с испытуемыми защитными средами были лиофилизированы. Эффективность испытуемых защитных сред оценивали по разнице биологической активности исходных и высушенных образцов вируса. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Биологическая активность образцов штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека при лиофилизации с разными защитными средами

№ образца штамма вируса	Состав защитной среды	Титр вируса до лиофилизации, lg $ТЦД_{50}/см^3$, n=3, X±m	Титр вируса после лиофилизации, lg $ТЦД_{50}/см^3$, n=3, X±m	Снижение титра вируса после лиофилизации, lg $ТЦД_{50}/см^3$
1	5 % пептона+ 1 % желатина	5,50±0,00	4,92±0,08	0,58
2	6 % пептона + 3 % сахарозы		5,25±0,00	0,25
3	7,5 % пептона		5,33±0,08	0,17
4	вирус без защитной среды (контроль)		4,08±0,0,8	1,42

Как видно из таблицы 1, что наибольшими защитными свойствами при лиофилизации обладают образцы вируса №3 (снижение на 0,17 lg $ТЦД_{50}/см^3$) и №2 (снижение на 0,25 lg $ТЦД_{50}/см^3$), состоящие из 7,5 % пептона и 6 % пептона+3 % сахарозы соответственно, по сравнению с образцами №1 (0,58 lg $ТЦД_{50}/см^3$), состоящими из 5 % пептона +1 % желатина и №4 (1,42 lg $ТЦД_{50}/см^3$) вирус без защитной среды.

Далее были изучены защитные свойства стабилизирующих сред в образцах вируса при хранении в разных температурно-временных режимах.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сохраняемость лиофилизированных образцов штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека с различными защитными средами при температуре (37±0,5) ºС

№ образцов	Состав защитной среды вируса	Срок хранения, сут	Биологическая активность, lg $ТЦД_{50}$		Снижения биологической активности, lg $ТЦД_{50}$	Значимость различий, P	Установленный срок хранения образцов вируса
			исходная	После хранения			
1	5 % пептон + 1 % желатина	3	4,91±0,14	4,91±0,14	0,00	> 0,500	7 сут
		7		4,66±0,08	0,25	> 0,200	
		15		3,91±0,14	1,00	< 0,005	
		30		2,41±0,14	2,50	< 0,001	
2	6 % пептона + 3 % сахарозы	3	5,25±0,00	5,25±0,00	0,00	> 0,500	15 сут
		7		5,23±0,08	0,02	> 0,500	
		15		4,75±0,14	0,50	< 0,250	
		30		3,25±0,00	2,00	< 0,001	
3	7,5 % пептона	3	5,33±0,14	5,33±0,08	0,00	> 0,500	15 сут
		7		5,17±0,17	0,16	> 0,500	
		15		5,08±0,08	0,25	> 0,100	
		30		4,92±0,08	0,41	< 0,050	
4	вирус без защитной среды (контроль)	3	4,08±0,14	3,75±0,14	0,33	> 0,100	3 сут
		7		3,33±0,08	0,75	< 0,005	
		15		2,17±0,08	1,91	< 0,001	
		30		1,83±0,08	2,25	< 0,001	

Из данных таблицы 2 видно, что хранение при температуре (37±0,5) ºС биологическую активность образцов вируса в течение 15 сут (P>0,25-0,5) сохраняют защитные среды №2 (6 % пептона+3 % сахарозы) и №3 (7,5 % пептона) по сравнению с образцами №1 (5 % пептона+1 % желатина) и №4 (контроль) 7 и 3 сут соответственно.

При изучении влиянии температуры (20±2,0) ºС на сохраняемость образцов штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека так же установлены рекомендуемые сроки хранения образцов вируса с минимальной потерей биологической активности (p <0,100) (таблица 3).

Таблица 3 – Сохраняемость лиофилизированных образцов штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека с различными защитными средами при температуре (20,0±2,0) ºС

№ образцов	Состав защитной среды вируса	Срок хранения	Биологическая активность, lg $ТЦД_{50}$		Снижения активности, lg $ТЦД_{50}$	Значимость различий, Р	Установленный срок хранения образцов вируса
			исходная	После хранения			
1	5 % пептон и 1 % желатин	15 сут	4,91±0,14	4,75±0,14	0,16	> 0,500	30 сут
		30 сут		4,67±0,08	0,24	> 0,100	
		60 сут		4,17±0,08	0,74	< 0,005	
		90 сут.		3,75±0,14	1,16	< 0,001	
2	6 % пептон и 3 % сахароза	15 сут	5,25±0,08	5,17±0,08	0,08	> 0,500	30 сут
		30 сут		5,08±0,17	0,17	> 0,500	
		60 сут		4,42±0,08	0,83	< 0,001	
		90 сут.		3,75±0,14	1,50	< 0,001	
3	7,5% пептон	15 сут	5,33±0,14	5,33±0,08	0,00	> 0,500	60 сут
		30 сут		5,25±0,08	0,08	> 0,500	
		60 сут		5,08±0,08	0,25	> 0,100	
		90 сут.		4,25±0,14	1,08	< 0,005	
4	без стабилизирующей среды (контроль)	15 сут	4,08±0,14	3,92±0,08	0,16	> 0,200	15 сут
		30 сут		3,42±0,08	0,66	< 0,010	
		60 сут		2,92±0,08	1,16	< 0,001	
		90 сут.		2,25±0,14	1,83	< 0,001	

Данные таблицы 3 показывают, что при комнатной температуре (20,0 ± 2,0) ºС хранения защитная среда №3 способствует сохранению биологической активности штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека без существенной потери (Р>0,100-0,500) в течение 60 сут по сравнению с остальными испытанными образцами вируса.

В дальнейших исследованиях представлялось целесообразным изучить сохраняемость штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека в условиях бытового холодильника, т.е. при температуре (4,0 ± 2,0) ºС. Результаты исследования представлены на таблице 4.

Таблица 4 - Сохраняемость лиофилизированных образцов штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека с различными защитными средами при температуре (4,0 ± 2,0) ºС

№ образцов	Состав защитной среды вируса	Срок хранения	Биологическая активность, lg $ТЦД_{50}$		Снижения активности, lg $ТЦД_{50}$	Значимость различий, Р	Установленный срок хранения образцов вируса
			исходная	После хранения			
1	5 % пептон и 1 % желатин	1 мес	4,91±0,14	4,83±0,08	0,08	> 0,500	3 мес.
		3 мес.		4,75±0,00	0,16	> 0,200	
		6 мес.		4,08±0,08	0,83	< 0,005	
		9 мес.		3,67±0,08	1,24	< 0,001	
2	6 % пептон и 3 % сахароза	3 мес	5,25±0,00	5,25±0,00	0,00	> 0,500	9 мес.
		6мес.		5,17±0,08	0,08	> 0,500	
		9 мес.		5,08±0,08	0,17	> 0,200	
		12 мес.		4,67±0,08	0,58	< 0,010	
3	7,5% пептон	1 мес	5,33±0,14	5,33±0,08	0,00	> 0,500	более 12 мес (срок наблюдения)
		2 мес.		5,33±0,08	0,00	> 0,500	
		3 мес.		5,25±0,00	0,08	> 0,500	
		6 мес.		5,08±0,08	0,25	> 0,200	
		12 мес.		5,08±0,08	0,25	> 0,200	
4	без стабилизирующей среды (контроль)	1 мес	4,08±0,14	3,92±0,08	0,16	> 0,400	1 мес.
		2 мес.		3,50±0,25	0,58	< 0,050	
		3 мес.		3,25±0,14	0,83	< 0,010	
		6 мес.		2,92±0,08	1,16	< 0,001	

Как видно из таблицы 4, что лиофилизированный образец штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека №3 со стабилизирующей средой (7,5 % пептона) при температуре (4,0 ± 2,0) ºС

сохраняется более 12 месяцев без существенного снижения биологической активности (P> 0,400) по сравнению с остальными образцами защитных сред за этот период хранения (P< 0,001-0,010).

Хранение образцов штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека с разными защитными средами при низких минусовых температурах оказало положительное влияние на сохраняемость всех испытуемых образцов.

Результаты исследования сохраняемости образцов РСВ при температуре (40,0 ± 1,0) ºС представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Сохраняемость лиофилизированных образцов штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека с различными защитными средами при температуре минус (40,0 ± 1,0) ºС

№ образцов	Состав защитной среды вируса	Срок хранения	Биологическая активность, lg $ТЦД_{50}$		Снижения активности, lg $ТЦД_{50}$	Значимость различий, P	Установленный срок хранения образцов вируса
			исходная	после хранения			
1	5 % пептон +1 % желатин	1 мес.	4,91±0,14	4,91±0,14	0,00	> 0,500	12 мес.
		3 мес.		4,83±0,08	0,08	> 0,500	
		6 мес.		4,75±0,00	0,16	> 0,400	
		12 мес.		4,50±0,08	0,41	> 0,100	
2	6 % пептон + 3 % сахароза	1 мес.	5,25±0,00	5,25±0,00	0,00	> 0,500	12 мес.
		3 мес.		5,17±0,08	0,08	> 0,500	
		6 мес.		5,17±0,08	0,08	>0,500	
		12 мес.		5,00±0,08	0,25	>0,100	
3	7,5% пептон	1 мес.	5,33±0,14	5,33±0,08	0,00	> 0,500	более 12 мес.
		3 мес.		5,33±0,08	0,00	> 0,500	
		6 мес.		5,25±0,00	0,08	> 0,500	
		12 мес.		5,17±0,08	0,16	> 0,200	
4	без стабилизирующей среды (контроль)	1 мес.	4,08±0,14	4,08±0,14	0,00	> 0,500	6 мес
		3 мес.		4,00±0,00	0,08	> 0,500	
		6 мес.		3,75±0,14	0,33	> 0,100	
		12 мес.		3,58±0,08	1,00	<0,010	

Данные таблицы 5 показывают, что все образцы штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека хорошо сохранились в условиях низкой температуры минус (40,0 ± 1,0) ºС (12 мес. и более) в зависимости от состава защитной среды. Следует отметить, 3-образец вируса, где защитной средой является 7,5 % пептон, в биологически активном состоянии сохраняет вирус более 12 мес. (срок наблюдения).

Таким образом, наиболее защитным свойством для штамма «РСВ-А2» вируса РСИ человека обладает защитная среда, состоящая из 7,5 % пептона.

Обсуждение

Основными методами сохранения большинства вирусов для исследовательских и производственных целей являются сушка и замораживание при низких температурах с использованием защитных сред [13]. Лиофилизация является заключительным этапом производства живых биологических препаратов, и особое внимание уделяется защитным средам, которые влияют не только на процесс сушки вирусной массы, но и на сохранение ее свойств, особенно при длительном хранении [14]. Поэтому поиск оптимальной защитной среды для вирусов, которая может обеспечить высокую эффективность биологических препаратов после лиофилизации и при дальнейшем хранении, является важной задачей [10].

Следует отметить, что на просторах интернета в открытых источниках исследований по выбору стабилизирующих компонентов для сохранения жизнеспособности РСВ мы не нашли. Поэтому полученные результаты не обсуждались и не анализировались подробно в сравнении с другими аналогичными исследованиями. Однако мы попытались анализировать полученные результаты с результатами других авторов по изучаемому вопросу в отношении вирусов, которые вызывают респираторные заболеваний. Так, Н.Т. Сактаганов и др. [15], установили наилучшие показатели жизнеспособности 12 штаммов вируса гриппа А и В, с защитной средой содержащие 2 % желатина и 20 % сахарозы при лиофилизации и хранении при температуре 4 °С, которые стабильны в течении 6 месяцев. Однако авторы не предоставили сравнительных данных

исследований с разными стабилизирующими средами при разных температурно-временных режимах хранения. По нашему опыту было отмечено, что после лиофилизации возбудителя РСИ человека с различными испытанными стабилизаторами, активность образца №3 (7,5 пептон) существенно не снижалась при хранении на протяжении 12 мес. и более при низких температурах.

Б.Ш. Мырзахметова и др. [16] для лиофилизации вируса SARS-CoV-2 рекомендуют использовать среду, содержащую сахарозу, трегалозу и их комбинации с пептоном и гидролизатом лактальбумина. При хранении ими лиофилизированного вируса при температуре ниже 8 °С в комплексе с этими защитными средами в течение 180 суток, снижения его активности не наблюдалось.

Резюмируя вышесказанное, при выборе защитной среды для вируса РСИ человека, в качестве стабилизатора для лиофилизации и хранении вируса было отдано предпочтение 7,5 % пептону в конечной концентрации, где его биологическая активность в течение года при температуре (4,0 ± 2,0) ºС и минус (40,0±1,0) ºС снизилась лишь на 0,25 lg $ТЦД_{50}$.

Заключение

На основании полученных результатов, для лиофилизации РСВ была выбрана стабилизирующая среда, состоящая из 7,5 % пептона в конечной концентрации и установленный срок хранения при температуре (37 ± 0,5) ºС до 15 сут, при температуре (20,0 ± 2,0) ºС до 60 сут, при температуре (4,0 ± 2,0) ºС и (40,0 ± 1,0) ºС до 1 года и более (срок наблюдения).

Финансирование: Данная научная статья выпалена в рамках проекта по Государственному заданию «Услуги по обеспечению биологической безопасности в сфере науки» на 2025 г. по выполнению задачи по стандартизации процедур хранения и поддержания возбудителей особо опасных инфекций человека, животных и фитопатогенов коллекции НИИПББ.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Б.И. Бектурову за помощь в проведении научно-исследовательских работ.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. В.З. Кривицкая Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения /Вопросы современной педиатрии /2013/ ТОМ 12/ № 2. https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/344/248

2. Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. J Gen Virol. 2017 Dec;98(12):2912-2913

3. Респираторно-синцитиальный вирус. ВОЗ. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-(rsv)

4. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2047-2064.

5. Landi SN, Garofalo DC, Reimbaeva M, Scott AM, Jiang L, et al. Hospitalization Following Outpatient Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus in Adults. JAMA Netw Open. 2024 Nov 4;7(11):e2446010.

6. Токарик Э.Ф., Ковальская Л.А., Скотникова Т.А. и др. Методические подходы к конструированию защитных сред для живых вирусных вакцин // Научные основы производства ветеринарных препаратов. – М., 1989. – С. 17–21.

7. Токарик Э.Ф., Ковальская Л.А., Константинов В.М. Методы статистического анализа в исследованиях по стабилизации вирусных вакцин // Достижения и перспективы развития криобиологии и криомедицины: тез. докл. междунар. конф. – Харьков, 1988. – С. 56.

8. Slonim D. Nestovicna vakcina. 3 Tepelna stabilita lyofilizavane vakciny // Cs. Epidem. – 1978. – Vol. 27, № 1. – P. 8–14.

9. Долинов К.Е. Основы технологии сухих биопрепаратов. – М., 1969. – 231 с.

10. Никитин Е.Е., Звягин И.В. Замораживание и высушивание биологических препаратов. – М., 1971. – 343 с. 219

11. Звягин И.В., Хорьков И.А., Токарик Э.Ф. и др. Методические рекомендации по разработке режимов замораживания-высушивания биологических препаратов. – М., 1981. – 33 с.

12. Reed, I.J. A simple method of estimating fifty per cent endpoints [Text] / I.J. Reed // Am. J. Hyd., 1938. – Vol.27. – P. 493-497.

13. Главацкий В.Н., Кравченко В.М., Накопов В.Н. и др. Стабилизация эффективных веществ при замораживании и высушивании очищенных биопрепаратов // Акт. пробл. вет. вирусол. - Владимир, 1977. С. 103-107.

14. Варяница В.В., Высеканцев И.П. Защитные среды для хранения стандартного штамма вируса бешенства CVS при температурах минус 20-80 0С // Вісник проблем біології і медицини.- 2019. - Вип. 4, Т. 1 (153).- С. 205-211. ISSN 2077-4214.

15. Н.Т. Сактаганов, Т.И. Глебова, А.М. Баймухаметова, С.Б. БАйсейіт, Н.С. Онгарбаева, Д.А. Исмагулова, Г.В. Лукманова, Н.Г. Кливлеева, Г.К. Абдилова, Н.Т. Жанузакова. Использование лиофилизации для хранения штаммов вируса гриппа // Микробиология және вирусология. 2021, №4 (35). С.48-55. doi: 10.53729/MV-AS.2021.04.04

16. Б.Ш. Мырзахметова, А.А. Түсіпова, Г.А. Жаппарова, Т.М. Тленчиева, К.Б. Бисенбаева, Л.Б. Кутумбетов. Подбор эффективной рецептуры защитных компонентов для стабилизации аттенуированного вируса SARS-COV-2// Gylym zane bilim, 2025. Том 1 № 2 (79). С.167-177. DOI 10.52578/2305-9397-2025-2-1-167-178

References

1. V. Z. Krivitskaya. Infectio virus syncytialis respiratorii. Characteres pathogenesis, praeventionis et strategiae curationis / Quaestiones paediatricae modernae / 2013 / VOL. 12 / No. 2. https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/viewFile/344/248

2. Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. J Gen Virol. 2017 Dec;98(12):2912-2913

3. Virus syncytialis respiratorius. OMS. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/respiratory-syncytial-virus-(rsv)

4. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2047-2064.

5. Landi SN, Garofalo DC, Reimbaeva M, Scott AM, Jiang L, et al. Hospitalization Following Outpatient Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus in Adults. JAMA Netw Open. 2024 Nov 4;7(11):e2446010.

6. Tokarik E.F., Kovalskaya L.A., Skotnikova T.A. et al. Aditus methodologici ad designandum ambitus protectores pro vaccinis viralibus vivis // Fundamenta scientifica productionis medicamentorum veterinariorum. - M., 1989. - P. 17-21.

7. Tokarik E.F., Kovalskaya L.A., Konstantinov V.M. Methodi analysis statisticae in studiis de stabilizatione vaccinorum viralium // Res gestae et spes progressionis cryobiologiae et cryomedicinae: summarium relationum conventus internationalis – Kharkov, 1988. – P. 56.

8. Slonim D. Nestovicna vakcina. 3 Tepelna stabilita lyofilizavane vakciny // Cs. Epidem. – 1978. – Vol. 27, № 1. – P. 8–14.

9. Dolinov, K.E. *Fundamenta technologiae productorum biologicorum siccatorum*. – M., 1969. – 231 p.

10. Nikitin E.E., Zvyagin I.V. Congelatio et siccatio praeparatorum biologicorum. – M., 1971. – 343 p. 219

11. Zvyagin I.V., Khorkov I.A., Tokarik E.F. et al. *Commendationes methodologicae ad modos congelationis-siccationis pro praeparationibus biologicis evolvendos.* – M., 1981. – 33 p.

12. Reed, I.J. A simple method of estimating fifty per cent endpoints [Text] / I.J. Reed // Am. J. Hyd., 1938. – Vol.27. – P. 493-497.

13. Glavatsky V.N., Kravchenko V.M., Nakopov V.N., et al. *Stabilizatio substantiarum efficacium per congelationem et exsiccationem productorum biologicorum purificatorum* // Akt. probl. vet. virol. - Vladimir, 1977. Pp. 103-107.

14. Varyanitsa V.V., Vysekancev I.P. *Media protectora ad conservandam stirpem normalem virus rabiei CVS ad temperaturas minus 20-80°C* // Bulletin of Problems of Biology and Medicine. - 2019. - Fasciculus 4, V. 1 (153). - Pp. 205-211. ISSN 2077-4214.

15. N.T. Saktaganov, T.I. Glebova, A.M. Baimukhametova, S.B. БАйсейіт, N.S. Ongarbaeva, D.A. Ismagulova, G.V. Lukmanova, N.G. Klivleeva, G.K. Abdilova, N.T. Zhanuzakova. Usus lyophilizationis ad conservandas stirpes virus influenzae // Microbiology and Virology. 2021, No. 4 (35). P. 48-55. doi: 10.53729/MV-AS.2021.04.04

16. B.Sh. Myrzakhmetova, A.A. Tusipova, G.A. Zhapparova, T.M. Tlenchieva, K.B. Bisenbaeva, L.B. Kutumbetov. Selectio formulae efficacis componentium tutelarium ad stabilizationem virus SARS-COV-2 attenuati // Gylym zane bilim, 2025. Vol. 1 No. 2 (79). P. 167-177. DOI 10.52578/2305-9397-2025-2-1-167-178

АДАМНЫҢ ТЫНЫС АЛУ СИНЦИТИАЛДЫҚ ИНФЕКЦИЯ ВИРУСЫНА АРНАЛҒАН ТҰРАҚТАНДЫРУШЫ ОРТАНЫ ТАҢДАУ

Тұрғын М.Б[1], Кендирбаева С.К[2], Кенжебаева М.К [1], Жүгінісов К.Д [1], Мамбеталиев М[1], Азанбекова М.А[1], Килибаев С.С [1]

[1]«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, «QazBioPharm» ұлттық холдингі, Гвардейский, Қазақстан Республикасы
[2] И. Арабаев атындағы Қырғыз мемлекеттік университеті., Бішкек, Қырғызстан Республикасы
*sanat.kilibaev@mail.ru

Аннотация. Бұл мақалада адамның тыныс алу синцитиалды ауыру тудыратын вирусы үшін тұрақтандырғыш ортаны таңдау бойынша зерттеу нәтижелері ұсынылған. Зерттеулер биотехнологияда қолданылатын әртүрлі тұрақтандырғыш орталарды пайдалана отырып олардың әртүрлі температура мен уақыт аралығындағы вирустың үлгілерінің сақталуын, вирустың биологиялық белсенділігін Vero жасуша өсіндісінде зерттеу арқылы анықталды.

Зерттеулер пептон, сахароза, желатин және олардың қоспаларын қамтитын барлық вирус үлгілері төмен температураларда (минус 40 °С және плюс 4 °С) вирустың сақталуына пайдалы әсерін тигізетін, ал жоғары температураларда (плюс 37 °С және 22 °С) адамның тыныс алу синцитиалды ауыру тудыратын вирусының биологиялық белсенділігінің төмендегені анықталды. Бұл деректер вирусты сақтау, тасымалдау және осы инфекцияға қарсы диагностикалық және вакциналық препараттарды әзірлеуде пайдалану үшін маңызды.

Кілт сөздер: адамның тыныс алу синцитиалды ауыру тудыратын вирусы**,** вирусты сақтау, қорғаныс ортасы, сақтау шарттары, биологиялық белсенділік.

SELECTION OF A STABILIZING MEDIUM FOR HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL INFECTION VIRUS

Turgyn M.B[1], Kendirbaeva S.K[2], Kenzhebaeva M.K[1], Zhugunisov K.D[1], Mambetaliev M[1], Azanbekova M.A[1], Kilibayev S.S[1]

[1]LLP «Research Institute for Biological Safety Problems», National holding «QazBioPharm», Guardeyskiy, Republic of Kazakhstan
[2]Kyrgyz State University named after I. Arabaev, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan
* sanat.kilibaev@mail.ru

Abstract. This paper presents the results of a study on the selection of a stabilizing medium for the human respiratory syncytial virus (RSV). Studies were conducted using various stabilizing media used in biotechnology, examining their effects on the storability of the studied virus during storage under different temperature and time conditions, followed by determination of the residual biological activity of virus samples in a continuous Vero cell culture.

The study found that all virus samples containing peptone, sucrose, gelatin, and their mixtures at low temperatures (minus 40 °C and plus 4 °C) had a beneficial effect on virus storability, whereas high temperatures (plus 37 °C and 22 °C) reduced the biological activity of the RSV. These data are important for the storage, transportation, and use of the virus in the development of diagnostic and vaccine preparations against this infection.

Keywords: human respiratory syncytial virus**,** virus storability, protective environment, storage conditions, biological activity.