

eISSN 2957-5702

ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

# БИОҚАУІПСІЗДІК ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

**БИОБЕЗОПАСНОСТЬ  
И БИОТЕХНОЛОГИЯ**



THE SCIENTIFIC JOURNAL

**BIOSAFETY AND  
BIOTECHNOLOGY**

[www.biosafety.kz](http://www.biosafety.kz)

2024•18  
24.06.2024



Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау  
министрлігі  
«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының  
ғылыми-зерттеу институты»  
шаруашылық жүргізу құқығындағы  
республикалық мемлекеттік кәсіпорыны

Республиканское государственное предприятие  
на праве хозяйственного ведения  
«Научно-исследовательский институт проблем  
биологической безопасности»  
Министерство здравоохранения Республики  
Казахстан

The Republican Government Enterprise on the  
basis of economic control rights  
«Research Institute for Biological Safety Problems»  
Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Ғылыми журнал  
**БИОҚАУІПСІЗДІК ЖӘНЕ  
БИОТЕХНОЛОГИЯ**

Научный журнал  
**БИОБЕЗОПАСНОСТЬ И  
БИОТЕХНОЛОГИЯ**

The scientific journal  
**BIOSAFETY AND BIOTECHNOLOGY**

2020 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН  
ИЗДАЕТСЯ С 2020 ГОДА  
PUBLISHED SINCE 2020

#### Бас редакторы

**Закарья К.Д.**, б.ғ.д., профессор, Ресей жаратылыстану ғылымдары академиясының академигі, *h-index: WoS – 8, Scopus – 9*, Қазақстан Республикасы Президентінің ғылым және инновациялар мәселелері жөніндегі кеңесшісі (Қазақстан)

#### Бас редакторының орынбасары

**Абдураимов Е.О.**, в.ғ.д., профессор, *h-index: WoS – 4, Scopus – 6*, «QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ (Қазақстан)

#### Редакция алқасы:

##### **Биологиялық қауіпсіздік және биологиялық қорғау**

**Faez Awad**, PhD (Ветеринария), *h-index: WoS – 8, Scopus – 8*, Эпидемиология және халық денсаулығы бөлімі (Ливия)

**Орынбаев М.Б.**, в.ғ.к., профессор, ҚР ҰҒА корр.-мүшесі *h-index: WoS – 13, Scopus – 13*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

**Айтназаров Р.Б.**, PhD (Биология), *h-index: WoS – 3, Scopus – 4*, Ресей ғылым академиясының Сібір бөлімшесі, Цитология және генетика институты (Ресей)

**Сұлтанқұлова К.Т.**, б.ғ.к., профессор, *h-index: WoS – 9, Scopus – 12*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

**Кутумбетов Л.Б.**, в.ғ.д., профессор, *h-index: WoS – 8, Scopus – 9*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

##### **Микробиология**

**Еспембетов Б.А.**, PhD (Ветеринария), профессор, *h-index: WoS – 7, Scopus – 8*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

**Жүгүнісов Қ.Д.**, PhD (Биотехнология), *h-index: WoS – 6, Scopus – 7*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

**Нұрғазиев Р.З.**, в.ғ.д., профессор, *h-index: Scopus – 4*, К.И.Скрябин атындағы Қырғыз ұлттық аграрлық университеті (Қырғызстан)

**Бұлатов Е.А.**, б.ғ.к., профессор, *h-index: WoS – 5, Scopus – 5*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

##### **Медициналық және ветеринариялық биотехнология**

**Risatti G.**, PhD (Ветеринария), профессор, *h-index: WoS – 27, Scopus – 31*, Коннектикут университеті (АҚШ)

**Қошембетов Ж.Қ.**, б.ғ.д., профессор, *h-index: WoS – 2, Scopus – 4*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

**Gorge O.**, PhD (Медицина), *h-index: WoS – 10, Scopus – 11*, Қарулы Күштердің биомедициналық ғылыми-зерттеу институты (Франция)

**Айқымбаев А.М.**, м.ғ.д., профессор, *h-index: WoS – 6, Scopus – 8*, М. Айқымбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар Ұлттық ғылыми орталығы (Қазақстан)

**Червякова О.В.**, б.ғ.к., профессор, *h-index: WoS – 7, Scopus – 7*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

**Стукова М.А.**, PhD (Медицина), *h-index: WoS – 14, Scopus – 14*, А.А.Смородинцев атындағы тұмау ғылыми-зерттеу институты (Ресей)

**Наханов А.Қ.**, б.ғ.к., *h-index: WoS – 5, Scopus – 5*, Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

##### **Фитопатология және өсімдіктер биотехнологиясы**

**Рсалиев А.С.**, PhD (Ауыл шаруашылығы), профессор, *h-index: WoS – 8, Scopus – 10*, «QazBioPharm» ұлттық холдингі» АҚ (Қазақстан)

**Гульятяева Е.И.**, б.ғ.д., доцент, *h-index: WoS – 11, Scopus – 13*, Бүкілресейлік өсімдіктерді қорғау ғылыми-зерттеу институты (Ресей)

Корректор: **Әмірханова Н.Т.**, PhD (Биология), Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ҒЗИ (Қазақстан)

Ғылыми журнал «Биоқауіпсіздік және Биотехнология»  
eISSN 2957-5702

Құрылтайшы: ҚР ДСМ «Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты»

Қазақстан Республикасының Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінің Ақпарат комитетінде 20.11.2019 ж. №KZ33V00017380 куәлікпен тіркелген

Мерзімділігі: жылына 4 рет.

Редакцияның мекен-жайы 080409, Жамбыл облысы, Қордай ауданы, Гвардейский қтк.,

Б. Момышұлы к-сі, 15. тел. (726-36) 7-22-28 www: biosafety.kz, E-mail: unots@biosafety.kz

© Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты, 2024

## Главный редактор

**Закарья К.Д.**, д.б.н., профессор, академик Российской академии естественных наук, *h-index: WoS – 8, Scopus – 9*, Советник Президента Республики Казахстан по вопросам науки и инноваций (Казахстан)

## Заместитель главного редактора

**Абдураимов Е.О.**, д.в.н., профессор, *h-index: WoS – 4, Scopus – 6*, АО «Национальный холдинг «QazBioPharm» (Казахстан)

## Редакционная коллегия:

### Биологическая безопасность и биозащита

**Faez Awad**, PhD (Ветеринария), *h-index: WoS – 8, Scopus – 8*, Кафедра эпидемиологии и здоровья населения (Ливия)

**Орынбаев М.Б.**, к.в.н., профессор, член-корр. НАН РК, *h-index: WoS – 13, Scopus – 13*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

**Айтназаров Р.Б.**, PhD (Биология), *h-index: WoS – 3, Scopus – 4*, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН (Россия)

**Султанкулова К.Т.**, к.б.н., профессор, *h-index: WoS – 9, Scopus – 12*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

**Кутумбетов Л.Б.**, д.в.н. профессор, *h-index: WoS – 8, Scopus – 9*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

### Микробиология

**Еспембетов Б.А.**, PhD (Ветеринария), профессор, *h-index: WoS – 7, Scopus – 8*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

**Жугунисов К.Д.**, PhD (Биотехнология), *h-index: WoS – 6, Scopus – 7*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

**Нургазиев Р.З.**, д.в.н., профессор, *h-index: Scopus – 4*, Кыргызский национальный аграрный университет им. К.И.Скрябина (Кыргызстан)

**Булатов Е.А.**, к.б.н., профессор, *h-index: WoS – 5, Scopus – 5*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

### Медицинская и ветеринарная биотехнология

**Risatti G.**, PhD (Ветеринария), профессор, *h-index: WoS – 27, Scopus – 31*, Коннектикутский университет (США)

**Кошеметов Ж.К.**, д.б.н., профессор, *h-index: WoS – 2, Scopus – 4*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

**Gorge O.**, PhD (Медицинская наука), *h-index: WoS – 10, Scopus – 11*, Биомедицинский научно-исследовательский институт вооруженных сил (Франция)

**Айкимбаев А.М.**, д.м.н., профессор, *h-index: WoS – 6, Scopus – 8*, Национальный научный центр особо опасных инфекций имени М. Айкимбаева (Казахстан)

**Червякова О.В.**, к.б.н., профессор, *h-index: WoS – 7, Scopus – 7*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

**Стукова М.А.**, PhD (Медицинская наука), *h-index: WoS – 14, Scopus – 14*, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (Россия)

**Наханов А.К.**, к.б.н. *h-index: WoS – 5, Scopus – 5*, НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

### Фитопатология и биотехнология растений

**Рсалиев А.С.**, PhD (Сельскохозяйственные науки), профессор, *h-index: WoS – 8, Scopus – 10*, АО «Национальный холдинг «QazBioPharm» (Казахстан)

**Гультяева Е.И.**, д.б.н., доцент, *h-index: WoS – 11, Scopus – 13*, Всероссийский НИИ защиты растений (Россия)

Корректор: **Амирханова Н.Т.**, PhD (Биология), НИИ проблем биологической безопасности (Казахстан)

Научный журнал «Биобезопасность и Биотехнология»  
eISSN 2957-5702

Учредитель: «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК

Зарегистрирован в Комитете информации Министерства информации и общественного развития Республики Казахстан свидетельством №KZ33V00017380 от 20.11.2019 г. Периодичность: 4 раза в год.

Адрес редакции 080409, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский,

Ул. Б. Момышулы, 15. тел. (726-36) 7-22-28

www: biosafety.kz, E-mail: unots@biosafety.kz

© Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, 2024

## Editor-in-chief

**Zakarya K.D.**, D.B.Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, *h-index: WoS – 8, Scopus – 9*, Advisor to the President of the Republic of Kazakhstan on Science and Innovation (Kazakhstan)

## Deputy Chief Editor

**Abduraimov Ye.O.**, D.V.Sci., Professor, *h-index: WoS – 4, Scopus – 6*, JSC «National Holding «QazBioPharm» (Kazakhstan)

## Editorial board:

### Biological safety and biosecurity

**Faez Awad**, PhD (Veterinary Science), *h-index: WoS – 8, Scopus – 8*, Department of Epidemiology and Population Health (Libya)

**Orynbayev M.B.**, PhD (Veterinary Science), Professor, Corr.-member of the NAS RK., *h-index: WoS – 13, Scopus – 13*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

**Aitnazarov R.B.**, PhD (Biological Science), *h-index: WoS – 3, Scopus – 4*, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Russia)

**Sultankulova K.T.**, PhD (Biological Science), Professor, *h-index: WoS – 9, Scopus – 12*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

**Kutumbetov L.B.**, D.V.Sci., Professor, *h-index: WoS – 8, Scopus – 9*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

### Microbiology

**Yespembetov B.A.**, PhD (Veterinary Science), Professor, *h-index: WoS – 7, Scopus – 8*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

**Zhugunissof K.D.**, PhD (Biotechnology), *h-index: WoS – 6, Scopus – 7*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

**Nurgaziev R.Z.**, D.V.Sci., Professor, *h-index: Scopus – 4*, Kyrgyz National Agrarian University named after K.I. Scriabin (Kyrgyzstan)

**Bulatov Y. A.**, PhD (Biological Science), Professor, *h-index: WoS – 5, Scopus – 5*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

### Medical and veterinary biotechnology

**Risatti G.**, PhD (Veterinary Science), Professor, *h-index: WoS – 27, Scopus – 31*, University of Connecticut (USA)

**Koshemetov Zh.K.**, D.B.Sci., Professor, *h-index: WoS – 2, Scopus – 4*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

**Gorge O.**, PhD (Medical Science), *h-index: WoS – 10, Scopus – 11*, Armed Forces Biomedical Research Institute (France)

**Aikimbayev A.M.**, D.M.Sci., Professor, *h-index: WoS – 6, Scopus – 8*, National Scientific Center of Especially Dangerous Infections named after M.Aikimbayev (Kazakhstan)

**Chervyakova O.V.**, PhD (Biological Science), Professor, *h-index: WoS – 7, Scopus – 7*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

**Stukova M.A.**, PhD (Medical Science), *h-index: WoS – 14, Scopus – 14*, Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev (Russia)

**Nakhanov A.K.**, PhD (Biological Science), *h-index: WoS – 5, Scopus – 5*, Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

### Phytopathology and plant biotechnology

**Rsaliev A.S.**, PhD (Agricultural Science), Professor, *h-index: WoS – 8, Scopus – 10*, JSC «National Holding «QazBioPharm», (Kazakhstan)

**Gultyayeva E.I.**, D.B.Sci., Professor, *h-index: WoS – 11, Scopus – 13*, All Russian Institute of Plant Protection (Russia)

Proofreader: **Amirkhanova N.T.**, PhD (Biological Science), Research Institute for Biological Safety Problems (Kazakhstan)

Scientific journal «Biosafety and Biotechnology»  
eISSN 2957-5702

Founder: «Research Institute for Biological Safety Problems» of the Ministry of Health of the RK

Registered with the Information Committee of the Ministry of Information and Public Development of the RK with the Certificate №KZ33V00017380 dated 20.11.2019

Frequency: 4 times a year.

Address of the editorial office 080409, Zhambyl region, Kordai district, Gvardeysky.

15 B. Momysuly str., Tel. (726-36) 7-22-28

www: biosafety.kz, E-mail: unots@biosafety.kz

© Research institute of biosafety problems, 2024

## МАЗМҰНЫ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Туысқанова М.С., Мамбеталиев М., Жүгінісов Қ.Д.</b><br>СИБІР ШЕШЕГІ: ҚЫСҚАША ШОЛУ   | <b>6</b>  |
| <b>Булатов Е.А., Курмашева А.К.</b><br>ІРІ ҚАРА МАЛДЫҢ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ РИНОТРАХЕИТІ: ҚЫСҚАША ШОЛУ  | <b>19</b> |
| <b>Бурашев Е.Д., Орынбаев М.Б., Абеуов Х.Б., Рыстаева Р.А., Омарова З.Д.,<br/>Тулендибаев А.Б., Аргимбаева Т.У., Әубәкір Н.А., Әлібекова Д.Ә., Ермекбай<br/>Т.Т.</b><br>ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ҮЙ ҚҰСТАРЫНЫҢ НЬЮКАСЛ АУРУЫНА ИМУНДЫҚ<br>МӘРТЕБЕСІ | <b>44</b> |
| <b>Тойжанов Б., Мусагалиева Р., Жумадилова З., Токмурзиева Г., Кульбаева М.,<br/>Өтебай Д., Умарова С.</b><br>2022-2024 ЖЫЛДАРДАҒЫ ӘЛЕМДЕ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАНДА ТЫРЫСҚАҚ<br>БОЙЫНША ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙ                                   | <b>51</b> |
| <b>Мусабаева Б.Б., Дубешко С.Ю., Абдуллаев Э.А., Турсунова Ш.К.,<br/>Джумагазиева А.Б., Сейсембекова А.Б., Шукуров Р.Г.</b><br>БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІКТІ ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУДЕГІ<br>СТАНДАРТТАРДЫҢ МӘНІ МЕН РӨЛІ                              | <b>63</b> |
| <b>Байызбекова Дж.А.</b><br>МАУСЫМДЫҚ ТҰМАУҒА ҚАРСЫ ВАКЦИНАЛАР БОЙЫНША ҚАЗІРГІ<br>ЖАҒДАЙҒА ШОЛУ  | <b>75</b> |
| <b>АВТОРЛАР ТУРАЛЫ МӘЛІМЕТ</b>   | <b>94</b> |
| <b>ЖУРНАЛДА ЖАРИЯЛАУ ҮШІН МАҚАЛАЛАРҒА ҚОЙЫЛАТЫН<br/>ТАЛАПТАР</b>   | <b>97</b> |

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Туысқанова М.С., Мамбеталиев М., Жүгінісов Қ.Д.</b><br>ОСПА КОРОВ: КРАТКИЙ ОБЗОР  | <b>6</b>  |
| <b>Булатов Е.А., Курмашева А.К.</b><br>ИНФЕКЦИОННЫЙ РИНОТРАХЕИТ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА:<br>КРАТКИЙ ОБЗОР  | <b>19</b> |
| <b>Бурашев Е.Д., Орынбаев М.Б., Абеуов Х.Б., Рыстаева Р.А., Омарова З.Д.,<br/>Тулендибаев А.Б., Аргимбаева Т.У., Әлібекова Д.Ә., Әубәкір Н.А., Ермекбай<br/>Т.Т.</b><br>ИММУННЫЙ СТАТУС ДОМАШНЕЙ ПТИЦЫ К ВИРУСУ БОЛЕЗНИ<br>НЬЮКАСЛА В КАЗАХСТАНЕ | <b>44</b> |
| <b>Тойжанов Б., Мусагалиева Р., Жумадилова З., Токмурзиева Г., Кульбаева М.,<br/>Өтебай Д., Умарова С.</b><br>ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА ПО ХОЛЕРЕ В МИРЕ И В<br>КАЗАХСТАНЕ ЗА 2022-2024 ГГ   | <b>51</b> |
| <b>Мусабаева Б.Б., Дубешко С.Ю., Абдуллаев Э.А., Турсунова Ш.К.,<br/>Джумагазиева А.Б., Сейсембекова А.Б., Шукуров Р.Г.</b><br>ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ СТАНДАРТОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ<br>БЕЗОПАСНОСТИ  | <b>63</b> |
| <b>Байызбекова Дж.А.</b><br>ОБЗОР ТЕКУЩЕЙ СИТУАЦИИ ПО ВАКЦИНАМ ПРОТИВ СЕЗОННОГО<br>ГРИППА  | <b>75</b> |
| <b>ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ</b>   | <b>94</b> |
| <b>ТРЕБОВАНИЯ К НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В<br/>ЖУРНАЛЕ</b>   | <b>97</b> |

## CONTENTS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tuyskanova M.S., Mambetaliev M., Zhugunissov K.D.</b><br>COWPOX: A BRIEF OVERVIEW  | <b>6</b>  |
| <b>Bulatov E.A., Kurmasheva A.K.</b><br>INFECTIOUS BOVINE RHINOTRACHEITIS: A BRIEF OVERVIEW   | <b>19</b> |
| <b>Burashev E.D., Orynbayev M.B., Abeuov Kh.B., Rystayeva R.A., Omarova Z.D.,<br/>Tulendibayev A.B., Argimbayeva T.U., Aubakir N.A., Alibekova D.A., Yermekbay<br/>T.T.</b><br>IMMUNE STATUS OF POULTRY TO NEWCASTLE DISEASE VIRUS IN<br>KAZAKHSTAN | <b>44</b> |
| <b>Toyzhanov B., Musagalieva R., Zhumadilova Z., Tokmurzieva G., Kulbaeva M.,<br/>Utebay D., Umarova S.</b><br>EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF CHOLERA IN THE WORLD AND IN<br>KAZAKHSTAN FOR 2022-2024   | <b>51</b> |
| <b>Mussabayeva B.B., Dubeshko S.Y., Abdullayev E.A., Tursunova Sh.K.,<br/>Dzhumagazieva A.B., Seysembekova A.B., Shukurov R.G.</b><br>THE IMPORTANCE AND ROLE OF STANDARDS IN BIOSAFETY   | <b>63</b> |
| <b>Baiyzbekova D.A.</b><br>OVERVIEW OF THE CURRENT SITUATION ON SEASONAL INFLUENZA<br>VACCINES  | <b>75</b> |
| <b>AUTHORS' INFORMATION</b>   | <b>94</b> |
| <b>AUTHOR INSTRUCTIONS TO THE JOURNAL</b>   | <b>97</b> |

## ОСПА КОРОВ: КРАТКИЙ ОБЗОР

М.С. Туысқанова\* , М. Мамбеталиев , К.Д. Жугунисов 

«Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК

Пгт Гвардейский, Казахстан

\*m.serzhankyzy@biosafety.kz

**Аннотация.** Оспа коров – заболевание, которое характеризуется быстрым развитием и рядом характерных симптомов. Болезнь характеризуется значительным повышением температуры тела, вызывая общую слабость и потерю аппетита. Это в свою очередь сказывается на молочной продуктивности. На вымени коровы появляются папулы, которые со временем превращаются в гнойники и трещины. За счет дискомфорта и болезненных ощущений у коровы появляется широкая стойка. Геном СРХV имеет самый полный набор генов среди всех ортопоксвирусов. Эта уникальная особенность СРХV делает его идеальным для мутирования в различные штаммы вируса. Это вирус с двуцепочечной ДНК. У вируса есть оболочка, которая окружает вирион. Анализированы литературные исследования, предоставляющие полезную информацию о клинических проявлениях чувствительности к данному вирусу для различных видов животных и людей. Изучение жизненного цикла этого вируса также является важным аспектом, поскольку раскрытие его механизмов позволяет разработать эффективные стратегии борьбы и контроля. Приведены конкретные примеры клинических проявлений, связанных с чувствительностью к данному вирусу у разных видов животных и людей. Это позволяет более полно оценить его потенциальные последствия и влияние на общественное здоровье.

**Ключевые слова:** оспа коров; ДНК вирус; ортопоксвирусы; геном СРХV; натуральная оспа.

### Введение

Оспа коров – заболевание, которое характеризуется быстрым развитием и рядом характерных симптомов. Одним из основных признаков является значительное повышение температуры тела животного. В некоторых случаях она может достигать 40-41 градуса по Цельсию, вызывая общую слабость и исчезновение аппетита у коровы. Болезнь также сказывается на молочной продуктивности животного. Надой у коровы заметно уменьшается, а она сама проявляет нежелание подпускать человека для доения. Это связано с болезненными изменениями вымени. Появляются папулы, которые со временем превращаются в гнойники и трещины. Такие изменения негативно сказываются на здоровье и комфорте животного. Еще одним заметным признаком коровьей оспы является принятие коровой «широкой стойки». Животное старается максимально расставить свои задние конечности. Это связано с дискомфортом и болезненными ощущениями, которые испытывает корова во время заболевания.

Вирус оспы коров (СРХV) относится к роду Orthopoxvirus семейства Poxvirus. СРХV долгое время считался однородным видом; однако недавние исследования показывают, что СРХV включает в себя большую и разнообразную группу вирусов [1,2].

СРХV распространена по всей Европе, кроме Ирландии [3], России и прилегающих районов Северной и Центральной Азии [4]. Несмотря на то, что эпидемиология и патобиология этой вирусной инфекции широко изучены, они различаются в зависимости от географических регионов и таксономических видов, почему есть различия до конца не выяснены. Грызуны считаются наиболее вероятным резервуаром СРХV [3, 4, 5, 6, 7], но в зависимости от географического региона виды, участвующие в цикле поддержания и передачи СРХV меняется [8]. Естественным резервуаром коровьей оспы являются грызуны. Кожные и системные поражения, вызванные СРХV и вирусом экстремелии (вирус оспы мышей), являются единственными двумя известными ортопоксвирусами, которые продуцируют характерные эозинофильные интрацитоплазматические включения А-типа (АТIs), поэтому присутствие АТI в тканях других видов, кроме мышей, широко признано в качестве диагностического инструмента коровьей оспы и помогает отличить СРХV-инфекцию от других ортопоксвирусных инфекций [9].

#### *Жизненный цикл*

Вирионы СРХV обладают высокой прочностью, имеют форму кирпича, имеют размер около 200 нм в диаметре и 350 нм в длину. Геном составляет более 220 т.п.н. Это делает его самым большим геномом среди ортопоксвирусов. Его можно разделить на три различных участка. Это две концевые области, называемые R1 и R2, и основная центральная область, которая составляет примерно половину размера генома. Также, имеются инвертированные терминальные повторы, которые расположены в концевых участках генома и имеют размер около 10 т.п.н. Эти инвертированные терминальные повторы можно разделить еще на две отдельные области. Первый участок имеет длину около 7,5 т.п.н. и включает кодирующую область. Другой участок включает терминальную область, которая может повторяться до тридцати раз и состоит из 50 нуклеотидов [10]. Геном СРХV кодирует только 30-40 % продуктов, которые участвуют в патогенезе вируса [11].

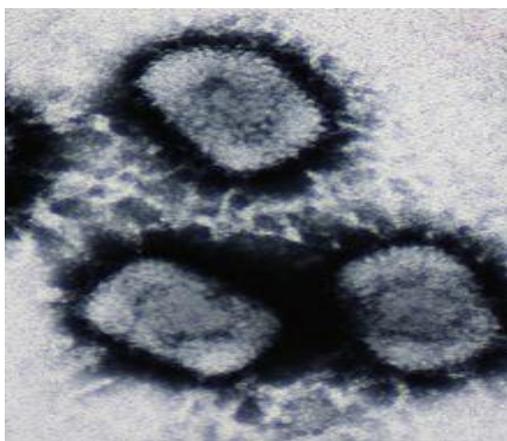


Рисунок – 1 – Электронная микрофотография трех частиц вируса коровьей оспы [58]

Геном СРХV имеет самый полный набор генов среди всех ортопоксвирусов. Эта уникальная особенность СРХV делает его идеальным для мутирования в различные штаммы

вируса [12]. Это вирус с двухцепочечной ДНК. У вируса есть оболочка, которая окружает вирион [13]. Геном вируса коровьей оспы позволяет ему кодировать свой собственный механизм транскрипции и механизм репликации ДНК. Репликация происходит в цитоплазме после того, как вирус оказывается в клетке и вирион не покрыт оболочкой. Затем вирион собирается и высвобождается из клетки-хозяина [14].

Геном устроен так, что на обоих концах содержатся гены, отвечающие за уклонение от защиты иммунной системы хозяина, которая активируется только во внеклеточной части. Эти рецепторы способны остановить секрецию цитокинов и хемокинов, блокируя цитокины и хемокины, находящиеся во внеклеточном пространстве. Именно этот процесс отвечает за прикрепление и проникновение вириона в клетку хозяина [15]. Из-за большого размера генома вирус с большей вероятностью способен противостоять защитным силам иммунной системы. Из всех поксвирусов CPXV обладает наибольшим количеством цитокиновых реакций, направленных на борьбу с иммунной системой. Он кодирует такие цитокиновые рецепторы, как TNF, белки CrmB, CrmC, CrmD и CrmE. Еще один набор рецепторов, которыми обладают CPXV, – это лимфотоксины, такие как IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IFN 1,  $\beta$ -хемокины и IL-18. Однако все рецепторы CPXV до сих пор не известны. CPXV также кодирует четыре фактора некроза опухоли (TNF) и лимфотоксин, которые являются самой большой группой гомологичных рецепторов для вируса. Эти рецепторы играют важнейшую роль в работе иммунной системы [16].

CPXV имеет два различных типа тел включения. Все поксвирусы имеют базофильные включения, также называемые телами включения типа В. Тела включения типа В содержат фабрику, где вирус производит элементы, необходимые для репликации и созревания вириона. CPXV имеет еще одно уникальное для некоторых ортопоксвирусов тело включения – ацидофильные тела включения, также называемые телами включения типа А (ATIs). ATIs кодируются геном *srxv158*, из которого затем образуется белок АТІР, являющийся поздним белком. Однако важность этих АТІ в жизненном цикле до сих пор недостаточно хорошо известна, и для ее лучшего понимания продолжаются исследования. Известно, что репликация может продолжаться и без гена *srxv158*, и что в цикле репликации нет разницы между полностью кодированным вирионом и вирионом, у которого удален ген *swrх158*. Однако в ходе исследований, проведенных на мышах, повреждения, вызванные CPXV-BR $\Delta$ ati, заживали быстрее из-за меньшего количества потерянных тканей, чем повреждения, вызванные CPXV-BR, которые заживали дольше и потеряли больше тканей. Это говорит о том, что данный ген помогает поддержать идею о том, что АТІ частично участвуют в том, как хозяин реагирует на вирусную инфекцию [17].

Еще один способ, с помощью которого вирус может контролировать и заражать хозяина – это регулирование клеточных сигнальных путей. Известно, что во время инфекции CPXV использует MEK/ERK/1/2/Egr-1, JNK1/2 и PI3K/Akt пути. Некоторые из этих путей не являются уникальными только для CPXV, но то, как они функционируют в ответ на действия хозяина, является уникальным для этого вируса [18].

Одним из примечательных белков CPXV является белок p28. Он состоит из 242 аминокислот и содержит два домена: N-концевой Kila-N и C-концевой RING-домен. Один из этих доменов, N-концевой Kila-N-домен, позволяет ДНК связываться с ним. Домен Kila-N способствует тому, что белок p28 транслируется в начале цикла репликации в цитоплазме и находится в ней до конца жизненного цикла вируса. В настоящее время все еще проводятся

исследования, чтобы определить, может ли белок р28 быть репликативным фактором макрофагов, который необходим для репликации ДНК [19].

На сегодняшний день вирус оспы коров остается в числе малоизученных. Анализ литературы по данной инфекции показывает малочисленность или отсутствие каких-либо сведений, касающихся аспектов морфологии вируса, его морфогенеза, физико-химических свойств, очистки и концентрирования возбудителя, а также структурным белкам и структуре генома.

#### *Чувствительность других видов животных к оспе коров*

СРХV ассоциирован с болезнями домашних животных. Описаны случаи зажарения кошек в Германии [20, 21,22]. В ветеринарные клиники в разные годы поступили кошки с поражениями кожи, поражающими задние конечности и в основном состоящими из отеков, гиперемии и бляшкоподобных изменений. Кошки страдали хромотой, травмами, почечной недостаточностью или осложненной ампутацией хвоста. Несмотря на то, что поражения казались необычными для поксвирусной инфекции, микроскопическое исследование образцов биопсии или образцов, взятых во время вскрытия, выявило баллонную дегенерацию кератиноцитов с эозинофильными, цитоплазматическими включениями, указывающими на ортопоксвирусную инфекцию. Инфекцию вирусом коровьей оспы верифицировали с помощью иммуногистохимии и выделения вируса [20, 21,22].

У собак инфекции СРХV встречаются редко. Есть всего несколько сообщений о передаче вируса собакам. Описаны поражения возникшего на месте предполагаемого укуса крысы на морде, а также случай с очаговым узелком на морде. Поражения были полностью иссечены, и выздоровление прошло без осложнений. Предварительный диагноз инфекции СРХV устанавливали по характерным включениям тел при гистопатологическом исследовании. Диагноз был подтвержден методами электронной микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Секвенирование продукта ПЦР привело к последовательности гена ортопоксвируса длиной 231 т.п.н., которая была идентична штамму СРХV [23,24].

Случай заражения СРХV у лошадей описан исследователями из Германии. На коже жеребенка, абортированного в третьем триместре, были обнаружены многочисленные кожные папулы. При гистологическом исследовании в очаге поражения выявлены тела включения типа А, характерные для СРХV-инфекций. Это подозрение было подтверждено методом ПЦР в реальном времени, где были проанализированы различные органы [25].

СРХV также ассоциирована с болезнями у крупного рогатого скота [26] и в широком спектре не домашних видов животных [27]. Клинические проявления заболевания варьируются у разных видов и особей; У некоторых животных развивается кожная форма с поражениями, ограниченными кожей с различной степенью тяжести, в то время как другие поддаются тяжелой системной форме с молниеносной виремией, связанной с высокой заболеваемостью и летальным исходом [28, 29]. Несмотря на то, что многие случаи заражения СРХV у животных зоопарка заканчиваются летальным исходом, выздоровление возможно [26, 28, 30, 31, 32].

Описаны эпидемиологические данные и диагностические особенности 27 недавних случаев коровьей оспы, встречающихся в природе у зоопарков и диких животных по всей Великобритании, включая первые сообщения об оспе коров у двух снежных барсов (*Panthera uncia*), бенгальского тигра (*Panthera tigris tigris*), трех чилийских пуду (*Pudu puda*),

малайского тапира (*Tapirus indicus*) и евразийской выдры (*Lutra lutra*), а также первые сообщения об ортопоксвирусной инфекции у гиббона (*Hylobates lar*), южного тамандуа (*Tamandua tetradactyla*) и трубкозуба (*Orycteropus afer*) [33].

Из-за спорадического характера клинической инфекции СРХV опубликованные описания в основном представляют собой сообщения о случаях заболевания или кластеры вспышек. Данные исследования дают важную дополнительную информацию о редких случайных инфекциях СРХV.

#### *Опасность для человека: клинические случаи*

Вирус коровьей оспы считается вновь возникающим зоонозным патогеном и угрозой общественному здравоохранению в связи с ростом числа случаев заболевания людей и животных в Европе за последнее десятилетие, в том числе в Великобритании. с болезнями у людей [20, 34, 35].

Первый случай передачи инфекции от домашней кошки человеку был описан в 1985 году [36]. Несмотря на то, что инфекции коровьей оспы встречаются редко, они все еще наблюдаются и могут быть трудно диагностированы [37, 38]. Инкубационный период вируса составляет примерно 8–12 дней. Типичное течение инфекции коровьей оспы характеризуется болезненным пятнистым поражением, которое позже превращается в твердый черный струп с отеком и эритемой вокруг. Могут присутствовать местная лимфаденопатия и системные симптомы, такие как лихорадка и рвота. Коровья оспа – самопроизвольное заболевание, при котором поражения кожи заживают в течение нескольких недель или месяцев с образованием постоянных рубцов [7, 39]. Несмотря на свое название, большинство случаев коровьей оспы могут передаваться человеку от домашних кошек и от крыс. Коровы, кошки, животные в зоопарках и люди являются случайными хозяевами СРХV [7, 39]. Снижение уровня антител в организме человека в результате вакцинации против натуральной оспы и усиление мониторинга и диагностики заболеваний в зоопарках и диких животных привели к заметному росту распознавания ортопоксвирусных инфекций как у людей, так и у животных [40, 41, 42, 43].

За последние два десятилетия в ряде европейских стран произошли спорадические случаи заражения людей вирусом коровьей оспы. В большинстве случаев источником были домашние кошки [44, 45, 46, 47, 48], возможно контактировавшие с грызунами. Передача вируса коровьей оспы от крысы к человеку была описана в Нидерландах, источником была дикая крыса [49]. Аналогичные случаи заболевания людей, связанные с контактом с домашними крысами, были зарегистрированы во Франции. Описан случай заражения вирусом коровьей оспы, приведший к тяжелому острому воспалению и хондриту наружного уха, осложненному локальным некрозом и целлюлитом лица. Вторичные поражения наблюдались на пальце и животе. Исход был благоприятным после хирургического удаления некротической ткани [50]. В начале 2009 года были изучены еще четыре случая кожного заражения человека вирусом коровьей оспы на севере Франции в результате прямого контакта с инфицированными домашними крысами. Было обнаружено, что домашние крысы, происходящие из того же зоомагазина, заражены уникальным штаммом вируса. Затем инфекция передалась людям, которые покупали домашних крыс или контактировали с ними [51].

Описан случай в 2021 году коровьей оспы в редкой локализации верхнего века иммунокомпетентного мужчины, при котором вирус привел к некрозу верхнего века,

кератиту и лейкомадозному помутнению, а также неоваскуляризации роговицы. Пациентом было перенесено несколько операций, в том числе реконструктивная операция век, коррекция медиального кантуса, невротизация роговицы с трансплантацией надглазничного нерва [52].



Рисунок – 2 – **а** - Высыпания коровьей оспы на предплечье больного на 7-й день от начала заболевания [59]. **б** – Клинический случай пациента с коровьей оспой в редкой локализации верхнего века, через два года после диагноза коровьей оспы [52].

Коровья оспа человека является относительно редкой зоонозной кожной инфекцией, распространенной в основном в европейских странах.

Следует рассматривать такой диагноз при наличии у пациента плохо заживающего поражения кожи, сопровождающегося болезненным черным струпом с окружающей эритемой и локальной лимфаденопатией. Глазные формы коровьей оспы могут приводить к тяжелым осложнениям, таким как кератит и расплавление роговицы при стойкой эрозии роговицы. ПЦР является основным методом диагностики инфекции CPXV. Пациентам, контактирующим с больными животными, следует рекомендовать надевать защитные перчатки и напоминать о надлежащей гигиене рук.

Сегодня вирус встречается в Европе. Случаи заболевания людей очень редки и чаще всего заражаются от домашних кошек. Инфекции у людей обычно остаются локализованными и самоизлечивающимися, но могут привести к летальному исходу у пациентов с ослабленным иммунитетом. Резервуарными хозяевами вируса являются лесные грызуны, в частности полевки [34]. Домашние кошки заражаются вирусом от этих грызунов. Симптомы у кошек включают поражения на морде, шее, передних конечностях и лапах и, реже, инфекции верхних дыхательных путей. Симптомы заражения вирусом коровьей оспы у людей локализуются, гнойничковые поражения, как правило, обнаруживаются на руках и ограничиваются местом внедрения. Инкубационный период составляет девять-десять дней. Вирус наиболее распространен в конце лета и осенью.

#### *Связь с натуральной оспой*

Вся информация о противооспенной вакцине тесно связана с натуральной оспой человека и вакцинами, используемыми для борьбы с ней.

Вирус оспы коров – это первый в мире вакцинный вирус. Слово «вакцинация» произошло от латинского слова «vassa» – корова, потому что коровьей оспой вакцинировали. В настоящее время слово «вакцинация» обозначает любую защитную процедуру для предотвращения заболевания вирусами. Вакцинация является одним из наиболее эффективных способов защиты от различных инфекций и вирусных заболеваний.

Этот процесс заключается во введении в организм человека или животного специальной вакцины, содержащей вирусные белки или ослабленные формы вируса. Вакцинация является одной из важнейших мер по контролю инфекций и позволяет предотвратить распространение возбудителя заболевания в больших группах людей или животных. Благодаря вакцинации многие из этих болезней стали контролируруемыми или полностью исчезли, спасая миллионы жизней каждый год.

Считается, что вирус оспы коров использовался примерно до середины XIX века в качестве вакцинного вируса, а с середины XIX века он каким-то образом заменился на вирус осповакцины. Как это произошло точно, где и когда – неизвестно. Происхождение вируса осповакцины до сих пор остаётся загадкой, но именно этот вирус сыграл ключевую роль в искоренении оспы на земном шаре. В XVIII веке английский учёный Эдвард Дженнер, врач, обратил внимание на народное наблюдение о том, что доярки, переболевшие коровьей оспой, не заболевают потом натуральной оспой. В 1796 году он привил восьмилетнему мальчику материал пустул доярки, заразившейся коровьей оспой, а через 2 месяца привил ему натуральную оспу. Мальчик не заболел. Эта процедура была названа вакцинацией [53, 54, 55, 56]. Почти столетие вирус осповакцины передавался от одного человека к другому, из одной руки в другую путём перевивки на коже, и проблемой оставалась наработка большого количества вакцины, для того чтобы ограничить крупные вспышки оспы. Эта проблема была разрешена путём выращивания вакцинного вируса на коже телят. Так как этот вирус является антропонозным, возникла идея об искоренении оспы: если выявить все вспышки, вакцинировать людей в виде кольцевой вакцинации вокруг вспышек, тогда полностью будет предотвращена передача оспы от одного человека к другому, и она прекратит своё существование на земле. Развёртывание программы глобальной ликвидации оспы началось в 1967 году, через 10 лет после того, как был создан ВОЗ – специальный фонд, который обеспечил подготовку большого количества вакцинного материала, а также всемирную систему эпиднадзора для блокирования природных вспышек. Глобальная программа ликвидации оспы была завершена 26 октября 1977 года, когда был выявлен последний случай заражения оспой в естественных условиях в Сомали, то есть через 10 лет после начала ликвидации. Специальные поисковые программы продолжались во всём мире ещё два года для того, чтобы удостовериться в том, что передача инфекции прекращена. Всемирная ассамблея здравоохранения провозгласила резолюцию о достижении глобальной ликвидации оспы на Земле 8 мая 1980 года, и с этого времени ВОЗ порекомендовала прекратить тотальную вакцинацию против оспы, потому что прививки вызывали побочный эффект в ряде случаев: примерно в одном случае на миллион дети погибали [56].

В настоящее время вирус натуральной оспы сохранился только в двух научных центрах мира: это CDC в Атланте (США) и ГНЦВБ «Вектор» (Россия, Новосибирская область). Здесь ведутся работы по изучению геномов штаммов натуральной оспы, по созданию вакцинных препаратов, по тестированию новых противовирусных препаратов и т.д., так как постоянно возникает вопрос о возможности «оживления» вируса оспы из захоронений больных людей. Особенно это важно в случае захоронений, находящихся в зоне вечной мерзлоты, потому что в замороженном виде вирус может сохраняться многие годы. В одном из таких захоронений в 2004 году в Якутии из тела женщины были выявлены фрагменты ДНК вируса, похожего на вирус натуральной оспы, однако цельные вирионы обнаружены не были.

Кроме этой опасности существует опасность биотеррористических атак с использованием вируса оспы, находящегося в неподконтрольных ВОЗ хранилищах и лабораториях в мире. И ещё одна опасность также существует, связанная с присутствием на Земле вирусов, близкородственных к вирусу натуральной оспы, в частности, вируса оспы обезьян, в конце прошлого столетия вызвавшего обширную вспышку в Конго с летальностью, достигающей 16 % [57].

Вирус оспы обезьян, известный также как вариола мартышек, пока не представляет значительной угрозы для людей, ибо его передача от человека к человеку слабо вероятна. Тем не менее, важно отметить, что в отличие от своего собрата – вируса гуманной оспы – вариола мартышек способен найти свой пристанище в африканских грызунах, что может создать потенциальный резервуар источников инфекции.

В настоящее время существуют безопасные и эффективные вакцины, способные предотвратить распространение оспы в случае ее возможного возвращения. Более того, разработаны и применяются противовирусные препараты, способные оказать эффективное воздействие на вирус оспы обезьян.

Также стоит отметить, что во многих странах существуют резервные запасы вакцин, готовые быть мобилизованными для немедленной противостояния эпидемии оспы, в случае ее появления. Эти запасы вакцин играют важную роль в предупреждении массового распространения вируса и обеспечивают необходимую вакцинацию людей, лишенных иммунитета по причине прекращения практики обязательной вакцинации в прошлом.

В конечном итоге, благодаря развитию новых безопасных вакцин и противовирусных препаратов, а также организации резервных запасов вакцин, мир готов к возможному возвращению оспы и находится на подходе к обеспечению контроля над этой инфекционной болезнью. Однако необходимо продолжать оставаться бдительными и поддерживать уровень иммунизации на должной высоте, чтобы предотвратить эпидемии, которые могут возникнуть из-за потенциальных источников инфекции в природе.

## Литература

1. Franke, A., Pfaff, F., Jenckel, M., Hoffmann, B., Höper, D., Antwerpen, M., Meyer, H., Beer, M., & Hoffmann, D. (2017). Classification of Cowpox Viruses into Several Distinct Clades and Identification of a Novel Lineage. *Viruses*, 9(6), 142. <https://doi.org/10.3390/v9060142>
2. Mauldin MR, Antwerpen M, Emerson GL, Li Y, Zoeller G, Carroll DS, Meyer H. Cowpox virus: What's in a Name? *Viruses*. 2017; 9(5):101. <https://doi.org/10.3390/v9050101>
3. Chantrey, J., Meyer, H., Vaxby, D., Begon, M., Bown, K. J., Hazel, S. M., Jones, T., Montgomery, W. I., & Bennett, M. (1999). Cowpox: reservoir hosts and geographic range. *Epidemiology and infection*, 122(3), 455–460. <https://doi.org/10.1017/s0950268899002423>
4. Marennikova, S.S., Shelukhina, E.M., & Efremova, E.V. (1984). New outlook on the biology of cowpox virus. *Acta virologica*, 28 5, 437-44 .
5. Fischer, S., Franke, A., Imholt, C., Gethmann, J., Spierling, N. G., Jacob, J., Beer, M., Hoffmann, D., & Ulrich, R. G. (2020). Patchy Occurrence of Cowpox Virus in Voles from Germany. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 20(6), 471–475. <https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2530>

6. Weber, S., Jeske, K., Ulrich, R. G., Imholt, C., Jacob, J., Beer, M., & Hoffmann, D. (2020). In Vivo Characterization of a Bank Vole-Derived Cowpox Virus Isolate in Natural Hosts and the Rat Model. *Viruses*, 12(2), 237. <https://doi.org/10.3390/v12020237>
7. Kotton C. N. Zoonoses from cats //UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on January 7, 2017). Copyright. – 2017.
8. Pastoret, P. P., Bennett, M., Brochier, B., & Akakpo, A. J. (2000). Animals, public health and the example of cowpox. *OIE Revue Scientifique et Technique*, 12(1), 23–32. <https://doi.org/10.20506/rst.19.1.1213>
9. Hoffmann, D., Franke, A., Jenckel, M., Tamošiūnaitė, A., Schluckebier, J., Granzow, H., Hoffmann, B., Fischer, S., Ulrich, R. G., Höper, D., Goller, K., Osterrieder, N., & Beer, M. (2015). Out of the Reservoir: Phenotypic and Genotypic Characterization of a Novel Cowpox Virus Isolated from a Common Vole. *Journal of virology*, 89(21), 10959–10969. <https://doi.org/10.1128/JVI.01195-15>
10. Pickup, D. J., Ink, B. S., Hu, W., Ray, C. A., & Joklik, W. K. (1986). Hemorrhage in lesions caused by cowpox virus is induced by a viral protein that is related to plasma protein inhibitors of serine proteases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(20), 7698–7702. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.20.7698>
11. Carroll, D. S., Emerson, G. L., Li, Y., Sammons, S., Olson, V., Frace, M., Nakazawa, Y., Czerny, C. P., Tryland, M., Kolodziejek, J., Nowotny, N., Olsen-Rasmussen, M., Khristova, M., Govil, D., Kareem, K., Damon, I. K., & Meyer, H. (2011). Chasing Jenner's vaccine: revisiting cowpox virus classification. *PloS one*, 6(8), e23086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023086>
12. Xu, Z., Zikos, D., Osterrieder, N., & Tischer, B. K. (2014). Generation of a complete single-gene knockout bacterial artificial chromosome library of cowpox virus and identification of its essential genes. *Journal of virology*, 88(1), 490–502. <https://doi.org/10.1128/JVI.02385-13>
13. Payne L. G. (1986). The existence of an envelope on extracellular cowpox virus and its antigenic relationship to the vaccinia envelope. *Archives of virology*, 90(1-2), 125–133. <https://doi.org/10.1007/BF01314150>
14. Alzhanova, D., & Früh, K. (2010). Modulation of the host immune response by cowpox virus. *Microbes and infection*, 12(12-13), 900–909. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.07.007>
15. Soares, J. A., Leite, F. G., Andrade, L. G., Torres, A. A., De Sousa, L. P., Barcelos, L. S., Teixeira, M. M., Ferreira, P. C., Kroon, E. G., Souto-Padrón, T., & Bonjardim, C. A. (2009). Activation of the PI3K/Akt pathway early during vaccinia and cowpox virus infections is required for both host survival and viral replication. *Journal of virology*, 83(13), 6883–6899. <https://doi.org/10.1128/JVI.00245-09>
16. Panus, J.F., Smith, C., Ray, C.A., Smith, T.D., Patel, D.D., & Pickup, D.J. (2002). Cowpox virus encodes a fifth member of the tumor necrosis factor receptor family: A soluble, secreted CD30 homologue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 8348 - 8353.
17. Leite, J.A., Fonseca, F.G., Souza Trindade, G., Abrahão, J.S., Arantes, R.M., Almeida-Leite, C.M., dos Santos, J.R., Guedes, M.I., Ribeiro, B.M., Bonjardim, C.A., Ferreira, P.C., & Kroon, E.G. (2011). A-type inclusion bodies: a factor influencing cowpox virus lesion pathogenesis. *Archives of Virology*, 156, 617-628.
18. Salgado, A. P., Soares-Martins, J. A., Andrade, L. G., Albarnaz, J. D., Ferreira, P. C., Kroon, E. G., & Bonjardim, C. A. (2013). Study of vaccinia and cowpox viruses' replication in

- Rac1-N17 dominant-negative cells. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 108(5), 554–562. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762013000500004>
19. Bourquain, D., Schrick, L., Tischer, B. K., Osterrieder, K., Schaade, L., & Nitsche, A. (2021). Replication of cowpox virus in macrophages is dependent on the host range factor p28/N1R. *Virology journal*, 18(1), 173. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01640-x>
20. Herder, V., Wohlsein, P., Grunwald, D., Janssen, H., Meyer, H., Kaysser, P., Baumgärtner, W., & Beineke, A. (2011). Poxvirus infection in a cat with presumptive human transmission. *Veterinary dermatology*, 22(2), 220–224. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00947.x>
21. Schaudien, D., Meyer, H., Grunwald, D., Janssen, H.P., & Wohlsein, P. (2007). Concurrent infection of a cat with cowpox virus and feline parvovirus. *Journal of comparative pathology*, 137 2-3, 151-4 .
22. Jungwirth, N., Puff, C., Köster, K., Mischke, R., Meyer, H., Stark, A., Thoma, B., Zöller, G., Seehusen, F., Hewicker-Trautwein, M., Beineke, A., Baumgärtner, W., & Wohlsein, P. (2018). Atypical Cowpox Virus Infection in a Series of Cats. *Journal of comparative pathology*, 158, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.12.003>
23. Smith, K. C., Bennett, M., & Garrett, D. C. (1999). Skin lesions caused by orthopoxvirus infection in a dog. *The Journal of small animal practice*, 40(10), 495–497. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03003.x>
24. von Bomhard, W., Mauldin, E. A., Breuer, W., Pflughar, S., & Nitsche, A. (2011). Localized cowpox infection in a 5-month-old Rottweiler. *Veterinary dermatology*, 22(1), 111–114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00923.x>
25. Franke, A., Kershaw, O., Jenckel, M., König, L., Beer, M., Hoffmann, B., & Hoffmann, D. (2016). Fatal Cowpox Virus Infection in an Aborted Foal. *Vector borne and zoonotic diseases*, 16 6, 431-3 .
26. Baxby D. (1977). Is cowpox misnamed? A review of 10 human cases. *British medical journal*, 1(6073), 1379–1381. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6073.1379>
27. Kurth A., Nitsche A. (2011). Cowpox in zoo animals. *Fowler’s Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy*. T. (7), 32-37.
28. Marennikova, S. S., Maltseva, N. N., Korneeva, V. I., & Garanina, N. (1977). Outbreak of pox disease among carnivora (felidae) and edentata. *The Journal of infectious diseases*, 135(3), 358–366. <https://doi.org/10.1093/infdis/135.3.358>
29. Bennett, M., Gaskell, R. M., Gaskell, C. J., Baxby, D., & Kelly, D. F. (1989). Studies on poxvirus infection in cats. *Archives of virology*, 104(1-2), 19–33. <https://doi.org/10.1007/BF01313805>
30. Baxby, D., Ashton, D. G., Jones, D. M., & Thomsett, L. R. (1982). An outbreak of cowpox in captive cheetahs: virological and epidemiological studies. *The Journal of hygiene*, 89(3), 365–372. <https://doi.org/10.1017/s0022172400070935>
31. Stagegaard, J., Kurth, A., Stern, D., Dabrowski, P. W., Pocknell, A., Nitsche, A., & Schrick, L. (2017). Seasonal recurrence of cowpox virus outbreaks in captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *PloS one*, 12(11), e0187089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187089>
32. Ashpole, I. P., Chantrey, J., Lopez, J., Drake, G., & Steinmetz, H. W. (2020). SUCCESSFUL TREATMENT OF CLINICAL ORTHOPOXVIRUS INFECTION IN A GIANT ANTEATER (MYRMECOPHAGA TRIDACTYLA). *Journal of zoo and wildlife medicine* :

official publication of the American Association of Zoo Veterinarians, 51(1), 217–221. <https://doi.org/10.1638/2019-0040>

33. Costa, T., Stidworthy, M. F., Ehmann, R., Denk, D., Ashpole, I., Drake, G., Maciuca, I., Zoeller, G., Meyer, H., & Chantrey, J. (2023). Cowpox in zoo and wild animals in the United Kingdom. *Journal of comparative pathology*, 204, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcpha.2023.05.002>

34. Kurth, A., Wibbelt, G., Gerber, H. P., Petschaelis, A., Pauli, G., & Nitsche, A. (2008). Rat-to-elephant-to-human transmission of cowpox virus. *Emerging infectious diseases*, 14(4), 670–671. <https://doi.org/10.3201/eid1404.070817>

35. Kurth, A., Straube, M., Kuczka, A., Dunsche, A. J., Meyer, H., & Nitsche, A. (2009). Cowpox virus outbreak in banded mongooses (*Mungos mungo*) and jaguarundis (*Herpailurus yagouaroundi*) with a time-delayed infection to humans. *PloS one*, 4(9), e6883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006883>

36. Willemse, A., & Egberink, H. F. (1985). Transmission of cowpox virus infection from domestic cat to man. *Lancet* (London, England), 1(8444), 1515. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92299-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92299-8)

37. Żaba, R., Jałowska, M., Kowalczyk, M. J., Bowszyc-Dmochowska, M., Adamski, Z., & Szkaradkiewicz, A. (2017). Cowpox virus infection in a child after contact with a domestic cat: a case report. *The new microbiologica*, 40(2), 148–150.

38. Talarek, E., & Marczyńska, M. (2018). Cowpox Virus Infection. *The New England journal of medicine*, 378(2), 181. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1702548>

39. Ninove, L., Domart, Y., Vervel, C., Voinot, C., Salez, N., Raoult, D., Meyer, H., Capek, I., Zandotti, C., & Charrel, R. N. (2009). Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerging infectious diseases*, 15(5), 781–784. <https://doi.org/10.3201/eid1505.090235>

40. Damon I. K. Poxviruses (2011) //Manual of Clinical Microbiology. 1647-1658.

41. Vorou, R. M., Papavassiliou, V. G., & Pierroutsakos, I. N. (2008). Cowpox virus infection: an emerging health threat. *Current opinion in infectious diseases*, 21(2), 153–156. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f44c74>

42. Fassbender, P., Zange, S., Ibrahim, S., Zoeller, G., Herbstreit, F., & Meyer, H. (2016). Generalized Cowpox Virus Infection in a Patient with HIV, Germany, 2012. *Emerging infectious diseases*, 22(3), 553–555. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151158>

43. England P. H. List of zoonotic diseases. – 2019.

44. Baxby, D., Bennett, M., & Getty, B. (1994). Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. *The British journal of dermatology*, 131(5), 598–607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb04969.x>

45. Begon, M., Hazel, S.M., Baxby, D., Bown, K.J., Cavanagh, R.D., Chantrey, J., Jones, T.R., & Bennett, M. (1999). Transmission dynamics of a zoonotic pathogen within and between wildlife host species. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 266, 1939 - 1945.

46. Vorou, R. M., Papavassiliou, V. G., & Pierroutsakos, I. N. (2008). Cowpox virus infection: an emerging health threat. *Current opinion in infectious diseases*, 21(2), 153–156. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f44c74>

47. Strenger V, Müller M, Richter S, Revilla-Fernandez S, Nitsche A, Klee SR, et al. A 17-year-old girl with a black eschar. Cowpox virus infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48:91–2, 133–4.

48. Pahlitzsch, R., Hammarin, A. L., & Widell, A. (2006). A case of facial cellulitis and necrotizing lymphadenitis due to cowpox virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(6), 737–742. <https://doi.org/10.1086/506937>
49. Wolfs, T. F., Wagenaar, J. A., Niesters, H. G., & Osterhaus, A. D. (2002). Rat-to-human transmission of Cowpox infection. *Emerging infectious diseases*, 8(12), 1495–1496. <https://doi.org/10.3201/eid0812.020089>
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Cowpox in Germany and France related to rodent pets. 2009. Feb 11 [cited 2009 Mar 18]. Available from [http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health\\_topics/RA\\_Cowpox\\_updated.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/RA_Cowpox_updated.pdf)
51. Ninove, L., Domart, Y., Vervel, C., Voinot, C., Salez, N., Raoult, D., Meyer, H., Capek, I., Zandotti, C., & Charrel, R. N. (2009). Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerging infectious diseases*, 15(5), 781–784. <https://doi.org/10.3201/eid1505.090235>
52. Krankowska, D. C., Woźniak, P. A., Cybula, A., Izdebska, J., Suchacz, M., Samelska, K., Wiercińska-Drapało, A., & Szaflik, J. P. (2021). Cowpox: How dangerous could it be for humans? Case report. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 104, 239–241. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.061>
53. Vanessa Ngan, "Viral and Skin Infections", 2009
54. Thomas Cooper Library, University of South Carolina: "Edward Jenner and the Discovery of Vaccination", exhibition, 1996
55. Cowpox and paravaccinia. (1967). *British medical journal*, 4(5575), 308–309.
56. Abbas A.K. (2003). *Cellular and Molecular Immunology* (Fifth ed.). Philadelphia: Saunders. ISBN 978-0-7216-0008-6.
57. Introduction to Virology / <https://www.coursera.org/learn/nsu-virology>
58. Electron micrograph of three Cowpox virus particles [https://en.wikipedia.org/wiki/Cowpox#/media/File:Cowpox\\_virus.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Cowpox#/media/File:Cowpox_virus.jpg)
59. Pelkonen, P. M., Tarvainen, K., Hynninen, A., Kallio, E. R., Henttonen, K., Palva, A., Vaheri, A., & Vapalahti, O. (2003). Cowpox with severe generalized eruption, Finland. *Emerging infectious diseases*, 9(11), 1458–1461. <https://doi.org/10.3201/eid0911.020814>

## СИЫР ШЕШЕГІ: ҚЫСҚАША ШОЛУ

М.С.Туысқанова\* , М.Мәмбеталиев , Қ.Д. Жүгінісов 

ҚР ДСМ «Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми зерттеу институты»,

Гвардейский қтк, Қазақстан

\*m.serzhankyzy@biosafety.kz

**Аннотация.** Сиыр шешегі – тез дамуымен және бірқатар өзіне тән белгілермен сипатталатын ауру. Ауру дене температурасының айтарлықтай жоғарылауымен сипатталады, жалпы әлсіздік пен тәбет жоғалтуды туындатады. Бұл өз кезегінде сүт өнімділігіне әсер етеді. Сиырдың желінінде папула пайда болады, олар уақыт өте келе

абсцесс пен жараларға айналады. Қолайсыздық пен ауырсынудың нәтижесінде сиыр артқы аяқтарын алшақтап ұстап тұрады. CPXV геномында кез келген ортопоксвирустың ең толық гендік жиынтығы бар. Бұл CPXV бірегей ерекшелігі оны вирустың әртүрлі штамдарына мутацияға ұшырауға өте ыңғайлы етеді. Бұл екі тізбекті ДНҚ вирусы. Вирустың вирионды қоршап тұрған қабықшасы бар. Бұл қысқа шолу мақаласында әртүрлі жануарлар түрлері мен адамдар үшін осы вирусқа сезімталдықтың клиникалық көріністері туралы пайдалы ақпарат беретін ғылыми дереккөздердегі зерттеулер талданады. Бұл вирустың өмірлік циклін зерттеу де маңызды аспект болып табылады, өйткені оның механизмдерін ашу тиімді бақылау және қадағылау стратегияларын жасауға мүмкіндік береді. Әртүрлі жануарлар түрлері мен адамдарда осы вирусқа сезімталдықпен байланысты клиникалық көріністердің нақты мысалдары келтірілген. Бұл оның ықтимал салдары мен қоғамдық денсаулыққа әсерін толық бағалауға мүмкіндік береді.

**Түйін сөздер:** сиыр шешегі; ДНҚ вирусы; ортопоксвирустар; CPXV геномы; шешек.

## COWPOX: A BRIEF OVERVIEW

M.S. Tuyskanova\*<sup>ORCID</sup>, M. Mambetaliev<sup>ORCID</sup>, K.D. Zhugunisov<sup>ORCID</sup>

«Research Institute for Biological Safety Problems» of the Ministry of Health of the RK,  
Gvardeysky, Kazakhstan  
\*m.serzhankyzy@biosafety.kz

**Annotation.** Cowpox is a disease characterized by rapid development and a number of characteristic symptoms. The disease is characterized by a significant increase in body temperature, causing general weakness and loss of appetite. This in turn affects milk production. Papules appear on the cow's udder, which over time turn into abscesses and cracks. Due to discomfort and pain, the cow develops a wide stance. The CPXV genome has the most complete gene set of any orthopoxvirus. This unique feature of CPXV makes it ideal for mutating into different strains of the virus. This is a double-stranded DNA virus. The virus has an envelope that surrounds the virion. Literature studies that provide useful information on the clinical manifestations of sensitivity to this virus for various animal species and humans are analyzed. Studying the life cycle of this virus is also an important aspect, since uncovering its mechanisms allows for the development of effective control and control strategies. Specific examples of clinical manifestations associated with sensitivity to this virus in different animal species and humans are given. This allows for a more complete assessment of its potential consequences and impact on public health.

**Keywords:** cowpox; DNA virus; orthopoxviruses; CPXV genome; smallpox.

## ИНФЕКЦИОННЫЙ РИНОТРАХЕИТ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА: КРАТКИЙ ОБЗОР

Е.А. Булатов\* , А.К. Курмашева А.К. 

«Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК,  
пгт Гвардейский, Казахстан  
\*ye.bulatov@biosafety.kz

**Аннотация.** Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота (ИРТ КРС) представляет собой заболевание вирусной этиологии, возбудителем которого является представитель семейства герпесвирусов – вирус бычьего герпесвируса типа 1 (BHV-1). Инфекция распространена повсеместно, и только некоторые страны смогли получить статус свободных от ИРТ территорий. Основными негативными последствиями, влияющие на экономику страны, являются снижение репродуктивных и продуктивных свойств скота, а также гибель животного. Клиническими симптомами заболевания являются лихорадка, кашель, аборт, конъюнктивит. Источниками инфекции являются больные КРС, в чьих выделениях из слизистых, абортивных материалах, экссудатах можно обнаружить ДНК BHV-1. Вирион, при проникновении в ткани-мишени, быстро реплицируется, вызывая лизис инфицированных клеток. Геном вируса кодирует около 70 белков, некоторые из которых способны препятствовать обнаружению инфицированных клеток Т-клетками, а перетекание инфекции в латентную форму и вовсе осложняет ситуации по ИРТ КРС. В связи с тем, что вирусу свойственна реактивация при нахождении животного в стрессовых условиях, то непрерывная циркуляция возбудителя среди стада неизбежна. Для диагностики BHV-1 применяются различные коммерческие диагностические тесты, основанные на методах серологии и генной инженерии. С целью профилактики ИРТ КРС животных иммунизируют вакцинами, нашедшие применение в фармацевтическом рынке. Одновременно проводятся исследования по созданию новых биопрепаратов, способные защитить поголовье КРС от ИРТ.

**Ключевые слова:** вирус; инфекционный ринотрахеит КРС; патогенез; клиника; диагностика; профилактика.

### Введение

В настоящее время респираторные заболевания занимают важное место в патологии крупного рогатого скота, являясь основной причиной их гибели [1]. В большинстве случаев респираторные болезни, в частности у телят, вызываются инфекционными возбудителями, в том числе вирусом инфекционного ринотрахеита, вирулентность которого усиливается на фоне различных стрессовых факторов [2]. Данная инфекция распространена во всем мире и представляет угрозу сельскому хозяйству [3, 4], так как экономический ущерб, наносимый им, складывается, в первую очередь, из снижения удоя в период болезни, абортов, а также слабого развития инфицированного молодняка либо их гибели [3, 5]. В связи с чем, данный обзор направлен на предоставлении информации о распространении инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота, культивировании, патогенезе, диагностике и

профилактике, что должно дать представление научным исследователям, биотехнологам по разработке ветеринарных препаратов и ветеринарным врачам в поиске нужных решений по предупреждению и снижению уровня распространенности ИРТ среди КРС.

#### *Распространение инфекций*

Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота – это остро протекающая контагиозная болезнь КРС вирусной этиологии, поражающая респираторный и генитальный тракты, нервную систему, слизистые оболочки [6]. Впервые возбудитель ИРТ КРС был зарегистрирован в 1950-х годах в Калифорнии, США [7, 8]. Следом за этим событием, в начале 60-х годов две вспышки ИРТ были зарегистрированы в Норвегии [9], а спустя одно десятилетие – в Нидерландах [10] и Швейцарии [11]. Осознав всю опасность инфекции, с 1980 годов начались работы по выбраковке серопозитивных к ИРТ животных с целью контроля и искоренения инфекции [12]. Благодаря данной политике некоторым странам, таким как Дания, Швеция и Австрия, удалось искоренить инфекцию [13], что прослеживается последними официальными заявлениями о выявлении ИРТ. Например, за 2000–2010 годы в Австрии выявлены единичные положительные реакции [12]; последнее уведомление о вспышке было сделано в 2015 году [14]. В свою очередь последняя вспышка ИРТ КРС, зарегистрированная в Дании, произошла в 2005 году [12]. Однако в целом в настоящее время болезнь широко распространена во всем мире [15, 16]. В Эфиопии, где в рамках исследования инфекционных причин репродуктивных нарушений у КРС, зафиксирован высокий уровень антител к возбудителю ИРТ как на уровне отдельного животного, так и на уровне стада [17]. В Эквадоре при проведении серомониторинга среди невакцинированных молочных стад также выявлена высокая серологическая распространенность к ИРТ [18]. В соседней Колумбии в разные годы исследователями была обнаружена высокая серопревалентность против ИРТ [19, 20]. В Китае абортывающие плоды и образцы от соответствующих абортирующих самок были протестированы методом ПЦР, в результате которого выявлено, что в исследованных материалах ДНК ИРТ обнаружена в 36,3% случаях [21]. Неблагополучие исследованных ферм по ИРТ КРС было обнаружено в одной из областей Кыргызстана [22]. В Узбекистане из 600 исследованных голов КРС у 42 животных выявили заболеваемость инфекционным ринотрахеитом, при этом летальный исход имел место в 7 случаях [23]. В России ИРТ был впервые диагностирован в 1968 г. [24]; в настоящее время инфицированность скота вирусом ИРТ в разных регионах этой страны достигает 65-100% [25]. В 2021 году в Республике Казахстан в Карагандинской области начали массово заболевать КРС. По результатам исследования был выявлен инфекционный ринотрахеит в комбинации с вирусной диареей КРС [26]. С начала 2022 года ИРТ зафиксирован в Западно-Казахстанской [27], Атырауской [28], Улытауской [29], Павлодарской [30, 31], Северо-Казахстанской [32], Актюбинской [33] областях. Следовательно, для нашей страны ИРТ КРС актуален и требует определенных знаний характеристики данного возбудителя.

#### *Характеристика вируса*

Возбудителем инфекции ИРТ выступает вирус бычьего герпеса типа 1 (BHV-1) – представитель рода *Varicellovirus* подсемейства *Alphaherpesvirinae*, семейства *Herpesviridae* [34]. Изоляты BHV-1 таксономически разделены на три различных генотипа и субгенотипа, основанные на их антигенных и геномных характеристиках: ВоHV-1.1 – респираторный штамм, ВоHV-1.2a и ВоHV-1.2b – генитальные штаммы [35, 36]. Размеры вириона

приблизительно 200–300 нм, состоит из конденсированной линейной двухцепочечной молекулы ДНК, окруженной икосаэдрическим капсидом содержащим 162 капсомера. Сам капсид включен в состав внутреннего тегумента (матрикса), за пределами которого располагается внешняя оболочка [37]. Общий размер геномов составляет 135,3 тысяч пар оснований [38], что подтверждается также сотрудниками Университета штата Пенсильвания, которые провели полное секвенирование генома 18 изолятов ВоНВ-1 и выявили что средний размер геномов составил 134 891 п.н. [39]. Имеются аналогичные работы по полному секвенированию других изолятов вируса, которые загружены в базу данных GenBank. Полный геном вируса герпеса крупного рогатого скота типа 1 представлен на рисунке 1 [40].

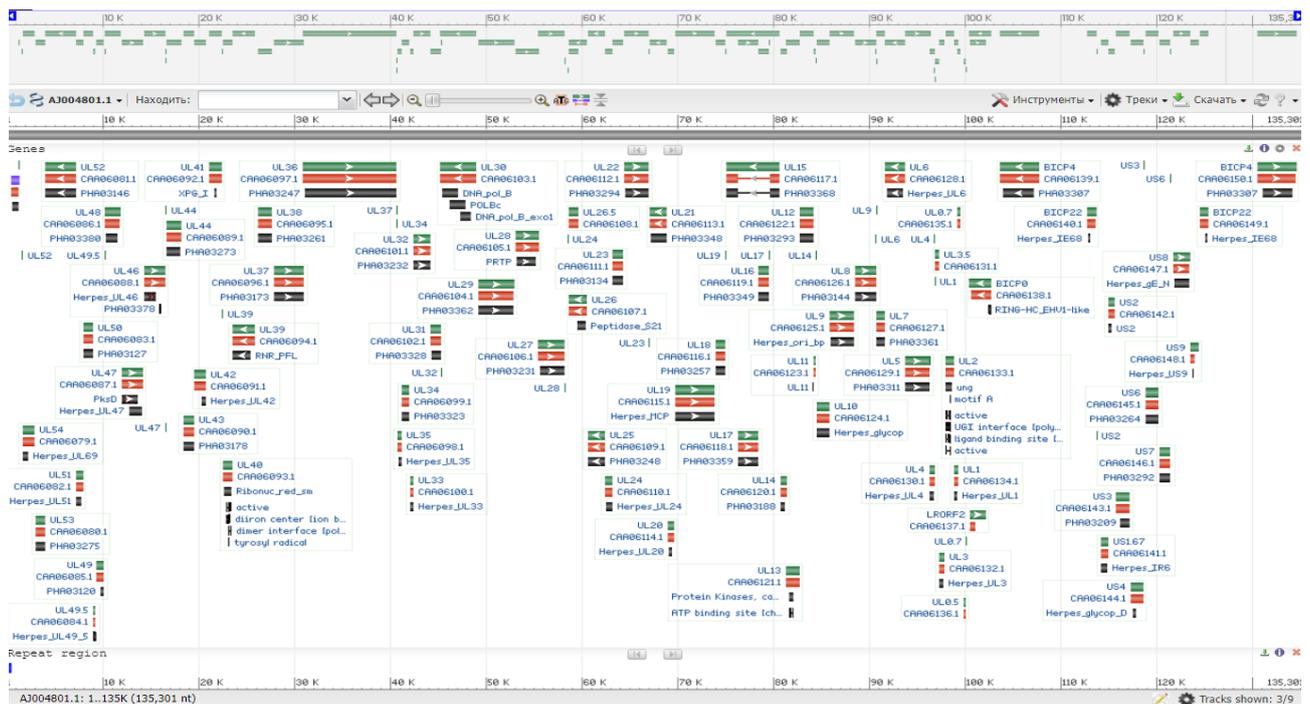


Рисунок 1 – Полный геном вируса герпеса крупного рогатого скота типа 1.1

(URL:[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/2653291?report=graph&tracks=\[key:sequence\\_track,name:Sequence,display\\_name:Sequence,id:STD649220238,annots:Sequence,ShowLabel:false,ColorGaps:false,shown:true,order:1\]\[key:gene\\_model\\_track,name:Genes,display\\_name:Genes,id:STD3194982005,annots:Unnamed,Options:ShowAll,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,ShowLabel:true,shown:true,order:4\]\[key:feature\\_track,name:Repeat%20region,display\\_name:Repeat%20region,id:STD3463812800,subkey:repeat\\_region,annots:Unnamed,shown:true,order:5\]&asm\\_context=GCA\\_000847945.1&v=1:135301&c=000000&select=null&slim=0](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/2653291?report=graph&tracks=[key:sequence_track,name:Sequence,display_name:Sequence,id:STD649220238,annots:Sequence,ShowLabel:false,ColorGaps:false,shown:true,order:1][key:gene_model_track,name:Genes,display_name:Genes,id:STD3194982005,annots:Unnamed,Options:ShowAll,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,ShowLabel:true,shown:true,order:4][key:feature_track,name:Repeat%20region,display_name:Repeat%20region,id:STD3463812800,subkey:repeat_region,annots:Unnamed,shown:true,order:5]&asm_context=GCA_000847945.1&v=1:135301&c=000000&select=null&slim=0))

Геном содержит гены, кодирующие около 70 белков, из которых идентифицированы 33 структурных и более 15 неструктурных белков. Среди структурных белков оболочки два гликопротеина (gB и gE) играют важную роль в иммунитете и патогенезе [41]. Помимо них в формировании клеточного и гуморального иммунитета принимают участие такие гликопротеины как C, D, G [42, 43]. ВHV-1 кодирует белки, способные подавлять иммунную систему: если одни предотвращает перемещения вирусных пептидов на поверхность клеток, что приводит к не распознаванию Т-клетками инфицированных клеток, то другие связывают хемокины, тем самым предотвращая возвращение лимфоцитов к местам заражения [43].

Для культивирования возбудителя ИРТ применяются различные культуры клеток. Экспериментальными путями было выявлено, что линия клеток MDBK способствовала получению максимального титра вируса. К тому же данная культура клеток не требовала длительной адаптации штаммов вируса [25, 44]. Цитопатический эффект, вызываемый ВHV-1, представлен на рисунке 2.

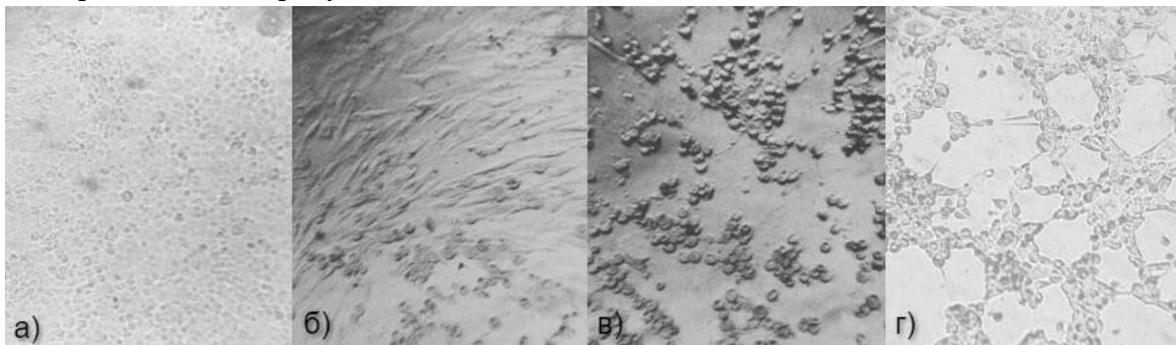


Рисунок 2 – Морфология клеток MDBK: (а) клетки до инфицирования вирусом ИРТ КРС; (б) клетки через 24 ч после заражения; (в) клетки через 36 ч после заражения; (г) клетки через 48 ч после заражения [25, 44]

Как видно из рисунка 2, в течение 24-36 ч инфицированные клетки округляются и отделяются, образуя скопления в виде грозди винограда. На 48 ч после заражения, появляются стерильные пятна.

#### *Клинические признаки и патогенез*

Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота – представляет собой острое вирусное заболевание КРС, поражающее в основном дыхательные и репродуктивные пути. Подобно многим альфагерпесвирусам, ВоHV-1 является нейротропным, имеет быструю репликацию внутри хозяина и вызывает лизис инфицированных клеток [45, 46]. Естественными воротами входа для вируса являются слизистые оболочки верхних дыхательных или половых путей. Считается, что вирус заражает нейроны через нервные окончания в слизистых оболочках и благодаря обонятельному и тройничному нервам, поднимается к центральной нервной системе (ЦНС).

После проникновения в эпителиальные клетки-мишени, ВоHV-1 последовательно экспрессирует вирусные гены для репликации [47]. За счет появления внутриядерных включений в клетках начинаются процессы некроза и апоптоза, что введет к их неминуемой гибели. Для того, чтобы снизить вероятность обнаружения инфицированных вирусом клеток, следовательно их элиминации цитотоксическими Т-лимфоцитами, ВоHV-1 подавляет презентацию антигена с помощью основной гистосовместимости класса I [38].

После первичного заражения организма полевым изолятом или вакцинации ослабленным штаммом вирус может стать латентным [38, 48], оставаясь в сенсорных нейронах тройничного ганглия (ТГ) и зародышевых центрах глоточной миндалины. Таким образом, зараженные животные остаются носителями инфекции на всю оставшуюся жизнь. А когда они подвергаются воздействию естественных стрессоров, происходит реактивация латентного вируса, что приводит к его передаче другим восприимчивым хозяевам [39, 49]. При этом вирион высвобождается из носовых, слезных, семенных и генитальных секретов [50]. Поэтому прямой путь передачи вируса является основным, и осуществляется посредством аэрозолей или при контакте с выделениями дыхательных, глазных или

репродуктивных путей инфицированных животных, что способствует ее распространению в стадах [51]. Инкубационный период инфекции составляет 2-4 сут, а клиническая картина инфекции проявляется лихорадкой, кашлем, гиперемией и гиперсекрецией слизистой оболочки носовой полости, в некоторых случаях конъюнктивитом [52, 53], у больных ИРТ телят отмечается симптомы исхудания, покраснения носогубного зеркала [54]. Как видно из рисунка 3, клинические признаки, такие как выделения из носа, слюнотечение и поражение глаз, достаточно заметны, для того чтобы определить нездоровое состояние животных.



Рисунок 3 – Симптомы ИРТ у КРС [55, 56]

Неосложненные случаи заболевания, вызванные BoHV-1, продолжаются 5–10 дней, риск смертности довольно низок [5, 12]. Однако в связи с тем, что вирус может вызывать иммуносупрессию и разрушение слизистых оболочек верхних дыхательных путей, это способствует вторичному инфицированию бактериальными патогенами [57], что удлиняет сроки выздоровления животных.

#### *Диагностика*

Наличие инфекции, как среди отдельных животных, так и внутри стада, можно диагностировать серологическими и молекулярно-генетическими методами, путем обнаружения антител с помощью серологических тестов или путем обнаружения геномной ДНК с помощью ПЦР, гибридизации нуклеиновых кислот и секвенирования [48]. В серологии для обнаружения в сыворотках крови антител к ИРТ применяются различные методы, но чаще всего это постановка реакции нейтрализации вируса по известной методике и/или ИФА согласно инструкции производителей. В таблице 1 представлены некоторые наборы ИФА- и ПЦР тест систем, предназначенные для диагностики ИРТ КРС в инфицированных культурах клеток и/или материале от животных.

Таблица 1 – Коммерческие тест-системы для диагностики ИРТ КРС

| Наименование тест-системы  | Производитель                         |
|--|---------------------------------------|
| Для постановки ПЦР   |                                       |
| Bovine Infectious Rhinotracheitis Virus, IBRV Real-time qPCR Kit | Ring Biotechnology Co Ltd, Китай [58] |
| Hi-PCR® Infectious Bovine  | HiMedia Laboratories LLC, США [59]    |

|   |   |
|---|---|
| Rhinotracheitis (IBR) Probe PCR Kit                       |   |
| IBR PCR Kit   | iNtRON Biotechnology, Южная Корея [60]      |
| Тест - система для диагностики ИРТ КРС методом ПЦР-РВ     | Ветбиохим, Россия [61]                      |
| Для постановки ИФА  |   |
| ID Screen® IBR Indirect                                   | ID.vet Innovative Diagnostics, Франция [62] |
| ID Screen® IBR gE Competition                             | ID.vet Innovative Diagnostics, Франция [63] |
| ID Screen® IBR gB Competition                             | ID.vet Innovative Diagnostics, Франция [64] |
| Chekit BHV-1 Tank Milk                                    | IDEXX Laboratories, Швейцария [65]          |
| Bovine Rhinotracheitis Virus (BHV-1) gE Antibody Test Kit | IDEXX Laboratories, Швейцария [66]          |
| Svanovir® IBR-Ab  | Boehringer Ingelheim Svanova, Швеция [67]   |
| Cattletype® BHV 1 gB Ab                                   | Indical Bioscience GmbH, Германия [68]      |
| ИРТ-СЕРОТЕСТ  | Ветбиохим, Россия [69]                      |

### Профилактика

В странах с высокой распространенностью серопозитивных животных вакцинопрофилактика входит в комплекс противоэпизоотических мер [45]. Адекватная иммунизация КРС против BHV-1 важна не только для предотвращения заражения КРС, но и для снижения заболеваний, связанных с данной вирусной инфекцией [46]. Для специфической профилактики инфекций применяются различные вакцины: аттенуированные или инактивированные, моно-, би- или поликомпонентные. На рынке существует большое количество вакцин, некоторые из них представлены ниже (табл.2).

Таблица 2 – Коммерческие вакцины против ИРТ КРС

| Наименование биопрепарата    | Производитель                           |
|------------------------------|---|
| Rispoval IBR                 | Zoetis, Ирландия [70]                   |
| VAC-sules IBR                | Laboratorios Microsules, Уругвай [71]   |
| VAC-sules reproductiva forte | Laboratorios Microsules, Уругвай [72]   |
| Biobos IBR                   | Bioveta, a.s., Чешская Республика [73]  |
| Bovilis IBR                  | Intervet Ireland Limited, Ирландия [74] |
| Тривак                       | Ставропольская биофабрика, Россия [75]  |
| Пневмовир                    | Белветунифарм, Республика Беларусь [76] |
| Бактовир-б                   | Белветунифарм, Республика Беларусь [77] |

### Обсуждение

В связи с содержанием животных в помещениях, с высокой влажностью, а также при несоблюдении санитарно-гигиенических норм, среди КРС возникают респираторные заболевания, в том числе инфекционный ринотрахеит. Данная инфекция характеризуется высококонтагиозностью, приводит к поражению до 100 % животных.

К инфекции восприимчивы КРС всех пород, линий и различного возраста [43]. Однако имеются исследования, где замечена тенденция к заболеванию определенной группы КРС. Так, в Эквадоре самки старше двух лет имели самый высокий риск заражения, так как в их

сыворотках крови чаще всего выявляли антитела к вирусу ИРТ [18]. В соседней Колумбии основными источниками распространения возбудителя были также самки КРС старше 4 лет разной породы, среди которых голштинская порода являлась наиболее уязвимой к возбудителю, так как среди данной категории выявлено большое количество серопозитивных животных [19, 20]. Кыргызстанские исследователи отмечают, что у молодняка мясных пород болезнь протекает тяжелее, нежели у молочных пород [22].

Опасность вируса ИРТ КРС заключается в выраженном иммуносупрессивном действии, неблагоприятно влияющее на плодородность, развитие телят в постнатальный период, удои, а также в способности развития вторичных инфекций [78]. Основными источниками инфекции являются носовой экссудат и дыхательные капли, половые выделения, сперма, плодные жидкости и ткани. Стоит отметить, что передача возбудителя через сперму происходит как при естественном, так и при искусственном оплодотворении [79]. Российскими исследователями при изучении 410 криоконсервированных образцов спермы быков из российских и зарубежных селекционных центров обнаружено наличие вируса ИРТ в 4 образцах. Это может свидетельствовать о том, что замораживание спермы создает идеальные условия для длительного сохранения инфекционных вирусов, что в последующем скажется на здоровье оплодотворенной самки и её потомства [80].

Оставаясь в сенсорных нейронах тройничного ганглия (ТГ) и зародышевых центрах плоточной миндалины, вирус может стать латентным [38, 48], вследствие чего зараженные ИРТ животные остаются носителями на всю оставшуюся жизнь [39]. В случае нахождения КРС в стрессовых ситуациях (при неблагоприятной погоде, транспортировке, скученности скота, родах или лечении глюкокортикоидами), ВHV-1 может реактивироваться [49, 52], что приводит к повторному выделению вируса животным. Следовательно, происходит его передача, что вызывает новые факты заболевания. Этим объясняется сохранение возбудителя в стадах КРС [38, 81].

Для культивирования возбудителя ИРТ применяются различные культуры клеток. При сравнительном анализе чувствительности перевиваемых культур клеток выявлено, что линия клеток MDBK не требовала длительной адаптации штаммов вируса и позволяла получить максимальный титр возбудителя [25, 44]. На данной культуре цитопатическое действие ИРТ проявляется в виде сбора пораженных клеток в конгломераты, напоминающих «гроздь винограда», и последующее отторжение их от стекла [82]. Однако не всегда коммерческие сыворотки могут быть свободными от микоплазмы, бактерий и вирусов-контаминантов. В некоторых из них была обнаружена контаминация, к примеру, пестивирусами [83] или микобактериями туберкулеза [84]. При этом имеются исследования, когда добавление в ростовую среду не бычьей фетальной сыворотки, а его заменителя, позволяло получать чистую вирусосодержащую суспензию [85].

С целью диагностики ИРТ в продаже имеются различные диагностические тесты, основанные как на поиске антигена в биологических образцах, так и антител. В большинстве случаев антигены выявляются коммерческими наборами ПЦР, а антитела – либо постановкой реакции нейтрализации вирусов или коммерческими наборами для ИФА. Идеальной тест системы, способной быть на 100% и чувствительной, и высокоспецифичной, не существует. Каждый из диагностических тестов обладает своими особенностями, преимуществами, но в тоже время недостатками, вследствие чего для точности результатов рекомендуется применение нескольких наборов. Хотя порой это достаточно дорого,

особенно для частных животноводов. Поэтому этот вопрос необходимо решать как минимум на областном уровне.

Несмотря на то, что вакцинация не способна устранить реактивацию вируса ИРТ КРС, она оказывает содействие в его уменьшении [86]. В связи с чем, для борьбы и профилактики ИРТ фармацевтический рынок предлагает ряд вакцин: живые, инактивированные либо генетически сконструированные, с моно-, би- или поливалентным составом. При этом успехи вакцинопрофилактики во многом зависят от типа и качества применяемых препаратов [87].

Поливалентная вакцина «Bovi-Shield Gold FPS L5» имеет в своем составе 4 живых аттенуированных (среди которых штамм вируса ИРТ) и 1 инактивированный штамм. Lee M. с соавторами в своих исследованиях определяли возможности антител, индуцированные этой вакциной, распознавать изоляты ВНВ-1, взятые из абортированных материалов. По результатам реакции нейтрализации выявлено, что вируснейтрализующие антитела проявили свои действия, как на вакцинный штамм, так и на вирусы, полученные от абортированных плодов [46]. Согласно ВОЗЖ, главным критерием выбранного конечного штамма вакцины должно быть отсутствие восстановления его вирулентности в течение не менее пяти последовательных пассажей на телятах [88]. Вместе с тем, живые вирус-вакцины все же представляют риск реактивации вирусов у персистентно инфицированных животных. Имеются доказанные случаи, когда вакцинные штаммы ВНВ-1 преодолевали плацентарный барьер, вызывая внутриутробное инфицирование телят [89].

Инактивированные вакцины содержат высокие уровни инактивированного вируса, дополненные адьювантом [88], но чтобы эти вакцины были эффективными, требуется ревакцинация [90]. Однако, несмотря на то, что инактивированные иммунопрепараты требуют проведение повторной вакцинации, они более безопасны и могут использоваться для всех возрастов животных [91]. Коммерчески доступные инактивированные вакцины Bovilis IBR и IBERUR, содержащие ВНВ-1, были оценены на предмет эффективности у серонегативных телят, при этом, как показали результаты, ни одна из вакцин не вызвала значительных системных или инъекционных реакций, следовательно их ареактогенность доказательна [92]. Kornuta С. с соавторами исследовали созданную ими инактивированную вакцину против ВоНВ-1, которая способствовала выработке высокого уровня антител, а при контрольном заражении КРС вирусом ИРТ, у животных был зафиксирован низкий клинический показатель на протяжении 3 месяцев после вакцинации [93]. Ruiz-Saenz J. и другие разработали и оценили бинарный инактивированный изолят на кроличьей модели, где по результатам исследования выявлена оптимальная защита от заражения эталонным штаммом со снижением клинических признаков инфекции [94]. В работе [95] проводились доклинические испытания ассоциированной инактивированной эмульсионной вакцины, в ходе которой выявлена ее высокая антигенная активность и безвредность.

В настоящее время вакцины модифицируются с применением достижений генной инженерии. Путем прокариотической экспрессии авторами Hou L. и другими была получена субъединичная вакцина гликопротеина В ВоНВ-1. Во время заражения морских свинок вирусом ИРТ, вакцина поспособствовала продуцированию высокого уровня антител против gB, что позволило снизить повреждение легочной ткани [96]. Bosch J. и другие, проведя исследования трех маркерных вакцин против ИРТ КРС (аттенуированной gE-негативной, инактивированной gE-негативной и экспериментальной gD-субъединичной вакцины)

обнаружили, что лучшую клиническую защита смогла обеспечить только модифицированная живая вакцина [97]. К похожему результату в отношении такой вакцины пришли Mars M. и другие, выявившие в полевых условиях, что живая gE-негативная вакцина против ИРТ способна снизить передачу вируса внутри стада [34]. В работе [52] авторы указали на то, что, если ДНК-вакцина состоит только из одной плазмиды, то выработка антител не столь велика, нежели при применении комбинации плазмид против вируса ИРТ, имеющие в составе комбинацию двух гликопротеинов В и D (gB и gD) данного вируса. Так, например, ДНК-вакцину, экспрессирующую гликопротеин С ВHV-1, оценивали на предмет индукции иммунитета у КРС. Результаты исследований показали выработку нейтрализующих антител, однако выработанного иммунитета было недостаточно для полной защиты телят от контрольного заражения ВHV-1 [98]. Хуе W. с соавторами изучали действие вакцины на основе модифицированного живого вируса ИРТ на КРС, инфицированных интраназально, потому что такие вакцины обычно вводятся только подкожно. Выявлено, что при таком методе введения профилактического препарата зарегистрировано снижение выделения вируса, и в целом наблюдалось меньше клинических признаков болезни ИРТ [99]. Однако, все же инокуляция модифицированных живых вирусных вакцин ИРТ коровам во время течки противопоказана [100]. Результаты исследования Petrinì S. и другие продемонстрировали, что оцениваемые ими маркерные вакцины были безопасными и эффективными для профилактики клинических заболеваний, вызванных ВоHV-1 дикого типа. Но они оказались неэффективными в защите телят от латентной реактивации, индуцированной ВоHV-1 дикого типа [101]. К тому же Tomlinson M. с соавторами описан случай вспышки ИРТ КРС в Шотландии, когда животные заболели вирусом на четвертый месяц после иммунизации живой gE-негативной вакциной против вируса ИРТ [102]. Это может означать, что не всегда и не все маркерные вакцины могут быть эффективны в полевых условиях.

Нельзя не отметить, что моновакцины против ИРТ не всегда могут быть эффективными, потому что, как правило, болезнь протекает не одна, а в совокупности с другими вирусными и/или бактериальными инфекциями. Но одновременно стоит понимать, что, несмотря на профилактику сразу нескольких инфекций, комбинированные вакцины могут причинять вред в том случае, если в хозяйстве одна из инфекций (чей возбудитель находится в составе биопрепарата) не наблюдается. Объясняется это тем, что антиген вируса напросто снижает выработку иммунитета достаточной напряженности [15, 103]. Поэтому применение таких вакцин требует тщательного мониторинга эпизоотической ситуации в конкретном хозяйстве. Но на этом исследования не заканчиваются, постоянно ведутся работы по созданию усовершенствованных биопрепаратов.

В целом, решить проблему возникновения ИРТ КРС только лишь вакцинацией невозможно, в связи с высокой контагиозностью возбудителя [43, 104]. Поэтому, наряду с вакцинацией, необходимо проведение мониторинговых мероприятий, позволяющих выявлять больных животных, и, следовательно, проводить своевременную профилактику. Помимо этого рекомендуется проверка животноводческих хозяйств на соблюдение санитарно-гигиенических норм, наличие необходимых ветеринарных документов по купле-продаже поголовья. В конечном счете, это должно помочь предотвратить потери продуктивного скота и обеспечить стабильную ситуацию в пищевой и торговой индустрии, что положительно скажется на экономике страны.

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

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Костыркин Ю. А., Мищенко В. А., Думова В. В., Лисицын В.В., Никешина Т.Б., Кухаркина О.В., Кононов А.В. Эффективность инактивированной вакцины при факторных респираторных болезнях телят // Ветеринарная патология. – 2005. – №3(14). – С. 72-75.
2. Апатенко В.М., Пустовар А.Я., Белоконов И.И. Аспекты решения проблемы ассоциированных инфекций животных // Матер. учредит. конф. Международ. ассоциации паразитологов. – Витебск, 1999. – С. 9–10.
3. Котенева С.В., Семенова О.В., Глотова Т.И., Коцаев А.Г., Родин И.А., Глотов А. Г. Частота выявления генома вируса инфекционного ринотрахеита у крупного рогатого скота при патологии воспроизводства в хозяйствах молочного направления // Ветеринария Кубани. – 2017. – №5. – С. 8–11.
4. Окунев А. М. Характеристика эпизоотического процесса при вирусной диарее крупного рогатого скота в районе Северо-Казахстанской области // Вестник АГАУ. – 2020. – №1 (183). – С.103-111.
5. Yates W.D. A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle // J Comp Med. – 1982. – Vol. 46 (Pt 3). – P. 225-63.
6. Вялых И.В., Шилова Е.Н., Порываева А.П., Томских О.Г., Кадочников Д.М. Стратегия дифференциации инфицированных и вакцинированных животных при инфекционном ринотрахеите крупного рогатого скота // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2017. – № 3. – С. 34–36.
7. Iscaro, C., Cambiotti, V., Petrini, S., & Feliziani, F. Control programs for infectious bovine rhinotracheitis (Pt IBR). – P. in European countries: An overview // Animal Health Research Reviews. – 2021. – Vol. 22 (Pt 2). – P. 136-146. doi:10.1017/S1466252321000116
8. Straub O.C. Infectious bovine rhinotracheitis virus History and recent developments // Dev Biol Stand. – 1975. – Vol. 28. – P. 530-533. PMID: 165129
9. Paisley LG., Tharaldsen J., Jarp J. A retrospective analysis of the infectious bovine rhinotracheitis (bovine herpes virus-1) surveillance program in Norway using Monte Carlo simulation models // Prev Vet Med. – 2001. – Vol. 50 (Pt 1-2). – P. 109-125. doi: 10.1016/s0167-5877(01)00212-4.
10. de Wit JJ., Hage JJ., Brinkhof J., Westenbrink F. A comparative study of serological tests for use in the bovine herpesvirus 1 eradication programme in The Netherlands // Vet Microbiol. – 1998. – Vol. 61 (Pt 3). – P. 153-163. doi: 10.1016/s0378-1135( 98)00166-7.
11. Ackermann M., Müller HK., Bruckner L., Kihm U. Eradication of infectious bovine rhinotracheitis in Switzerland: review and prospects // Vet Microbiol. – 1990. –Vol. 23 (Pt 1-4). – P. 365-370. doi: 10.1016/0378-1135( 90)90168-u.
12. Raaperi K., Orro T., Viltrop A. Epidemiology and control of bovine herpesvirus 1 infection in Europe // Vet J. – 2014. – Vol. 201 (Pt 3). – P. 249-256. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.05.040
13. Castrucci G., Frigeri F., Salvatori D., Ferrari M., Sardonini Q., Cassai E., Lo DM., Rotola A., Angelini R. Vaccination of calves against bovine herpesvirus-1: assessment of the protective value of eight vaccines // Comp Immunol Microbiol Infect Dis. – 2002. – Vol. 25 (Pt 1). – P. 29-41. doi: 10.1016/s0147-9571( 01) 00017-0
14. Roch FF., Conrady B. Overview of Mitigation Programs for Non-EU-Regulated Cattle Diseases in Austria // Front Vet Sci. – 2021. – P. 8:689244. doi: 10.3389/fvets.2021.689244.
15. Спиридонов Г.Н., Гумеров В.Г., Махмутов А.Ф., Евстифеев В.В., Каримуллина И.Г., Аглямов Р.Н. Клиническое испытание ассоциированной вакцины против парагриппа-3,

инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи, рота- и коронавирусной инфекций крупного рогатого скота инактивированной эмульсионной // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2021. – № 247 (3). – С. 249–255. DOI 10.31588/2413-4201-1883-247-3-249-255

16. Parreño V., López MV., Rodriguez D., Vena MM., Izuel M., Filippi J., Romera A., Faverin C., Bellinzoni R., Fernandez F., Marangunich L. Development and statistical validation of a guinea pig model for vaccine potency testing against Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) virus // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28 (Pt 13). – P. 2539-2549. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.01.035.

17. Sibhat B., Ayelet G., Skjerve E., Gebremedhin EZ., Asmare K. Bovine herpesvirus-1 in three major milk sheds of Ethiopia: Serostatus and association with reproductive disorders in dairy cattle // *Prev Vet Med*. – 2018. – Vol. 150. – P. 126-132. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.12.019.

18. Cedeño-Sánchez, H., Burgos-García, B., Zambrano-Aveiga, J., Jurado-Hidalgo, M., Zambrano-Moreira, P., Lugo-Almarza, M., Farías, M. G. y Angulo-Cubillán, F. Niveles de anticuerpos frente a Herpesvirus Bovino tipo 1 y factores de riesgo asociados en rebaños lecheros no vacunados en un clima húmedo tropical, Ecuador // *Revista Científica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia*. – 2022. – Vol. 32. – P. 1-5. doi: 10.52973/rcfcv-e32088.

19. Diaz Anaya AM., Ortiz González AD., Pulido Medellín MO. Determinación de Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (BHV-1) en el municipio de Toca, Boyacá // *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*. – 2019. – Vol. 14 (Pt 1). – P. 18–24. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.14.1.2>

20. Lancheros-Buitrago DJ., Bulla-Castañeda DM., Pulido-Medellin MO., López Buitrago HA., Díaz-Anaya AM., Garcia-Corredor DJ. Serodiagnosis and Risk Factors Associated with Infectious Agents of Reproductive Diseases in Bovines of Chiquinquirá, District of Boyacá (Colombia) // *Vet Med Int*. – 2022. – P. 7436651. doi: 10.1155/2022/7436651.

21. Yang N., Cui X., Qian W., Yu S., Liu Q. Survey of nine abortifacient infectious agents in aborted bovine fetuses from dairy farms in Beijing, China, by PCR // *Acta Veterinaria Hungarica*. – 2012. – Vol.60 (Pt.1). – P. 83-92. <https://doi.org/10.1556/avet.2012.007>

22. Нургазиев Р.З., Боронбаева А.И., Нурманов Ч.А. Серологический мониторинг инфекционного ринотрахеита у КРС // *Вестник АГАУ*. – 2021. – Серия 2 (№196). – С. 61-66.

23. Шапулатова З.Ж., Красочко П.А., Эшкувватаров Р.Н. Эпизоотология инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота, усовершенствование мер профилактики и диагностики // *Актуальные проблемы инфекционной патологии животных и пути их решения: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной Дню белорусской науки и 95-летию кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней*. – Витебск, 2023. – С. 118-121. <https://repo.vsavm.by/handle/123456789/21629>

24. Вакцина против инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота эмульсионная инактивированная // Патент RU2271220C1. – 2004. <https://patents.google.com/patent/RU2271220C1/ru>

25. Karimullina I., Yarullin A., Mukhammadiev R., Mukhammadiev R., Mingaleev D., Khusainova G., Sorokina D., Gumerov V. Optimization of conditions for cultivation of pathogens of infectious rhinotracheitis and viral diarrhea // *BIO Web of Conferences*. – Kazan, 2024. – P. 06012. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202411606012>

26. В Карагандинской области КРС пострадал от инфекции [Электрон.ресурс]. – URL: <https://kz.kursiv.media/2021-12-22/v-karagandinskoy-oblasti-krs-postradal-ot-infekcii/amp/> (дата обращения 22 июля 2024 г).

27. Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота [Электрон.ресурс]. – URL: <https://www.gov.kz/memleket/entities/bko-veterinaria/press/article/details/83542?lang=ru> (дата обращения 22 июля 2024 г).

28. Инфекционный ринотрахеит зарегистрирован в Атырауской области [Электрон.ресурс]. – URL: <https://eldala.kz/novosti/zhivotnovodstvo/8758-infekcionnyy-rinotraheit-zaregistrirovan-v-atyrausk-ou-oblasti> (дата обращения 22 июля 2024 г).

29. В Алытауском районе Республики Казахстан выявили инфекционный ринотрахеит скота [Электрон.ресурс]. – URL: <https://dairynews.today/kz/news/v-alytauskom-rayone-respubliki-kazakhstan-vyyavili.html> (дата обращения 22 июля 2024 г).
30. Инфекционный ринотрахеит выявлен в Павлодарской области [Электрон.ресурс]. – URL: <https://eldala.kz/novosti/zhivotnovodstvo/9451-infekcionnyu-rinotraheit-vyyavlen-v-pavlodarskoj-oblasti> (дата обращения 22 июля 2024 г).
31. Об установлении ограничительных мероприятий на территории села Жетекши города Павлодара [Электрон.ресурс]. – URL: <https://legalacts.egov.kz/npa/view?id=14096383> (дата обращения 22 июля 2024 г).
32. Причину падежа скота установили в Северном Казахстане [Электрон.ресурс]. – URL: <https://ru.sputnik.kz/20220407/prichinu-padezha-skota-ustanovili-v-severnom-kazakhstane-24037386.html> (дата обращения 22 июля 2024 г).
33. Казахстан: У коров в КХ «Саят» не подтвердился ящур [Электрон.ресурс]. – URL: <https://dairynews.today/kz/news/kazakhstan-u-korov-v-kkh-sayat-ne-podtverdilsya-ya.html> (дата обращения 22 июля 2024 г).
34. Mars M.H., de Jong M.C., Franken P., van Oirschot J.T. Efficacy of a live glycoprotein E-negative bovine herpesvirus 1 vaccine in cattle in the field // *Vaccine*. – 2001. – Vol.19 (Pt 15-16). – P. 1924-1930. doi: 10.1016/s0264-410x(00)00435-7.
35. De Brun L., Leites M., Furtado A., Campos F., Roehe P., Puentes R., 2021. Field Evaluation of Commercial Vaccines against Infectious Bovine Rhinotracheitis (Ibr) Virus Using Different Immunization Protocols // *Vaccines (Basel)*. – 2021. – Vol. 9 (Pt 4). – P. 408. doi: 10.3390/vaccines9040408
36. Castrucci G., Ferrari M., Marchini C., Salvatori D., Provinciali M., Tosini A., Petrini S., Sardonini Q., Lo Dico M., Frigeri F., Amici A. Immunization against bovine herpesvirus-1 infection. Preliminary tests in calves with a DNA vaccine // *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. – 2004. – Vol. 27 (Pt 3). – P. 171-179. doi: 10.1016/j.cimid.2003.09.001.
37. MacLachlan N.J. Herpesvirales / N.J. MacLachlan, Dubovi E.J., Barthold S.W., Swayne D.E., Winton J.R. // *Fenner's Veterinary Virology (Fifth ed.)*. – San Diego, 2017. – P. 189-216.
38. Muylkens B., Thiry J., Kirten P., Schynts F., Thiry E. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis // *Vet Res*. – 2007. – Vol. 38 (Pt 2). – P. 181-209. doi: 10.1051/vetres:2006059.
39. Chothe S.K., Sebastian A., Thomas A., Nissly R.H, Wolfgang D., Byukusenge M., Mor S.K., Goyal S.M., Albert I., Tewari D., Jayarao B.M., Kuchipudi S. Whole-genome sequence analysis reveals unique SNP profiles to distinguish vaccine and wild-type strains of bovine herpesvirus-1 (BoHV-1) // *Virology*. – 2018. – Vol. 522. – P. 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.06.015>
40. Bovine herpesvirus type 1.1 complete genome [Electronic resource]. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/2653291?report=graph&tracks=\[key:sequence\\_track,name:Sequence,display\\_name:Sequence,id:STD649220238,annots:Sequence,ShowLabel:false,ColorGaps:false,shown:true,order:1\]\[key:gene\\_model\\_track,name:Genes,display\\_name:Genes,id:STD3194982005,annots:Unnamed,Options:ShowAll,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,ShowLabel:true,shown:true,order:4\]\[key:feature\\_track,name:Repeat%20region,display\\_name:Repeat%20region,id:STD3463812800,subkey:repeat\\_region,annots:Unnamed,shown:true,order:5\]&asm\\_context=GCA\\_000847945.1&v=1:135301&c=000000&select=null&slim=0](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/2653291?report=graph&tracks=[key:sequence_track,name:Sequence,display_name:Sequence,id:STD649220238,annots:Sequence,ShowLabel:false,ColorGaps:false,shown:true,order:1][key:gene_model_track,name:Genes,display_name:Genes,id:STD3194982005,annots:Unnamed,Options:ShowAll,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,ShowLabel:true,shown:true,order:4][key:feature_track,name:Repeat%20region,display_name:Repeat%20region,id:STD3463812800,subkey:repeat_region,annots:Unnamed,shown:true,order:5]&asm_context=GCA_000847945.1&v=1:135301&c=000000&select=null&slim=0) (date of the application 22 July 2024).
41. Ning Y., Huang Y., Wang M., Cheng A., Yang Q., Wu Y., Tian B., Ou X., Huang J., Mao S., Zhao X., Zhang S., Gao Q., Chen S., Liu M., Zhu D., Jia R. Alphaherpesvirus glycoprotein E: A review of its interactions with other proteins of the virus and its application in vaccinology // *Front. Microbiol*. – 2022. – Vol. 13. –P. 970545. doi: 10.3389/fmicb.2022.970545
42. Woodbine K. A., Medley G. F., Moore S. J. A four-year longitudinal sero-epidemiological study of bovine herpesvirus type-1 (BHV-1) in adult cattle in 107 unvaccinated herds in south west England // *BMC Veter. res*. – 2009. – Vol. 5 (Pt 5). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-5-5>

43. Имбаби Т.А.Ш.М. Иммунобиологическая реактивность крупного рогатого скота при специфической профилактике инфекционного ринотрахеита и парагриппа-3: Дисс. ... канд. вет. наук: 06.02.02 / Т.А.Ш.М. Имбаби. – Краснодар, 2018. – 190 с.
44. Engels M., Gelderblom H., Darai G., Ludwig H. Goat Herpesviruses: Biological and Physicochemical Properties // *Journal of General Virology*. – 1983. – Vol. 64 (Pt 10). – P. 2237-2247. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-64-10-2237>
45. van Drunen Littel-van den Hurk S. Rationale and perspectives on the success of vaccination against bovine herpesvirus-1 // *Vet Microbiol*. – 2006. – Vol. 113 (Pt 3-4). – P.275-282. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.11.002.
46. Lee M., Reed A., Estill C., Izume S., Dong J., Jin L. Evaluation of BHV-1 antibody titer in a cattle herd against different BHV-1 strains // *Vet Microbiol*. – 2015. – Vol. 179 (Pt 3-4). – P. 228-232. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.06.009.
47. Levings RL., Roth JA. Immunity to Bovine Herpesvirus 1: I. Viral lifecycle and innate immunity // *Animal Health Research Reviews*. – 2013. – Vol. 14 (Pt 1). – P. 88-102. doi:10.1017/S1466252313000042
48. Nandi S., Kumar M., Manohar M., Chauhan RS. Bovine herpes virus infections in cattle // *Anim Health Res Rev*. – 2009. – Vol. 10 (Pt 1). – P. 85-98. doi: 10.1017/S1466252309990028.
49. Jones C., Chowdhury S. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines // *Anim Health Res Rev*. – 2007. – Vol. 8 (Pt 2). – P. 187-205. doi: 10.1017/S146625230700134X.
50. Sarangi LN., Naveena T., Rana SK., Surendra KSNL., Reddy RVC., Bajibabu P., Ponnanna NM., Sharma GK., Srinivasan VA., Evaluation of a specialized filter-paper matrix for transportation of extended bovine semen to screen for bovine herpesvirus-1 by real-time PCR // *J Virol Methods*. – 2018. – Vol. 257. – P. 1-6. doi: 10.1016/j.jviromet.2018.03.009.
51. Chase C.C.L., Fulton R.W., Toole D.O., Gillette B., Daly R.F., Perry G., Clement T. Bovine herpesvirus 1 modified live virus vaccines for cattle reproduction: Balancing protection with undesired effects // *Vet. Microbiol*. – 2017. – Vol. 206. – P.69–77.
52. Caselli E., Boni M., Di Luca D., Salvatori D., Vita A., Cassai E., A combined bovine herpesvirus 1 gB-gD DNA vaccine induces immune response in mice // *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. – 2005. – Vol. 28 (Pt 2). – P. 155-166. doi: 10.1016/j.cimid.2004.10.001.
53. Duque D., Estévez J.N.R., Abreu Velez A., Velasquez M.M., Durango J.C., Palacios D.M. Aspectos sobre Rinotraqueítis Infecciosa Bovina // *J. Agric. Anim. Sci*. – 2014. – Vol. 3 (Pt 1). – P. 58–71.
54. Nurmanov CH.A., Irgashev A.SH., Nurgaziev R.Z., Akhmedzhanov M.A., Isakeev M.K. Clinical signs and pathological changes in infectious rhinotracheitis in bovine // *Vestnik KNAU*. – 2020. – Vol. 2 (Pt 53). – P. 98–103. eLIBRARY ID: 44779103
55. Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) [Electronic resource]. – URL: <https://owlcation.com/stem/InfectiousBovineRhinotracheitis> (date of the application 22 July 2024).
56. Инфекционный ринотрахеит [Электрон.ресурс]. – URL: <https://ruminants.msd-animal-health.ru/disease/bolezni-korov/osnovnye-infektsionnye-bolezni/infektsionnyu-rinotrakheit/> (дата обращения 22 июля 2024 г).
57. Wang C., Chen Y., Chen X., Hu C., Chen J., Guo A. Evaluation of Antiviral Activity of Ivermectin against Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus in Rabbit Model // *Animals*. – 2023. – Vol. 13 (Pt 20). – P. 3164. <https://doi.org/10.3390/ani13203164>
58. Bovine Infectious Rhinotracheitis Virus, IBRV Real-time qPCR Kit [Electronic resource]. – URL: <https://www.ringbio.com/products/pcr/bovine-ibrv-real-time-qpcr-kit> (date of the application 22 July 2024).
59. Hi-PCR® Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) Probe PCR Kit [Electronic resource]. – URL: <https://www.himedialabs.com/us/mbpcr164-hi-pcr-infectious-bovine-rhinotracheitis-ibr-probe-pcr-kit.html> (date of the application 22 July 2024).

60. IBR PCR Kit [Electronic resource]. – URL: <https://labotaq.com/producto/ibr-pcr-kit/> (date of the application 22 July 2024).
61. Тест - система для диагностики инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота методом полимеразной цепной реакции в реальном времени [Электрон.ресурс]. – URL: <http://www.td-prostore.ru/catalog/cow/test-sistems/308/> (дата обращения 22 июля 2024 г).
62. Indirect ELISA for the detection of anti-BHV-1 antibodies in bovine serum and plasma [Electronic resource]. – URL: <https://www.innovative-diagnostics.com/produit/id-screen-ibr-indirect/> (date of the application 22 July 2024).
63. Competitive ELISA for the detection of antibodies against the gE protein of the BHV-1 virus in bovine serum, plasma and milk (individual, bulk or condensed milk samples) [Electronic resource]. – URL: <https://www.innovative-diagnostics.com/produit/id-screen-ibr-ge-competition/> (date of the application 22 July 2024).
64. Competitive ELISA for the detection of anti-gB antibodies in serum, plasma and milk samples [Electronic resource]. – URL: <https://www.innovative-diagnostics.com/produit/id-screen-ibr-gb-competition/> (date of the application 22 July 2024).
65. Набор реагентов «BHV1 Bulk Milk Ab Test (IBR/BHV-1)» для диагностики методом ИФА [Электрон.ресурс]. – URL: [https://algimed.com/katalog/chemicals\\_and\\_kits/nabory-dlya-opredeleniya-metodom-ifa/nabor-reagentov-bhv1-bulk-milk-ab-test-ibr-bhv-1-dlya-diagnostiki-metodom-ifa.html](https://algimed.com/katalog/chemicals_and_kits/nabory-dlya-opredeleniya-metodom-ifa/nabor-reagentov-bhv1-bulk-milk-ab-test-ibr-bhv-1-dlya-diagnostiki-metodom-ifa.html) (дата обращения 23 июля 2024 г).
66. IDEXX IBR gE Ab Test [Electronic resource]. – URL: <https://www.idexx.com/en/livestock/livestock-tests/ruminant-tests/idexx-ibr-ge-ab-test/> (date of the application 22 July 2024).
67. Svanovir® IBR-Ab [Electronic resource]. – URL: <https://www.svanova.com/products/bovine/bp01.html> (date of the application 22 July 2024).
68. Cattletype® BHV 1 gB Ab [Electronic resource]. – URL: <https://shop.indical.com/en/assays-and-reagents/ready-to-use-assays/ruminants/cattletype-bhv1-gb-ab-5-elisa-plates.html?redirected=1> (date of the application 22 July 2024).
69. Набор для выявления антител к вирусу инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота иммуноферментным методом «ИРТ-СЕРОТЕСТ» [Электрон.ресурс]. – URL: <http://www.td-prostore.ru/catalog/cow/diagnostica-ifa/irt-serotest-krs-ifa/> (дата обращения 23 июля 2024 г).
70. RISPOVAL IBR-marker inactivated [Electronic resource]. – URL: <https://www.zoetis.ie/products/beef-cattle/vaccines/rispoval-ibr-marker-inactivated.aspx> (date of the application 23 July 2024).
71. VAC-SULES PREMIUM [Electronic resource]. – URL: <https://www.laboratoriosmicrosules.com/en/producto/vac-sules-premium/> (date of the application 23 July 2024).
72. VAC-SULES REPRODUCTIVA FORTE [Electronic resource]. – URL: <https://www.laboratoriosmicrosules.com/en/producto/vac-sules-reproductiva-forte/> (date of the application 23 July 2024).
73. Биобос ИБР маркер живой (BioBos marker live) [Электрон.ресурс]. – URL: <https://vetsnab.info/vetpreparaty/biobos-ibr-marker-zhivoj-biobos-marker-live/> (дата обращения 23 июля 2024 г).
74. Bovilis IBR marker inac Suspension for injection for cattle [Electronic resource]. – URL: <https://www.hpra.ie/homepage/veterinary/veterinary-medicines-information/find-a-medicine/item?pno=VPA10996/200/001&t=Bovilis%20IBR%20marker%20inac%20Suspension%20for%20injection%20for%20cattle> (date of the application 23 July 2024).
75. ТРИВАК [Электрон.ресурс]. – URL: <https://vetsnab.info/vetpreparaty/trivak/> (дата обращения 23 июля 2024 г).

76. Вакцина поливалентная инактивированная культуральная против инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи, парагриппа- 3, респираторно-синцитиальной инфекции крупного рогатого скота «Пневмовир» [Электрон.ресурс]. – URL: <https://belvitunifarm.by/catalog/vakczina-polivalentnaya-inaktivirovannaya-kulturalnaya-protiv-infekcionnogo-rinotraheita-virusnoj-diarei-paragrippa-3-respiratorno-sinczitalnoj-infekczii-krupnogo-rogatogo-skota-pnevmovir/> (дата обращения 23 июля 2024 г).
77. Вакцина ассоциированная против инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи, рота- и коронавирусной инфекции, колибактериоза и сальмонеллеза крупного рогатого скота «Бактовир-6» [Электрон.ресурс]. – URL: <https://vetsnab.info/vetpreparaty/vakczina-assoczirovannaya-protiv-infekcionnogo-rinotraheita-virusnoj-diarei-rotai-koronavirusnoj-infekczii-kolibakterioza-i-salmonelleza-krupnogo-rogatogo-skota-baktovir-6/> (дата обращения 23 июля 2024 г).
78. Верховская А. Е., Сергеев В. А., Алипер Т. И., Иванов Е. В. Особенности диагностики и профилактики вирусной диареи крупного рогатого скота // Ветеринария. – 2009. – № 8. – С. 3-7.
79. Betancur C., González M., Reza L. Seroepidemiología de la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina en el municipio de Montería, Colombia // Rev MVZ Cordoba. – 2006. – Vol. 11(Pt 2). – P. 830-836. <https://doi.org/10.21897/rmvz.447>
80. Yatsentyuk S. P., Borunova S. M., Gnezdilova L. A., Pigina S. Yu, Pozyabin S. V., Abramov P. N. Viral contamination of bull semen used for artificial insemination // AIP Conf. Proc. – Moscow, 2023. – 2817, 020021. <https://doi.org/10.1063/5.0148879>
81. Ampe B., Duchateau L., Speybroeck N., Berkvens D., Dupont A., Kerkhofs P., Thiry E., Dispas M. Assessment of the long-term effect of vaccination on transmission of infectious bovine rhinotracheitis virus in cattle herds hyperimmunized with glycoprotein E-deleted marker vaccine // Am J Vet Res. – 2012. – Vol. 73(Pt 11). – P.1787-1793. doi: 10.2460/ajvr.73.11.1787.
82. Нурманов Ч.А. Диагностика вируса инфекционного ринотрахеита и морфологические изменения в органах КРС : Дисс. ... канд. биол. наук: 06.02.02, 06.02.01 / Ч.А. Нурманов. – Бишкек, 2023. – 123 с. <https://jasulib.org/wp-content/uploads/2024/01/Dissertaciya-final.pdf>
83. Глотов А.Г., Глотова Т.И., Котенева С.В. О контаминации импортируемой фетальной сыворотки крови крупного рогатого скота пестивирусами как факторе распространения вирусной диареи в условиях глобализации: мини-обзор // С.-х. биол. – 2018. – № 53 (2). – С. 248-257
84. Лысенко А.П., Кучвальский М.В., Притыченко А.Н., Красникова Е.Л., Аникевич Н.Ю. Контаминация эмбриональных бычьих сывороток трансформированными микобактериями туберкулеза // Экология и животный мир. – 2022. – № 2. – С. 59-69. <https://doi.org/10.47612/2224-1647-2022-2-59-69>
85. Мищенко В. А., Корпусова Т. И., Думова В. В. [и др.] Оптимизация условий культивирования вирусов КРС в перевиваемых культурах клеток // Ветеринария. – 2014. – № 2. – С. 60-63.
86. Bosch JC., Kaashoek MJ., van Oirschot JT. Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine// Vaccine. – 1997. – Vol. 15 (Pt 14). – P. 1512-1517. doi: 10.1016/s0264-410x(97)00092-3.
87. Park B.K., Bolin S.R. Molecular changes of bovine viral diarrhea virus polypeptides treated with binary ethylenimine, beta-propiolactone and formalin // Res. Rep. Rural Dev. Admin. (L&V). –1987. – Vol. 29. – P. 99–103.
88. Всемирная организация здоровья животных, глава 3.4.12 Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота / Инфекционный пустулезный вульвовагинит [Электрон.ресурс]. – URL: <https://rr-europe.woah.org/wp-content/uploads/2021/08/3-4-12.pdf> (дата обращения 23 июля 2024 г).

89. Прудников В.С., Гуков Ф.Д., Луппова И.М., Жуков А.И., Грушин В.Н. Изучение иммуноморфогенеза при болезнях и вакцинациях животных // *Ветеринария*. – 2005. – № 4. – С. 20-23.
90. Righi C., Franzoni G., Feliziani F., Jones C., Petrini S. The Cell-Mediated Immune Response against Bovine alphaherpesvirus 1 (BoHV-1). *Infection and Vaccination // Vaccines (Basel)*. – 2023. – Vol. 11 (Pt 4). – P. 785. doi: 10.3390/vaccines11040785.
91. Всемирная организация здоровья животных, глава 3.4.7 Вирусная диарея крупного рогатого скота [Электрон.ресурс]. – URL: <https://rr-europe.woah.org/app/uploads/2021/08/3-4-7.pdf> (дата обращения 23 июля 2024 г).
92. Patel J.R., Shilleto R.W. Modification of active immunization with live bovine herpesvirus 1 vaccine by passive viral antibody // *Vaccine*. – 2005. – Vol. 23 (Pt 31). – P. 4023–4028. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.03.018.
93. Kornuta CA., Cheuquepán F., Bidart JE., Soria I., Gammella M., Quattrocchi V., Hecker YP., Moore DP., Romera SA., Marin MS., Zamorano PI., Langellotti CA. TLR activation, immune response and viral protection elicited in cattle by a commercial vaccine against Bovine Herpesvirus-1 // *Virology*. – 2022. – Vol. 566. – P. 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.11.014>
94. Ruiz-Sáenz J., Jaime J., Vera V. An inactivated vaccine from a field strain of bovine herpesvirus-1 (BoHV-1) has high antigenic mass and induces strong efficacy in a rabbit model // *Virologica Sinica*. – 2013. – Vol. 28. – P. 36–42. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12250-013-3283-z>
95. Спиридонов Г.Н., Макаев Х.Н., Гумеров В.Г., Евстифеев В.В., Махмутов А.Ф., Каримуллина И.Г. Результаты доклинического испытания вакцины ассоциированной против парагриппа-3 инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи, рота- и коронавирусной инфекции крупного рогатого скота // *Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана*. – 2020. – № 4. – С. 183-187.
96. Hou LN., Wang FX., Wang YX., Guo H., Liu CY., Zhao HZ., Yu MH., Wen YJ. Subunit vaccine based on glycoprotein B protects pattern animal guinea pigs from tissue damage caused by infectious bovine rhinotracheitis virus // *Virus Res*. – 2022. – 320:198899. doi: 10.1016/j.virusres.2022.198899.
97. Bosch JC., Kaashoek MJ., Kroese AH., van Oirschot JT. An attenuated bovine herpesvirus 1 marker vaccine induces a better protection than two inactivated marker vaccines // *Vet Microbiol*. – 1996. – Vol. 52 (Pt 3-4). – P. 223-234. doi: 10.1016/s0378-1135(96).
98. Gupta PK., Saini M., Gupta LK., Rao VD., Bandyopadhyay SK., Butchaiah G., Garg GK., Garg SK. Induction of immune responses in cattle with a DNA vaccine encoding glycoprotein C of bovine herpesvirus-1 // *Vet Microbiol*. – 2001. – Vol. 78 (Pt 4). – P. 293-305. doi: 10.1016/s0378-1135(00)00304-7.
99. Xue W., Ellis J., Mattick D., Smith L., Brady R., Trigo E. Immunogenicity of a modified-live virus vaccine against bovine viral diarrhea virus types 1 and 2, infectious bovine rhinotracheitis virus, bovine parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus when administered intranasally in young calves // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28 (Pt 22). – P. 3784-3792. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.043.
100. Chiang B.C., Smith P.C., Nusbaum K.E., Stringfellow D.A. The effect of infectious bovine rhinotracheitis vaccine on reproductive efficiency in cattle vaccinated during estrus // *Theriogenology*. – 1990. – Vol. 33 (Pt 5). – P. 1113-1120. doi: 10.1016/0093-691x(90)90071-z.
101. Petrini S., Martucciello A., Righi C., Cappelli G., Torresi C., Grassi C., Scoccia E., Costantino G., Casciari C., Sabato R. Assessment of different infectious bovine rhinotracheitis marker vaccines in calves // *Vaccines*. – 2022. – Vol. 10 (Pt 8). – P. 1204. <https://doi.org/10.3390/vaccines10081204>
102. Tomlinson M.S., Hopker A., Corbishley A. An outbreak of infectious bovine rhinotracheitis (IBR) in a herd vaccinated with a live glycoprotein E deleted (marker) bovine herpesvirus 1 (BoHV-1) vaccine: lessons to be learned // *Veterinary Record Case Reports*. – 2017. – Vol. 5 (Pt 2). – e000402. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2016-000402>

103. Вакцина ассоциированная против парагриппа-3, инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи, рота- и коронавирусной инфекций крупного рогатого скота инактивированная эмульсионная // Патент RU2696007C1. – 2018. [https://yandex.ru/patents/doc/RU2696007C1\\_20190730](https://yandex.ru/patents/doc/RU2696007C1_20190730)

104. Петрова О. Г. Иммунопрофилактика инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота среди быков-производителей с применением иммуномодуляторов // Практик. – 2006. – № 3. – С. 69-72.

## References

1. Kostyrkin YU. A., Mishchenko V. A., Dumova V. V., Lisicyn V.V., Nikeshina T.B., Kuharkina O.V., Kononov A.V. (2005) Effektivnost' inaktivirovannoj vaksiny pri faktornyh respiratornyh boleznyah telyat [Efficacy of inactivated vaccine against factor respiratory diseases of calves]. Veterinarnaya patologiya, vol. 3, no 14, pp. 72-75.
2. Apatenko V.M., Pustovar A.YA., Belokon' I.I. (1999) Aspekty resheniya problemy associirovannyh infekcij zhitovnyh [Aspects of solving the problem of associated animal infections] // Mater. uchredit. konf. Mezhdunar. associacii parazitocenologov, Vitebsk, pp. 9–10.
3. Koteneva S.V., Semenova O.V., Glotova T.I., Koshchaev A.G., Rodin I.A., Glotov A. G. (2017) Chastota vyyavleniya genoma virusa infekcionnogo rinotraheita u krupnogo rogatogo skota pri patologii vosproizvodstva v hozyajstvah molochnogo napravleniya [Frequency of detection of the infectious rhinotracheitis virus genome in cattle with pathology of reproduction in dairy farms]. Veterinariya Kubani, vol. 5, pp. 8–11.
4. Okunev A. M. (2020) Harakteristika epizooticheskogo processa pri virusnoj diarei krupnogo rogatogo skota v rajone Severo-Kazahstanskoj oblasti [Characteristics of the epizootic process with viral diarrhea of cattle in the North Kazakhstan region]. Vestnik AGAU, vol. 1, pp. 103-111.
5. Yates W.D. A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle // J Comp Med. – 1982. – Vol. 46 (Pt 3). – P. 225-63.
6. Vyalyh I.V., SHilova E.N., Poryvaeva A.P., Tomskih O.G., Kadochnikov D.M. (2017) Strategiya differenciacii inficirovannyh i vakcinirovannyh zhitovnyh pri infekcionnom rinotraheite krupnogo rogatogo skota [Strategy for differentiating infected and vaccinated animals with infectious bovine rhinotracheitis]. Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinii, vol 3, pp. 34–36.
7. Iscaro, C., Cambiotti, V., Petrini, S., & Feliziani, F. Control programs for infectious bovine rhinotracheitis (Pt IBR). – P. in European countries: An overview // Animal Health Research Reviews. – 2021. – Vol. 22 (Pt 2). – P. 136-146. doi:10.1017/S1466252321000116
8. Straub O.C. Infectious bovine rhinotracheitis virus History and recent developments // Dev Biol Stand. – 1975. – Vol. 28. – P. 530-533. PMID: 165129
9. Paisley LG., Tharaldsen J., Jarp J. A retrospective analysis of the infectious bovine rhinotracheitis (bovine herpes virus-1) surveillance program in Norway using Monte Carlo simulation models // Prev Vet Med. – 2001. – Vol. 50 (Pt 1-2). – P. 109-125. doi: 10.1016/s0167-5877(01)00212-4.
10. de Wit JJ., Hage JJ., Brinkhof J., Westenbrink F. A comparative study of serological tests for use in the bovine herpesvirus 1 eradication programme in The Netherlands // Vet Microbiol. – 1998. – Vol. 61 (Pt 3). – P. 153-163. doi: 10.1016/s0378-1135(98)00166-7.
11. Ackermann M., Müller HK., Bruckner L., Kihm U. Eradication of infectious bovine rhinotracheitis in Switzerland: review and prospects // Vet Microbiol. – 1990. – Vol. 23 (Pt 1-4). – P. 365-370. doi: 10.1016/0378-1135(90)90168-u.
12. Raaperi K., Orro T., Viltrop A. Epidemiology and control of bovine herpesvirus 1 infection in Europe // Vet J. – 2014. – Vol. 201 (Pt 3). – P. 249-256. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.05.040
13. Castrucci G., Frigeri F., Salvatori D., Ferrari M., Sardonini Q., Cassai E., Lo DM., Rotola A., Angelini R. Vaccination of calves against bovine herpesvirus-1: assessment of the protective

- value of eight vaccines // *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* – 2002. – Vol. 25 (Pt 1). – P. 29-41. doi: 10.1016/s0147-9571(01)00017-0
14. Roch FF., Conrady B. Overview of Mitigation Programs for Non-EU-Regulated Cattle Diseases in Austria // *Front Vet Sci.* – 2021. – P. 8:689244. doi: 10.3389/fvets.2021.689244.
  15. Spiridonov G.N., Gumerov V.G., Mahmutov A.F., Evstifeev V.V., Karimullina I.G., Aglyamov R.N. (2021) Klinicheskoe ispytanie associirovannoj vakkiny protiv paragrippa-3, infekcionnogo rinotraheita, virusnoj diarei, rota- i koronavirusnoj infekcij krupnogo rogatogo skota inaktivirovannoj emul'sionnoj [Clinical trial of an inactivated emulsion associated vaccine against parainfluenza-3, infectious rhinotracheitis, viral diarrhea, rota and coronavirus infections in cattle]. *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N. E. Baumana*, vol. 247 (3), pp. 249–255. DOI 10.31588/2413-4201-1883-247-3-249-255
  16. Parreño V., López MV., Rodríguez D., Vena MM., Izuel M., Filippi J., Romera A., Faverin C., Bellinzoni R., Fernandez F., Marangunich L. Development and statistical validation of a guinea pig model for vaccine potency testing against Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) virus // *Vaccine.* –2010. – Vol. 28 (Pt 13). – P. 2539-2549. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.01.035.
  17. Sibhat B., Ayelet G., Skjerve E., Gebremedhin EZ., Asmare K. Bovine herpesvirus-1 in three major milk sheds of Ethiopia: Serostatus and association with reproductive disorders in dairy cattle // *Prev Vet Med.* – 2018. – Vol. 150. – P. 126-132. doi: 10.1016/j.prevetmed.2017.12.019.
  18. Cedeño-Sánchez, H., Burgos-García, B., Zambrano-Aveiga, J., Jurado-Hidalgo, M., Zambrano-Moreira, P., Lugo-Almarza, M., Farías, M. G. y Angulo-Cubillán, F. Niveles de anticuerpos frente a Herpesvirus Bovino tipo 1 y factores de riesgo asociados en rebaños lecheros no vacunados en un clima húmedo tropical, Ecuador // *Revista Científica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia.* – 2022. – Vol. 32. – P. 1-5. doi: 10.52973/rcfcv-e32088.
  19. Diaz Anaya AM., Ortiz González AD., Pulido Medellín MO. Determinación de Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (BHV-1) en el municipio de Toca, Boyacá // *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia.* – 2019. – Vol. 14 (Pt 1). – P. 18–24. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.14.1.2>
  20. Lancheros-Buitrago DJ., Bulla-Castañeda DM., Pulido-Medellin MO., López Buitrago HA., Díaz-Anaya AM., Garcia-Corredor DJ. Serodiagnosis and Risk Factors Associated with Infectious Agents of Reproductive Diseases in Bovines of Chiquinquirá, District of Boyacá (Colombia) // *Vet Med Int.* – 2022. – P. 7436651. doi: 10.1155/2022/7436651.
  21. Yang N., Cui X., Qian W., Yu S., Liu Q. Survey of nine abortifacient infectious agents in aborted bovine fetuses from dairy farms in Beijing, China, by PCR // *Acta Veterinaria Hungarica.* – 2012. – Vol.60 (Pt.1). – P. 83-92. <https://doi.org/10.1556/avet.2012.007>
  22. Nurgaziev R.Z., Boronbaeva A.I., Nurmanov CH.A. (2021) Serologicheskij monitoring infekcionnogo rinotraheita u KRS [Serological monitoring of infectious rhinotracheitis in cattle]. *Vestnik AGAU*, vol. 2 (196), pp. 61-66.
  23. Shapulatova Z.ZH., Krasochko P.A., Eshkuvvatarov R.N. (2023) Epizootologiya infekcionnogo rinotraheita krupnogo rogatogo skota, usovershenstvovanie mer profilaktiki i diagnostiki [Epizootology of infectious bovine rhinotracheitis, improvement of preventive and diagnostic measures]. *Aktual'nye problemy infekcionnoj patologii zhivotnyh i puti ih resheniya: materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj Dnyu belorusskoj nauki i 95-letiyu kafedry epizootologii i infekcionnyh boleznej, Vitebsk*, pp. 118-121. <https://repo.vsavm.by/handle/123456789/21629>
  24. (2004) Vakcina protiv infekcionnogo rinotraheita krupnogo rogatogo skota emul'sionnaya inaktivirovannaya [Emulsion inactivated vaccine against infectious bovine rhinotracheitis]. Patent RU2271220C1 <https://patents.google.com/patent/RU2271220C1/ru>
  25. Karimullina I., Yarullin A., Mukhammadiev R., Mukhammadiev R., Mingaleev D., Khusainova G., Sorokina D., Gumerov V. Optimization of conditions for cultivation of pathogens of infectious rhinotracheitis and viral diarrhea // *BIO Web of Conferences.* – Kazan, 2024. – P. 06012. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202411606012>
  26. V Karagandinskoj oblasti KRS postradal ot infekcii [In the Karaganda region, cattle suffered from infection] [Electronic resource]. – URL:

<https://kz.kursiv.media/2021-12-22/v-karagandinskoy-oblasti-krs-postradal-ot-infekcii/amp/> (date of the application 22 July 2024).

27. Infekcionnyj rinotraheit krupnogo rogatogo skota [Infectious bovine rhinotracheitis] [Electronic resource]. –

URL:<https://www.gov.kz/memleket/entities/bko-veterinaria/press/article/details/83542?lang=ru> (date of the application 22 July 2024).

28. Infekcionnyj rinotraheit zaregistririvan v Atyrauskoj oblasti [Infectious rhinotracheitis registered in Atyrau region] [Electronic resource]. – URL: <https://eldala.kz/novosti/zhivotnovodstvo/8758-infekcionnyy-rinotraheit-zaregistririvan-v-atyrauskoy-oblasti> (date of the application 22 July 2024).

29. V Alytauskom rajone Respubliki Kazahstan vyyavili infekcionnyj rinotraheit skota [Infectious rhinotracheitis of livestock was detected in the Alytau region of the Republic of Kazakhstan] [Electronic resource]. – URL: <https://dairynews.today/kz/news/v-alytauskom-rayone-respubliki-kazahstan-vyyavili.html> (date of the application 22 July 2024).

30. Infekcionnyj rinotraheit vyyavlen v Pavlodarskoj oblasti [Infectious rhinotracheitis detected in Pavlodar region] [Electronic resource]. – URL: <https://eldala.kz/novosti/zhivotnovodstvo/9451-infekcionnyy-rinotraheit-vyyavlen-v-pavlodarskoj-oblasti> (date of the application 22 July 2024).

31. Ob ustanovlenii ogranichitel'nyh meropriyatij na territorii sela ZHetekshi goroda Pavlodara [On the establishment of restrictive measures on the territory of the village of Zhetekshi in the city of Pavlodar] [Electronic resource]. – URL: <https://legalacts.egov.kz/npa/view?id=14096383> (date of the application 22 July 2024).

32. Prichinu padezha skota ustanovili v Severnom Kazahstane [Cause of livestock deaths identified in Northern Kazakhstan] [Electronic resource]. – URL: <https://ru.sputnik.kz/20220407/prichinu-padezha-skota-ustanovili-v-severnom-kazahstane-24037386.html> (date of the application 22 July 2024).

33. Kazahstan: U korov v KKH «Sayat» ne podtverdilsya yashchur [Kazakhstan: Foot and mouth disease was not confirmed in cows at Sayat farm] [Electronic resource]. – URL: <https://dairynews.today/kz/news/kazahstan-u-korov-v-kkh-sayat-ne-podtverdilsya-ya.html> (date of the application 22 July 2024).

34. Mars M.H., de Jong M.C., Franken P., van Oirschot J.T. Efficacy of a live glycoprotein E-negative bovine herpesvirus 1 vaccine in cattle in the field // *Vaccine*. – 2001. – Vol.19 (Pt 15-16). – P. 1924-1930. doi: 10.1016/s0264-410x(00)00435-7.

35. De Brun L., Leites M., Furtado A., Campos F., Roehe P., Puentes R., 2021. Field Evaluation of Commercial Vaccines against Infectious Bovine Rhinotracheitis (Ibr) Virus Using Different Immunization Protocols // *Vaccines* (Basel). – 2021. – Vol. 9 (Pt 4). – P. 408. doi: 10.3390/vaccines9040408

36. Castrucci G., Ferrari M., Marchini C., Salvatori D., Provinciali M., Tosini A., Petrini S., Sardonini Q., Lo Dico M., Frigeri F., Amici A. Immunization against bovine herpesvirus-1 infection. Preliminary tests in calves with a DNA vaccine // *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. – 2004. – Vol. 27 (Pt 3). – P. 171-179. doi: 10.1016/j.cimid.2003.09.001.

37. MacLachlan N.J. Herpesvirales / N.J. MacLachlan, Dubovi E.J., Barthold S.W., Swayne D.E., Winton J.R. // *Fenner's Veterinary Virology* (Fifth ed.). – San Diego, 2017. – P. 189-216.

38. Muylkens B., Thiry J., Kirten P., Schynts F., Thiry E. Bovine herpesvirus 1 infection and infectious bovine rhinotracheitis // *Vet Res*. – 2007. – Vol. 38 (Pt 2). – P. 181-209. doi: 10.1051/vetres:2006059.

39. Chothe S.K., Sebastian A., Thomas A., Nissly R.H, Wolfgang D., Byukusenge M., Mor S.K., Goyal S.M., Albert I., Tewari D., Jayarao B.M., Kuchipudi S. Whole-genome sequence analysis reveals unique SNP profiles to distinguish vaccine and wild-type strains of bovine herpesvirus-1 (BoHV-1) // *Virology*. – 2018. – Vol. 522. – P. 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.06.015>

40. Bovine herpesvirus type 1.1 complete genome [Electronic resource]. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/2653291?report=graph&tracks=\[key:sequence\\_track,name:Sequence,display\\_name:Sequence,id:STD649220238,annots:Sequence,ShowLabel:false,ColorGaps:false,shown:true,order:1\]\[key:gene\\_model\\_track,name:Genes,display\\_name:Genes,id:STD319498205,annots:Unnamed,Options:ShowAll,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,ShowLabel:true,shown:true,order:4\]\[key:feature\\_track,name:Repeat%20region,display\\_name:Repeat%20region,id:STD3463812800,subkey:repeat\\_region,annots:Unnamed,shown:true,order:5\]&assm\\_context=GCA\\_000847945.1&v=1:135301&c=000000&select=null&slim=0](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/2653291?report=graph&tracks=[key:sequence_track,name:Sequence,display_name:Sequence,id:STD649220238,annots:Sequence,ShowLabel:false,ColorGaps:false,shown:true,order:1][key:gene_model_track,name:Genes,display_name:Genes,id:STD319498205,annots:Unnamed,Options:ShowAll,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,ShowLabel:true,shown:true,order:4][key:feature_track,name:Repeat%20region,display_name:Repeat%20region,id:STD3463812800,subkey:repeat_region,annots:Unnamed,shown:true,order:5]&assm_context=GCA_000847945.1&v=1:135301&c=000000&select=null&slim=0) (date of the application 22 July 2024).
41. Ning Y., Huang Y., Wang M., Cheng A., Yang Q., Wu Y., Tian B., Ou X., Huang J., Mao S., Zhao X., Zhang S., Gao Q., Chen S., Liu M., Zhu D., Jia R. Alphaherpesvirus glycoprotein E: A review of its interactions with other proteins of the virus and its application in vaccinology // *Front. Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 970545. doi: 10.3389/fmicb.2022.970545
42. Woodbine K. A., Medley G. F., Moore S. J. A four-year longitudinal sero-epidemiological study of bovine herpesvirus type-1 (BHV-1) in adult cattle in 107 unvaccinated herds in south west England // *BMC Veter. res.* – 2009. – Vol. 5 (Pt 5). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-5-5>
43. Imbabi T.A.SH.M. (2018) Immunobiologicheskaya reaktivnost' krupnogo rogotogo skota pri specificheskoy profilaktike infekcionnogo rinotraheita i paragrippa-3 [Immunobiological reactivity of cattle for specific prevention of infectious rhinotracheitis and parainfluenza-3]. Diss. ... kand. vet. nauk: 06.02.02, Krasnodar, 190 p.
44. van Drunen Littel-van den Hurk S. Rationale and perspectives on the success of vaccination against bovine herpesvirus-1 // *Vet Microbiol.* – 2006. – Vol. 113 (Pt 3-4). – P.275-282. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.11.002.
45. Engels M., Gelderblom H., Darai G., Ludwig H. Goat Herpesviruses: Biological and Physicochemical Properties // *Journal of General Virology.* – 1983. – Vol. 64 (Pt 10). – P. 2237-2247. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-64-10-2237>
46. Lee M., Reed A., Estill C., Izume S., Dong J., Jin L. Evaluation of BHV-1 antibody titer in a cattle herd against different BHV-1 strains // *Vet Microbiol.* – 2015. – Vol. 179 (Pt 3-4). – P. 228-232. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.06.009.
47. Levings RL., Roth JA. Immunity to Bovine Herpesvirus 1: I. Viral lifecycle and innate immunity // *Animal Health Research Reviews.* – 2013. – Vol. 14 (Pt 1). – P. 88-102. doi:10.1017/S1466252313000042
48. Nandi S., Kumar M., Manohar M., Chauhan RS. Bovine herpes virus infections in cattle // *Anim Health Res Rev.* – 2009. – Vol. 10 (Pt 1). – P. 85-98. doi: 10.1017/S1466252309990028.
49. Jones C., Chowdhury S. A review of the biology of bovine herpesvirus type 1 (BHV-1), its role as a cofactor in the bovine respiratory disease complex and development of improved vaccines // *Anim Health Res Rev.* – 2007. – Vol. 8 (Pt 2). – P. 187-205. doi: 10.1017/S146625230700134X.
50. Sarangi LN., Naveena T., Rana SK., Surendra KSNL., Reddy RVC., Bajibabu P., Ponnanna NM., Sharma GK., Srinivasan VA., Evaluation of a specialized filter-paper matrix for transportation of extended bovine semen to screen for bovine herpesvirus-1 by real-time PCR // *J Virol Methods.* – 2018. – Vol. 257. – P. 1-6. doi: 10.1016/j.jviromet.2018.03.009.
51. Chase C.C.L., Fulton R.W., Toole D.O., Gillette B., Daly R.F., Perry G., Clement T. Bovine herpesvirus 1 modified live virus vaccines for cattle reproduction: Balancing protection with undesired effects // *Vet. Microbiol.* – 2017. – Vol. 206. – P.69–77.
52. Caselli E., Boni M., Di Luca D., Salvatori D., Vita A., Cassai E., A combined bovine herpesvirus 1 gB-gD DNA vaccine induces immune response in mice // *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* – 2005. – Vol. 28 (Pt 2). – P. 155-166. doi: 10.1016/j.cimid.2004.10.001.
53. Duque D., Estévez J.N.R., Abreu Velez A., Velasquez M.M., Durango J.C., Palacios D.M. Aspectos sobre Rinotraqueítis Infecciosa Bovina // *J. Agric. Anim. Sci.* – 2014. – Vol. 3 (Pt 1). – P. 58–71.

54. Nurmanov CH.A., Irgashev A.SH., Nurgaziev R.Z., Akhmedzhanov M.A., Isakeev M.K. Clinical signs and pathological changes in infectious rhinotracheitis in bovine // Vestnik KNAU. – 2020. – Vol. 2 (Pt 53). – P. 98–103. eLIBRARY ID: 44779103
55. Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) [Electronic resource]. – URL: <https://owlcation.com/stem/InfectiousBovineRhinotracheitis> (date of the application 22 July 2024).
56. Infekcionnyj rinotraheit [Infectious rhinotracheitis] [Electronic resource]. – URL: <https://ruminants.msd-animal-health.ru/disease/bolezni-korov/osnovnye-infektsionnye-bolezni/infektsionny-rinotrakheit/> (date of the application 22 July 2024).
57. Wang C., Chen Y., Chen X., Hu C., Chen J., Guo A. Evaluation of Antiviral Activity of Ivermectin against Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus in Rabbit Model // Animals. – 2023. – Vol. 13 (Pt 20). – P. 3164. <https://doi.org/10.3390/ani13203164>
58. Bovine Infectious Rhinotracheitis Virus, IBRV Real-time qPCR Kit [Electronic resource]. – URL: <https://www.ringbio.com/products/pcr/bovine-ibrv-real-time-qpcr-kit> (date of the application 22 July 2024).
59. Hi-PCR® Infectious Bovine Rhinotracheitis (IBR) Probe PCR Kit [Electronic resource]. – URL: <https://www.himedialabs.com/us/mbpcr164-hi-pcr-infectious-bovine-rhinotracheitis-ibr-probe-pcr-kit.html> (date of the application 22 July 2024).
60. IBR PCR Kit [Electronic resource]. – URL: <https://labotaq.com/producto/ibr-pcr-kit/> (date of the application 22 July 2024).
61. Test - sistema dlya diagnostiki infekcionnogo rinotraheita krupnogo rogatogo skota metodom polimeraznoj cepnoj reakcii v real'nom vremeni [Test - system for diagnosing infectious bovine rhinotracheitis using real-time polymerase chain reaction] [Electronic resource]. – URL: <http://www.td-prostore.ru/catalog/cow/test-sistemas/308/> (date of the application 22 July 2024).
62. Indirect ELISA for the detection of anti-BHV-1 antibodies in bovine serum and plasma [Electronic resource]. – URL: <https://www.innovative-diagnostics.com/produit/id-screen-ibr-indirect/> (date of the application 22 July 2024).
63. Competitive ELISA for the detection of antibodies against the gE protein of the BHV-1 virus in bovine serum, plasma and milk (individual, bulk or condensed milk samples) [Electronic resource]. – URL: <https://www.innovative-diagnostics.com/produit/id-screen-ibr-ge-competition/> (date of the application 22 July 2024).
64. Competitive ELISA for the detection of anti-gB antibodies in serum, plasma and milk samples [Electronic resource]. – URL: <https://www.innovative-diagnostics.com/produit/id-screen-ibr-gb-competition/> (date of the application 22 July 2024).
65. Nabor reagentov «BHV1 Bulk Milk Ab Test (IBR/BHV-1)» dlya diagnostiki metodom IFA [Reagent kit “BHV1 Bulk Milk Ab Test (IBR/BHV-1)” for diagnostics by ELISA] [Electronic resource]. – URL: [https://algimed.com/katalog/chemicals\\_and\\_kits/nabory-dlya-opredeleniya-metodom-ifa/nabor-reagentov-bhv1-bulk-milk-ab-test-ibr-bhv-1-dlya-diagnostiki-metodom-ifa.html](https://algimed.com/katalog/chemicals_and_kits/nabory-dlya-opredeleniya-metodom-ifa/nabor-reagentov-bhv1-bulk-milk-ab-test-ibr-bhv-1-dlya-diagnostiki-metodom-ifa.html) (date of the application 23 July 2024).
66. IDEXX IBR gE Ab Test [Electronic resource]. – URL: <https://www.idexx.com/en/livestock/livestock-tests/ruminant-tests/idexx-ibr-ge-ab-test/> (date of the application 22 July 2024).
67. Svanovir® IBR-Ab [Electronic resource]. – URL: <https://www.svanova.com/products/bovine/bp01.html> (date of the application 22 July 2024).
68. Cattletype® BHV 1 gB Ab [Electronic resource]. – URL: <https://shop.indical.com/en/assays-and-reagents/ready-to-use-assays/ruminants/cattletype-bhv1-gb-ab-5-elisa-plates.html?redirected=1> (date of the application 22 July 2024).
69. Nabor dlya vyyavleniya antitel k virusu infekcionnogo rinotraheita krupnogo rogatogo skota immunofermentnym metodom «IRT-SEROTEST» [Kit for detecting antibodies to infectious

bovine rhinotracheitis virus using the enzyme immunoassay method "IRT-SEROTEST"] [Electronic resource]. – URL: <http://www.td-prostore.ru/catalog/cow/diagnostica-ifa/irt-serotest-krs-ifa/> (date of the application 23 July 2024).

70. RISPOVAL IBR-marker inactivated [Electronic resource]. – URL: <https://www.zoetis.ie/products/beef-cattle/vaccines/rispoval-ibr-marker-inactivated.aspx> (date of the application 23 July 2024).

71. VAC-SULES PREMIUM [Electronic resource]. – URL: <https://www.laboratoriosmicrosules.com/en/producto/vac-sules-premium/> (date of the application 23 July 2024).

72. VAC-SULES REPRODUCTIVA FORTE [Electronic resource]. – URL: <https://www.laboratoriosmicrosules.com/en/producto/vac-sules-reproductiva-forte/> (date of the application 23 July 2024).

73. BioBos IBR marker zhivoj [BioBos IBR marker live] [Electronic resource]. – URL: <https://vetsnab.info/vetpreparaty/biobos-ibr-marker-zhivoj-biobos-marker-live/> (date of the application 23 July 2024).

74. Bovilis IBR marker inac Suspension for injection for cattle [Electronic resource]. – URL: <https://www.hpra.ie/homepage/veterinary/veterinary-medicines-information/find-a-medicine/item?p ano=VPA10996/200/001&t=Bovilis%20IBR%20marker%20inac%20Suspension%20for%20injection%20for%20cattle> (date of the application 23 July 2024).

75. TRIVAK [TRIVAC] [Electronic resource]. – URL: <https://vetsnab.info/vetpreparaty/trivak/> (date of the application 23 July 2024).

76. Vakcina polivalentnaya inaktivirovannaya kul'tural'naya protiv infekcionnogo rinotraheita, virusnoj diarei, paragrippa- 3, respiratorno-sincitial'noj infekcii krupnogo rogatogo skota «Pnevmovir» [Polyvalent inactivated cultural vaccine against infectious rhinotracheitis, viral diarrhea, parainfluenza-3, respiratory syncytial infection of cattle "Pneumovir"] [Electronic resource]. – URL: <https://belvitunifarm.by/catalog/vakczina-polivalentnaya-inaktivirovannaya-kulturalnaya-protiv-infekzionnogo-rinotraheita-virusnoj-diarei-paragrippa-3-respiratorno-sinczialnoj-infekczii-krupnogo-rogatogo-skota-pnevmovir/> (date of the application 23 July 2024).

77. Vakcina asociirovannaya protiv infekcionnogo rinotraheita, virusnoj diarei, rota- i koronavirusnoj infekcii, kolibakterioza i sal'monelleza krupnogo rogatogo skota «Baktovir-6» [Vaccine associated against infectious rhinotracheitis, viral diarrhea, rota and coronavirus infections, colibacillosis and salmonellosis in cattle "Bactovir-6"] [Electronic resource]. – URL: <https://vetsnab.info/vetpreparaty/vakczina-assoczirovannaya-protiv-infekzionnogo-rinotraheita-virusnoj-diarei-rota-i-koronavirusnoj-infekczii-kolibakterioza-i-salmonelleza-krupnogo-rogatogo-skota-baktovir-6/> (date of the application 23 July 2024).

78. Verhovskaya A. E., Sergeev V. A., Aliper T. I., Ivanov E. V. (2009) Osobennosti diagnostiki i profilaktiki virusnoj diarei krupnogo rogatogo skota [Features of diagnosis and prevention of viral diarrhea in cattle]. Veterinariya, vol. 8, pp.3-7.

79. Betancur C., González M., Reza L. Seroepidemiología de la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina en el municipio de Montería, Colombia // Rev MVZ Cordoba. – 2006. – Vol. 11(Pt 2). – P. 830-836. <https://doi.org/10.21897/rmvz.447>

80. Yatsentyuk S. P., Borunova S. M., Gnezdilova L. A., Pigina S. Yu, Pozyabin S. V., Abramov P. N. Viral contamination of bull semen used for artificial insemination // AIP Conf. Proc. – Moscow, 2023. – 2817, 020021. <https://doi.org/10.1063/5.0148879>

81. Ampe B., Duchateau L., Speybroeck N., Berkvens D., Dupont A., Kerkhofs P., Thiry E., Dispas M. Assessment of the long-term effect of vaccination on transmission of infectious bovine rhinotracheitis virus in cattle herds hyperimmunized with glycoprotein E-deleted marker vaccine // Am J Vet Res. – 2012. – Vol. 73(Pt 11). – P.1787-1793. doi: 10.2460/ajvr.73.11.1787.

82. Nurmanov CH.A. (2023) Diagnostika virusa infekcionnogo rinotraheita i morfologicheskie izmeneniya v organah KRS [Diagnosis of infectious rhinotracheitis virus and

- morphological changes in cattle organs]. Diss. ... kand. biol. nauk: 06.02.02, 06.02.01, Bishkek, 123 p. <https://jasulib.org/wp-content/uploads/2024/01/Dissertaciya-final.pdf>
83. Glotov A.G., Glotova T.I., Koteneva S.V. (2018) O kontaminacii importiruemoj fetal'noj syvorotki krovi krupnogo rogatogo skota pestivirusami kak faktore rasprostraneniya virusnoj diarei v usloviyah globalizacii: mini-obzor [On the contamination of imported fetal blood serum of cattle with pestiviruses as a factor in the spread of viral diarrhea in the context of globalization: a mini-review]. S.-h. boil, vol. 53 (2), pp. 248-257.
84. Lysenko A.P., Kuchval'skij M.V., Pritychenko A.N., Krasnikova E.L., Anikevich N.YU. (2022) Kontaminaciya embrional'nyh bych'ih syvorotok transformirovannymi mikobakteriyami tuberkuleza [Contamination of fetal bovine sera with transformed Mycobacterium tuberculosis]. *Ekologiya i zhivotnyj mir*, vol. 2, pp. 59-69. <https://doi.org/10.47612/2224-1647-2022-2-59-69>
85. Mishchenko V. A., Korpuseva T. I., Dumova V. V. (2014) Optimizaciya uslovij kul'tivirovaniya virusov KRS v perevivaemyh kul'turah kletok [Optimization of conditions for cultivating bovine viruses in continuous cell cultures]. *Veterinariya*, vol. 2, pp. 60-63.
86. Bosch JC., Kaashoek MJ., van Oirschot JT. Inactivated bovine herpesvirus 1 marker vaccines are more efficacious in reducing virus excretion after reactivation than a live marker vaccine // *Vaccine*. – 1997. – Vol. 15 (Pt 14). – P. 1512-1517. doi: 10.1016/s0264-410x(97)00092-3.
87. Park B.K., Bolin S.R. Molecular changes of bovine viral diarrhea virus polypeptides treated with binary ethylenimine, beta-propiolactone and formalin // *Res. Rep. Rural Dev. Admin. (L&V)*. – 1987. – Vol. 29. – P. 99–103.
88. Vsemirnaya organizaciya zdorov'ya zhivotnyh, glava 3.4.12 Infekcionnyj rinotraheit krupnogo rogatogo skota / Infekcionnyj pustuleznyj vul'vovaginit [World Organization for Animal Health, Chapter 3.4.12 Infectious bovine rhinotracheitis / Infectious pustular vulvovaginitis] [Electronic resource]. – URL: <https://rr-europe.woah.org/wp-content/uploads/2021/08/3-4-12.pdf> (date of the application 23 July 2024).
89. Prudnikov V.S., Gukov F.D., Luppova I.M., Zhukov A.I., Grushin V.N. (2005) Izuchenie immunomorfogeneza pri boleznyah i vakcinaciyah zhivotnyh [Study of immunomorphogenesis in animal diseases and vaccinations]. *Veterinariya*, vol. 4, pp. 20-23.
90. Righi C., Franzoni G., Feliziani F., Jones C., Petrini S. The Cell-Mediated Immune Response against Bovine alphaherpesvirus 1 (BoHV-1). *Infection and Vaccination // Vaccines (Basel)*. – 2023. – Vol. 11 (Pt 4). – P. 785. doi: 10.3390/vaccines11040785.
91. Vsemirnaya organizaciya zdorov'ya zhivotnyh, glava 3.4.7 Virusnaya diareya krupnogo rogatogo skota [World Organization for Animal Health, Chapter 3.4.7 Bovine Viral Diarrhea] [Electronic resource]. – URL: <https://rr-europe.woah.org/app/uploads/2021/08/3-4-7.pdf> (date of the application 23 July 2024).
92. Patel J.R., Shilleto R.W. Modification of active immunization with live bovine herpesvirus 1 vaccine by passive viral antibody // *Vaccine*. – 2005. – Vol. 23 (Pt 31). – P. 4023–4028. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.03.018.
93. Kornuta CA., Cheuquepán F., Bidart JE., Soria I., Gammella M., Quattrocchi V., Hecker YP., Moore DP., Romera SA., Marin MS., Zamorano PI., Langellotti CA. TLR activation, immune response and viral protection elicited in cattle by a commercial vaccine against Bovine Herpesvirus-1 // *Virology*. – 2022. – Vol. 566. – P. 98-105. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.11.014>
94. Ruiz-Sáenz J., Jaime J., Vera V. An inactivated vaccine from a field strain of bovine herpesvirus-1 (BoHV-1) has high antigenic mass and induces strong efficacy in a rabbit model // *Virologica Sinica*. – 2013. – Vol. 28. – P. 36–42. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12250-013-3283-z>
95. Spiridonov G.N., Makaev H.N., Gumerov V.G., Evstifeev V.V., Mahmutov A.F., Karimullina I.G. (2020) Rezul'taty doklinicheskogo ispytaniya vakciny associirovannoj protiv paragrippa-3 infekcionnogo rinotraheita, virusnoj diarei, rota- i koronavirusnoj infekcii krupnogo rogatogo skota [Results of a preclinical trial of a vaccine associated with parainfluenza-3 infectious rhinotracheitis, viral diarrhea, rota and coronavirus infections in cattle]. *Uchenye zapiski KGAVM im. N.E. Baumana*, vol.4, pp. 183-187.

96. Hou LN., Wang FX., Wang YX., Guo H., Liu CY., Zhao HZ., Yu MH., Wen YJ. Subunit vaccine based on glycoprotein B protects pattern animal guinea pigs from tissue damage caused by infectious bovine rhinotracheitis virus // *Virus Res.* – 2022. – 320:198899. doi: 10.1016/j.virusres.2022.198899.

97. Bosch JC., Kaashoek MJ., Kroese AH., van Oirschot JT. An attenuated bovine herpesvirus 1 marker vaccine induces a better protection than two inactivated marker vaccines // *Vet Microbiol.* – 1996. – Vol. 52 (Pt 3-4). – P. 223-234. doi: 10.1016/s0378-1135(96).

98. Gupta PK., Saini M., Gupta LK., Rao VD., Bandyopadhyay SK., Butchiaiah G., Garg GK., Garg SK. Induction of immune responses in cattle with a DNA vaccine encoding glycoprotein C of bovine herpesvirus-1 // *Vet Microbiol.* – 2001. – Vol. 78 (Pt 4). – P. 293-305. doi: 10.1016/s0378-1135(00)00304-7.

99. Xue W., Ellis J., Mattick D., Smith L., Brady R., Trigo E. Immunogenicity of a modified-live virus vaccine against bovine viral diarrhoea virus types 1 and 2, infectious bovine rhinotracheitis virus, bovine parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus when administered intranasally in young calves // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28 (Pt 22). – P. 3784-3792. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.043.

100. Chiang B.C., Smith P.C., Nusbaum K.E., Stringfellow D.A. The effect of infectious bovine rhinotracheitis vaccine on reproductive efficiency in cattle vaccinated during estrus // *Theriogenology.* – 1990. – Vol. 33 (Pt 5). – P. 1113-1120. doi: 10.1016/0093-691x(90)90071-z.

101. Petrini S., Martucciello A., Righi C., Cappelli G., Torresi C., Grassi C., Scoccia E., Costantino G., Casciari C., Sabato R. Assessment of different infectious bovine rhinotracheitis marker vaccines in calves // *Vaccines.* – 2022. – Vol. 10 (Pt 8). – P. 1204. <https://doi.org/10.3390/vaccines10081204>

102. Tomlinson M.S., Hopker A., Corbishley A. An outbreak of infectious bovine rhinotracheitis (IBR) in a herd vaccinated with a live glycoprotein E deleted (marker) bovine herpesvirus 1 (BoHV-1) vaccine: lessons to be learned // *Veterinary Record Case Reports.* – 2017. – Vol. 5 (Pt 2). – e000402. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2016-000402>

103. (2018) Vakcina asociirovannaya protiv paragrippa-3, infekcionnogo rinotraheita, virusnoj diarei, rota- i koronavirusnoj infekcij krupnogo rogatogo skota inaktivirovannaya emul'sionnaya [Vaccine associated against parainfluenza-3, infectious rhinotracheitis, viral diarrhoea, rota and coronavirus infections in cattle, inactivated emulsion] // Patent RU2696007C1. [https://yandex.ru/patents/doc/RU2696007C1\\_20190730](https://yandex.ru/patents/doc/RU2696007C1_20190730)

104. Petrova O. G. (2006) Immunoprofilaktika infekcionnogo rinotraheita krupnogo rogatogo skota sredi bykov-proizvoditelej s primeneniem immunomodulyatorov [Immunoprophylaxis of infectious bovine rhinotracheitis among breeding bulls using immunomodulators]. *Praktik*, vol. 3, pp. 69-72.

## ІРІ ҚАРА МАЛДЫҢ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ РИНОТРАХЕИТІ: ҚЫСҚАША ШОЛУ

Е.А. Булатов\* , А.К. Курмашева 

ҚР ДСМ «Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми зерттеу институты»,

Гвардейский ктк, Қазақстан

\*[ye.bulatov@biosafety.kz](mailto:ye.bulatov@biosafety.kz)

**Аннотация.** Ірі қара малдың жұқпалы ринотрахеиті (ІҚМ ЖРТ) – вирустық этиология ауруы, оның қоздырғышы герпесвирустар отбасының өкілі – 1 типті бұқа герпесвирусының вирусы (BHV-1) болып табылады. Инфекция барлық жерде кездеседі, тек кейбір елдер «ЖР-тан босатылған аумақтары» мәртебесін ала алды. Ел экономикасына әсер ететін негізгі жағымсыз салдарлар малдың репродуктивті және өнімді қасиеттерінің төмендеуі, сондай-ақ

малдың өлімі болып табылады. Аурудың клиникалық белгілері – қызба, жөтел, түсік түсіру, конъюнктивит. Аурудың көзі – ірі қара малдардан шыққан шырышты, түсік түсіретін материалдардан, экссудаттардан бөлінетін BHV-1 ДНҚ-сы. Вирион мақсатты тіндерге енген кезде тез көбейіп, жұқтырған жасушалардың лизисін тудырады. ЖРТ вирустың геномы 70-ке жуық ақуызды кодтайды, олардың кейбіреулері жұқтырған Т-жасушаларының заралы жасушаларын анықтауға кедергі келтіруі мүмкін, ал инфекцияның жасырын түрге өтуі ауру бойынша жағдайларды толығымен қиындатады. Вирус жануар стресстік жағдайда болған кезде қайта белсендірумен сипатталатындығына байланысты, отар арасында қоздырғыштың үздіксіз айналымы сөзсіз. BHV-1 диагностикасы үшін серология және гендік инженерия әдістеріне негізделген әртүрлі коммерциялық диагностикалық құралдар қолданылады. Ірі қара малдың ЖРТ алдын алу мақсатында жануарларды фармацевтикалық нарықта қолданылған вакциналармен иммунизациялайды. Сонымен қатар, ірі қара мал басын инфекциядан қорғауға қабілетті жаңа биопрепараттар жасау бойынша зерттеулер жүргізілуде.

**Түйін сөздер:** вирус; ІҚМ инфекциялық ринотрахеиті; патогенез; клиника; диагностика; алдын алу шаралары.

## INFECTIOUS BOVINE RHINOTRACHEITIS: A BRIEF OVERVIEW

E.A. Bulatov\* , A.K. Kurmasheva 

«Research Institute for Biological Safety Problems» Ministry of Health of the Republic of  
Kazakhstan, Gvardeysky, Kazakhstan

\*ye.bulatov@biosafety.kz

**Abstract.** Infectious bovine rhinotracheitis (IBR) is a disease of viral etiology, the causative agent of which is a member of the herpesvirus family - bovine herpesvirus type 1 (BHV-1). The infection is widespread, and only some countries have been able to obtain the status of IBR -free territories. The main negative consequences affecting the country's economy are a decrease in the reproductive and productive properties of livestock, as well as the death of the animal. Clinical symptoms of the disease are fever, cough, abortion, conjunctivitis. Sources of infection are sick cattle, in whose secretions from mucous membranes, abortive materials, and exudates DNA of BHV-1 can be detected. The virion, upon penetration into target tissues, rapidly replicates, causing lysis of infected cells. The genome of the virus encodes about 70 proteins, some of which can prevent the detection of infected cells by T cells, and the spread of infection into a latent form completely complicates the situation with IBR. Due to the fact that the virus is characterized by reactivation when the animal is under stressful conditions, continuous circulation of the pathogen among the herd is inevitable. Various commercial diagnostic tests based on serology and genetic engineering methods are used to diagnose BHV-1. In order to prevent IBR, animals are immunized with vaccines that are used in the pharmaceutical market. At the same time, research is being conducted to create new biological products that can protect cattle from disease.

**Keywords:** virus; infectious bovine rhinotracheitis; pathogenesis; clinic; diagnostics; prevention.

## IMMUNE STATUS OF POULTRY TO NEWCASTLE DISEASE VIRUS IN KAZAKHSTAN

E.D.Burashev , M.B. Orynbayev , Kh.B. Abeuov , R.A. Rystaeva ,  
Z.D. Omarova , A.B. Tulendibayev , T.U. Argimbayeva , D.A Alibekova ,  
N.A. Aubakir , T.T.Yermekbay\* 

RSE «Research Institute for Biological Safety Problems» of the Ministry of Healthcare of the  
Republic of Kazakhstan, Gvardeysky, Kazakhstan

\*ett707@mail.ru

**Abstract.** The causative agents of viral diseases among birds are widespread in nature. The spread of Newcastle among wild and domestic bird populations requires veterinary services to take effective control measures based on molecular epidemiological data.

The article presents data from monitoring studies on Newcastle disease in various regions of Kazakhstan. Collection of samples from poultry and wild birds was carried out in private farmsteads in different regions of Kazakhstan.

In order to determine the immune status of birds in individual farms and poultry farms, we conducted studies on the presence of antibodies to the Newcastle disease virus in the blood of birds.

It has been established that 82.3% of birds from private farms and poultry farms have antibodies to the Newcastle disease virus in the blood sera. In Kostanay, Akmola, Turkestan and North Kazakhstan regions, the percentage of immune birds is above 80%, in Zhambyl, Kyzylorda, West Kazakhstan, Almaty and Abay the percentage of immune birds is within 55-72.1%.

In Aktobe and Atyrau regions, 1-32% of birds have antibodies to the ND virus. It is likely that in these areas birds are not vaccinated across the entire population. The risk of developing ND is average.

**Key words:** virus; Newcastle disease; linked immunosorbent assay; monitoring.

### Introduction

Newcastle disease (ND) is a highly contagious viral infection of birds, characterized by pneumonia, encephalitis, multiple petechial hemorrhages and damage to internal organs [1].

Epizootic welfare in poultry farms of the Republic of Kazakhstan is maintained through intensive vaccination of birds, starting from the first days of life [2]. Many farms have developed vaccination schemes to maintain a high number of post-vaccination antibodies, which is required to ensure immunity of birds to ND. However, despite all the measures taken, epizootic outbreaks of ND cause damage to poultry farming in Kazakhstan [3, 4].

Outbreaks of ND are registered annually in private farmsteads where bird vaccination is not carried out. Thus, in 2019, an outbreak of ND was registered in private farmsteads in the village of Karasu, Rodnikovskiy rural district, Osakarovskiy district, Karaganda region. In 2022, the disease and death of birds as a result of an outbreak of Newcastle disease were noted in a private farmstead in the Baizak district of the Zhambyl region. Many cases of bird death remain unnoticed and are not officially registered [5].

The research was carried out by employees of the RSE at the Scientific Research Institute for Biological Safety Problems of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan within the framework of the scientific and technical program “Biological Safety of the Republic of Kazakhstan: Threat Assessment, Scientific and Technical Foundations for Their Prevention and Elimination” for the period 2021-2023.

It should also be noted that the laboratory "Monitoring of infectious diseases" of the Research Institute for Biological Safety Problems of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan currently continues to conduct monitoring visits to different regions of the country according to the calendar plan of the current year and the results of the diagnostic studies will be summarized by the end of the calendar year.

These studies are important because such diagnostic studies are necessary for the fight against ND in the territory of the Republic of Kazakhstan for timely forecasting and planning of anti-epizootic measures by the country's veterinary service, and these studies are also needed for the future veterinary well-being of our state.

The purpose of the study is to determine the immune status of poultry to the ND virus in Kazakhstan.

### **Materials and methods**

In order to determine the immune status for ND, 100-500 samples of bird blood serum were collected and delivered to the laboratory "Monitoring of Infectious Diseases" of the RSE "RIBSP" from different regions of the Republic of Kazakhstan. To determine the seroprevalence for ND, the ELISA kit, Newcastle Disease Virus Antibody Test Kit – IDEXX, was used.

Determination of the presence of antibodies to the Newcastle disease virus in the blood serum of birds was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Newcastle Disease Virus Antibody Test Kit test system, according to the method described by SOP- QMS-RIBSP-NR-492-2020 [6].

### **Research results**

In order to determine the immune status of poultry in private farmsteads and poultry farms, we conducted studies of bird blood serum for the presence of antibodies to the ND virus.

The results of the study are presented in Figure 1.

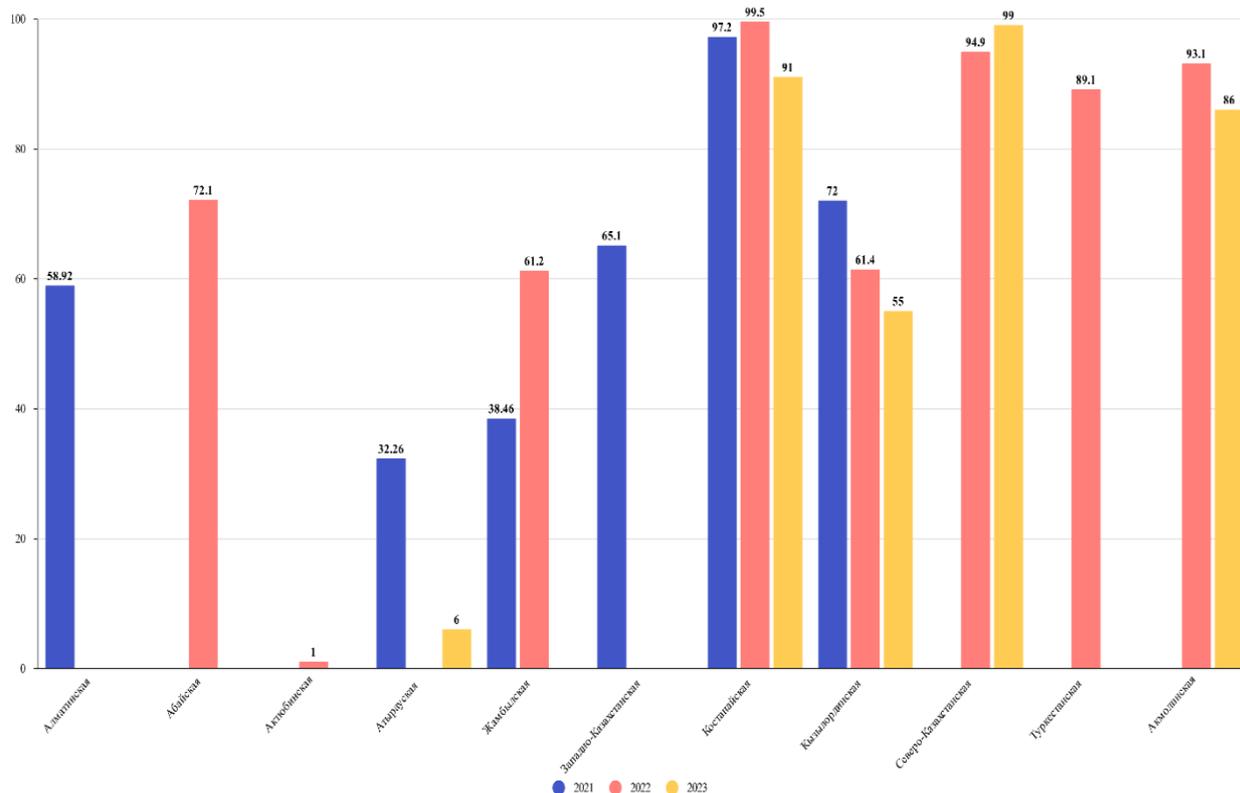


Figure 1 – Immune status of poultry to ND virus in Kazakhstan

As a result of the studies, it was found that 82.3% of birds from private farmsteads and poultry farms have antibodies to the ND virus in the blood serum. In Kostanay, Akmola, Turkestan and North Kazakhstan regions, the percentage of immune birds is above 80%, in Zhambyl, Kyzylorda, West Kazakhstan, Almaty and Abay regions, the percentage of immune birds is within 55-72.1%.

In the Aktobe and Atyrau regions, 1-32% of birds have antibodies to the ND virus. Probably, in these regions, birds are vaccinated without covering the entire population. The risk of developing ND is medium.

Previously, we have shown that Newcastle disease viruses belonging to genotypes VI and VII constantly circulate among wild and domestic birds (Figure 2). Genotype VII viruses are of particular importance, as they cause the majority of epizootic outbreaks among domestic birds in Asia, Europe and Africa. It was found that genotype VIIb Newcastle disease virus circulates among wild birds in Kazakhstan.

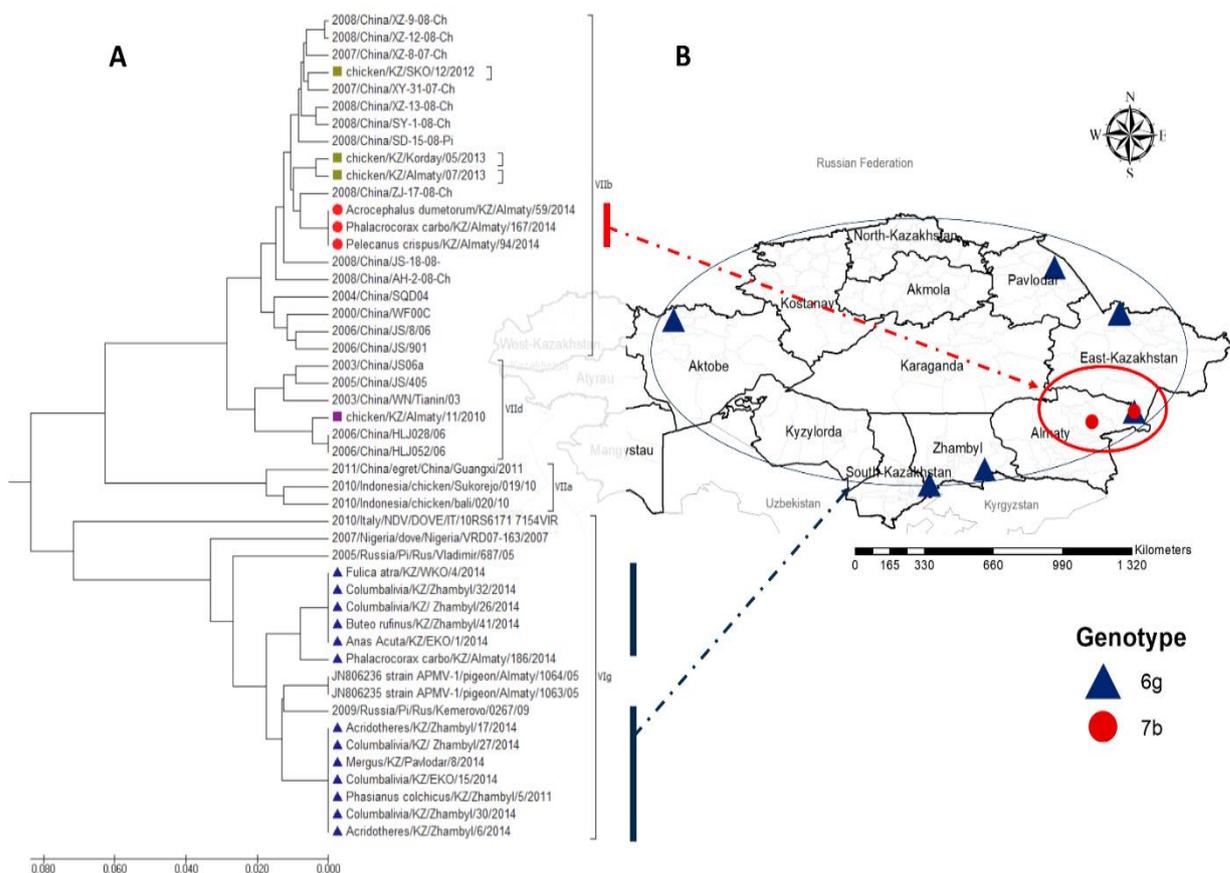


Figure 2 – Genetic diversity of Newcastle disease viruses isolated from wild birds in Kazakhstan

It has also been shown that ND viruses isolated from dead vaccinated poultry farm birds belong to genotype VIId. Virus isolates isolated from unvaccinated birds in private farmsteads in Almaty, Zhambyl and North Kazakhstan regions were classified as genotype VIIb.

Our data show that, despite the geographical remoteness of the outbreaks, the same genotypes circulate in northern Kazakhstan as in the southern regions of the country. These data confirm that each genetic group has its own geographical range, and its distribution is possibly related to the migration routes of wild birds.

### Discussions

The results of studies to determine the immune status to the ND virus show that on average 50% and more than 80% of birds from private farmsteads and poultry farms in the Kostanay, Akmola, Turkestan and North Kazakhstan regions (80%) have antibodies to the BN virus in their blood serum, and in the Zhambyl, Kyzylorda, West Kazakhstan, Almaty and Abay regions the percentage of immune birds is within 55-72.1%, and in the Aktobe and Atyrau regions 1-32% of birds have antibodies to the ND virus. It is likely that in these regions the poultry population is not being fully vaccinated.

Previous isolation studies have been conducted to determine ND virus subtypes. It was established that the virus isolates isolated from unvaccinated birds in private farmsteads in the Almaty, Zhambyl and North Kazakhstan regions were classified as genotype VIIb.

Such monitoring and diagnostic studies will be continued annually and based on the results, recommendations will be made for the country's veterinary service in the fight and planning of IEM in ND.

### **Conclusions**

Therefore, the spread of ND in Kazakhstan requires veterinary services to develop effective disease control measures, taking into account data from serological analysis and molecular epidemiology.

Monitoring paramyxoviruses in wild and domestic birds in their natural habitats will increase our knowledge of the epidemiology, ecology and genetic relationships of these viruses and will enable us to assess the risk of virus transmission between domestic and wild birds. This knowledge will facilitate the assessment of risks to poultry and wild bird populations, as well as provide information about currently circulating viruses. Therefore, continued surveillance of paramyxoviruses among wild and poultry populations in Central Asia and Kazakhstan is strongly recommended.

*\*The article is written based on the results of research obtained within the framework of the scientific and technical program "Biological safety of the Republic of Kazakhstan: threat assessment, scientific and technical foundations for their prevention and elimination" for 2021-2023.*

**Acknowledgment:** The authors express their gratitude to the head and all the executors of the scientific and technical program "Biological safety of the Republic of Kazakhstan: threat assessment, scientific and technical foundations for their prevention and elimination" for 2021-2023 for their support in obtaining research results for the preparation of this article.

**Conflict of interest:** The authors have no conflict of interest in publishing materials in the article.

### **References**

1. Molecular and biological properties of pathogenic newcastle disease viruses isolated in Kazakhstan. M.B. Orynbaev, K.T. Sultankulova, A.A. Kerimbaev, V.M. Strochkov, E.K. Shalgynbaev, Z.D. Omarova, G.K. Musaeva, E.D. Burashev, Zh.K. Kydyrbaev, A.R. Sansyzbai
2. Biologia agriculturae, 2016, volumen 51, 12, pp. 255-263 epidemiologia hypothetica virus.
3. Agrariam Kazakhstan casachia diurna agriculturae. <http://abkaz.kz/pticevodstvo-kazaxstana-sostoyanie-i-problemy-razvitiya/> 25.11.2020 г.
4. Bogoyavlensky Andrey Pavlinovich, Berezin Vladimir Eleazarovich. Infectiones virales in gallinis industrialibus agriculturae et quaestionibus diagnosis eorum. Biotechnologia. Sectio 2.
5. Nayak DP, Hui EK-W, Barman S: Assembly and budding of influenza virus. // Virus Research 2004, 106:147-165.
6. Newcastle disease virus (NDV), ELISA protocol for detecting antibodies. // SOP- QMS-RIBSP-NR -492-2020.

## Литература

1. Molecular and biological properties of pathogenic newcastle disease viruses isolated in Kazakhstan. M.B. Orynbaev, K.T. Sultankulova, A.A. Kerimbaev, V.M. Strochkov, E.K. Shalgynbaev, Z.D. Omarova, G.K. Musaeva, E.D. Burashev, Zh.K. Kydyrbaev, A.R. Sansyzbai
2. Сельскохозяйственная биология, 2016, том 51, '2, с. 255-263 Молекулярная эпидемиология вирусов.
3. Казахстанская сельскохозяйственная газета Аграрий Казахстана. <http://abkaz.kz/pticevodstvo-kazaxstana-sostoyanie-i-problemy-razvitiya/> 25.11.2020 г.
4. Богоявленский Андрей Павлинович, Березин Владимир Элеазарович. Вирусные инфекции в промышленном птицеводстве и проблемы их диагностики. Биотехнология. Секция 2.
5. Nayak DP, Hui EK-W, Barman S: Assembly and budding of influenza virus. // Virus Research 2004, 106:147-165.
6. Вирус болезни Ньюкасла (ВБН), протол ИФА для выявления антител. // СОП-СМК-НИИПББ-НР-492-2020

## ИММУННЫЙ СТАТУС ДОМАШНЕЙ ПТИЦЫ К ВИРУСУ БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА В КАЗАХСТАНЕ

Е.Д. Бурашев , М.Б. Орынбаев , Х.Б. Абеуов , Р.А. Рыстаева , З.Д.Омарова ,  
А.Б Тулендибаев , Т.У. Аргимбаева , Д.Ә. Әлібекова ,  
Н.А. Әубәкір , Т.Т. Ермакбай\* 

«Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК  
пгт Гвардейский, Казахстан  
\*ett707@mail.ru

**Аннотация.** Возбудители вирусных заболеваний птиц широко распространены в природе. Распространение болезни Ньюкасла среди диких и домашних популяций птиц требует от ветеринарных служб принятия мер по разработке эффективных мер борьбы на основе молекулярно-эпидемиологических данных.

В статье представлены данные мониторинговых исследований по БН в различных регионах Казахстана. Сбор образцов от домашней и дикой птицы проводился в частных подворьях разных областей Казахстана.

С целью определения иммунного статуса птиц в индивидуальных хозяйствах и птицефабриках нами были проведены исследования на наличие антител к вирусу болезни Ньюкасла среди птиц.

Установлено, что в сыворотках крови у 82,3 % птиц частных подворий и птицеводческих хозяйств имеются антитела к вирусу БН. В Костанайской, Акмолинской, Туркестанской и Северо-Казахстанской областях процент иммунных птиц выше 80 %, Жамбылской, Кызылординской, Западно-Казахстанской, Алматинской и Абайской процент иммунных птиц в пределах 55-72,1 %.

В Актюбинской и Атырауской областях 1-32 % птиц имеют антитела к вирусу БН. Вероятно в данных областях птиц вакцинируют не охватывая все поголовье. Риск возникновения БН средний.

**Ключевые слова:** вирус; болезнь Ньюкасла; подтип; иммуноферментный анализ; мониторинг.

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ҮЙ ҚҰСТАРЫНЫҢ НЬЮКАСЛ АУРУЫНА ИМУНДЫҚ МӘРТЕБЕСІ

Е.Д. Бурашев<sup>ID</sup>, М.Б. Орынбаев<sup>ID</sup>, Х.Б. Абеуов<sup>ID</sup>, Р.А. Рыстаева<sup>ID</sup>, З.Д.Омарова<sup>ID</sup>,  
А.Б Тулендибаев<sup>ID</sup>, Т.У. Аргимбаева<sup>ID</sup>, Д.Ә. Әлібекова<sup>ID</sup>,  
Н.А. Әубәкір<sup>ID</sup>, Т.Т. Ермекбай\*<sup>ID</sup>

ҚР ДСМ «Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты»  
Гвардейск қтк, Қазақстан  
\*ett707@mail.ru

**Аннотация.** Құстардың вирустық ауруларының қоздырғыштары табиғатта кең таралған. Ньюкасл ауруының жабайы және үй құстары популяциясы арасында таралуы ветеринариялық қызметтерден молекулярлық эпидемиологиялық деректер негізінде тиімді күрес шараларын әзірлеу үшін шаралар қабылдауды талап етеді.

Мақалада Қазақстанның әртүрлі аймақтарындағы Ньюкасл ауруы бойынша мониторингтік зерттеулердің деректері берілген. Үй құстары және жабайы құстардан сынамаларды алу Қазақстанның әртүрлі аймақтарындағы жүргізілді.

Жеке шаруашылықтар мен құс фабрикаларындағы құстардың иммундық жағдайын анықтау мақсатында құстардың қанында Ньюкасл ауруы вирусына қарсы антиденелердің болуына зерттеулер жүргізілді.

Жеке шаруашылықтар мен құс фабрикаларының құстарының 82,3% қан сарысуында VN вирусына қарсы антиденелер бар екені анықталды. Қостанай, Ақмола, Түркістан және Солтүстік Қазақстан облыстарында иммундық құстардың үлесі 80%-дан жоғары болса, Жамбыл, Қызылорда, Батыс Қазақстан, Алматы және Абай қалаларында иммундық құстардың үлесі 55-72,1%-ды құрайды.

Ақтөбе және Атырау облыстарында құстардың 1-32 пайызында Ньюкасл ауруы вирусына қарсы антиденелер бар. Бұл аймақтарда құстарға бүкіл популяцияға вакцина салынбаған болуы мүмкін. Ньюкасл ауруы даму қаупі орташа.

**Негізгі сөздер:** вирус; Ньюкасл ауруы; иммуноферменттік талдау; бақылау.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА ПО ХОЛЕРЕ В МИРЕ И В КАЗАХСТАНЕ ЗА 2022-2024 ГГ

Б. Тойжанов\*<sup>ID</sup>, Р. Мусагалиева<sup>ID</sup>, З. Жумадилова<sup>ID</sup>, Г. Токмурзиева<sup>ID</sup>, М. Кульбаева,  
Д. Өтебай, С. Умарова<sup>ID</sup>

«Национальный научный центр особо опасных инфекций им. М. Айкимбаева»,  
Алматы, Казахстан.  
\*toizhanov\_b@mail.ru

**Аннотация.** В данной работе приводится обзор мониторинга распространения холеры в мире, странах СНГ и в Республике Казахстан с оценкой рисков возможного заноса и дальнейшего распространения этого особо опасного заболевания среди населения страны. Рассматриваются пути заноса, меры предупреждения и сдерживания распространения, с целью обеспечения эпидемиологического благополучия и биологической безопасности населения Республики Казахстан за 2022–2023 годы и за шесть месяцев 2024 года.

Несмотря на проведение широкомасштабной вакцинации населения Азии и Африки наблюдается тенденция к росту в динамике заболеваемости холерой в мире. За 2022–2023 годы и за шесть месяцев 2024 года в мире, в 44 странах зарегистрировано 1 135 601 больных холерой, из них 9297 с летальным исходом. В том числе по странам: в Европе заболело 147, умерло 2; в Азии - 666 350/620; в Африке - 458 316/7357; в Северной и Центральной Америке - 10788/1318. ВОЗ информировала о импортированных случаях холеры в страны Азии, Америки, в том числе Карибского бассейна, Европы и Австралии с Океанией. В 24 странах выявлены эндемичные по холере административные территории. По данным ВОЗ, нарастающий рост уровня заболеваемости холерой связан с социальными и природными рисками, обусловленных чрезвычайными ситуациями различного происхождения, наличием эндемичных очагов, завозами инфекции и других факторов риска. Прогноз по холере в мире на 2024-2025 гг. с учетом установленной высокой степени активизации эпидемического процесса является неблагоприятным. Для Республики Казахстан прогноз по холере определяется наличием внешних рисков, обусловленных продолжением седьмой пандемии холеры, возможных завозов инфекции в регионы страны.

**Ключевые слова:** *V. cholerae*; холера; завоз; эндемичные очаги; мониторинг; прогноз.

### Введение

На современном этапе холера остается одной из значимых инфекций в мире, которая имеет тенденцию к быстрому распространению, вызывая большие экономические потери. Эпидемиологический анализ вспышки холеры в мире и случаев заболевания холерой в Казахстане показал, что инфекция имеет склонность к быстрому распространению при наличии комплекса определенных факторов: скученность населения, низкий социальный уровень, слабое обеспечение качественной питьевой водой, активный миграционный процесс, большой диапазон вариабельности самого вибриона, бесконтрольное применение антибиотиков и т. д. [1].

Седьмая пандемия холеры продолжается более 60 лет. Всемирная организация здравоохранения отметила, что несмотря на такой длительный период, инициативы стран и коллективная глобальная работа привели к обнадеживающим результатам, которые могут иметь решающее значение для долгосрочной национальной и глобальной борьбы с холерой. Хотя истинное глобальное бремя болезни не полностью отражается в ежегодных докладах государств членов ВОЗ об эпидемиологических показателях холеры, общее число случаев холеры в 2018 г. было на 60% ниже, чем в 2017 г. [2].

По данным ProMed, несмотря на откровенно прохладное отношение многих стран Евразийского и Американского континентов, холера является одной из актуальнейших проблем последнего двадцатилетия. Мир живет в период седьмой пандемии этой инфекции, которая среди прочих особо опасных в эпидемиологическом отношении заболеваний, пожалуй, на первом месте по социальной значимости.

Официальные данные по заболеваемости холерой являются лишь вершиной айсберга, истинные значения заболеваемости и летальности при этой инфекции намного превышают их. Эксперты ВОЗ сообщают, что ежегодно в мире фиксируются от 3 млн. до 5 млн. случаев холеры, в результате чего погибает до 120 тыс. человек. Это расхождение, по мнению исследователей, связано с неполной регистрацией и ограничениями в системах надзора, включающими несовместимость определений понятия «больной», «случай заболевания» и отсутствие стандартной терминологии. Регистрируемое число случаев заболеваний не включает оценочные данные в 500000-700000 ежегодных случаев заболеваний, называемых «острой водной диареей», в Юго-Восточной и Центральной Азии. На подаваемую информацию по заболеваемости холерой влияет и боязнь санкций, связанных с путешествиями и торговлей, недоучет больных ослабляет эффективность мероприятий по контролю [3]. К многочисленным особенностям течения современного холерного эпидемического процесса относится огромное количество больных с бессимптомным носительством возбудителя, играющих основную роль в распространении инфекции в популяции людей, что, несомненно, отразится на уровне иммунного статуса населения охваченной пандемией огромных территорий. Это может иметь определенное значение для общего человеческого генофонда.

### **Материалы и методы**

При выполнении данной работы использованы эпидемиологические, микробиологические, экологические и статистические методы исследования, а также использованы данные ВОЗ, ProMed, результаты эпидемиологического мониторинга холеры в Республике Казахстан за период 2022-2024 гг.

### **Результаты**

С 2022 по 2024 год (по июль) в 43 странах мира зарегистрировано 1 135 601 больных холерой, 9297 с летальным исходом. В том числе: в Европе заболело 147, умерло 2; в Азии - 666 350/620; в Африке - 458 316/7357; Северной и Центральной Америке - 10788/1318 (рисунок 1).

За истекший период 2024 года в 44 странах мира регистрировалось около 200 169 случаев холеры, 1928 - летальным исходом, в том числе зарегистрировано 19 межгосударственных завозов болезни.

По сравнению с 2022 годом в 2023 году в мире, по данным ВОЗ, регистрация больных холерой увеличено на 80%, а с летальным исходом на 73,6% больше.

По сравнению с 2022 годом в 2024 году за пять месяцев в мире, по данным ВОЗ, регистрация больных холерой увеличено на 22%, а с летальным исходом на 20% больше (рисунок 2).

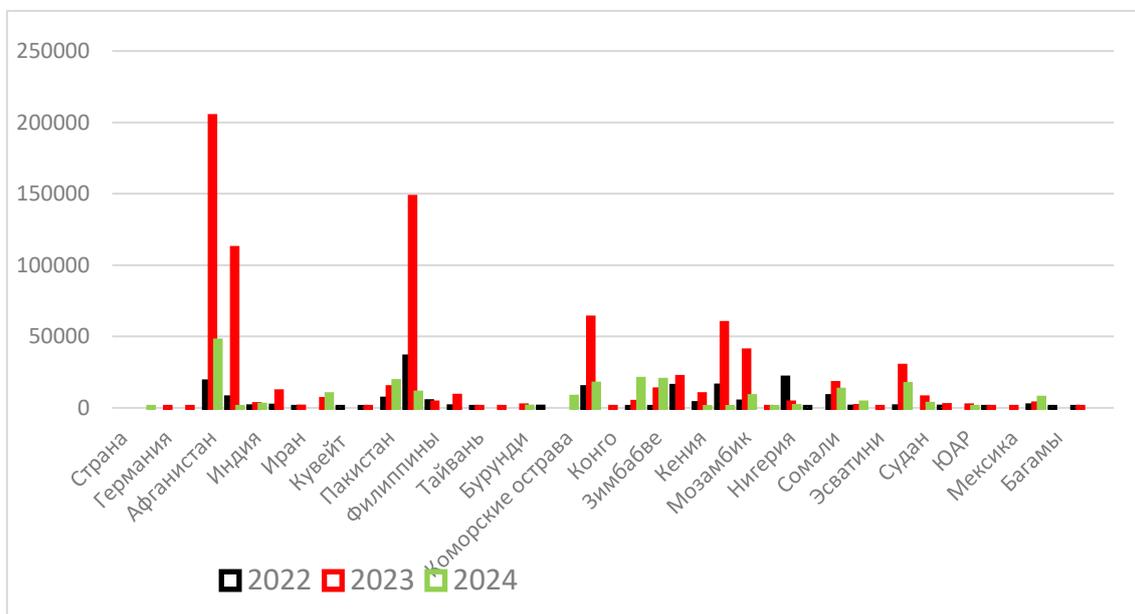


Рисунок 1 – Регистрации больных холерой и летальных исходов в мире и их процентное соотношение за 2022-2024 гг.

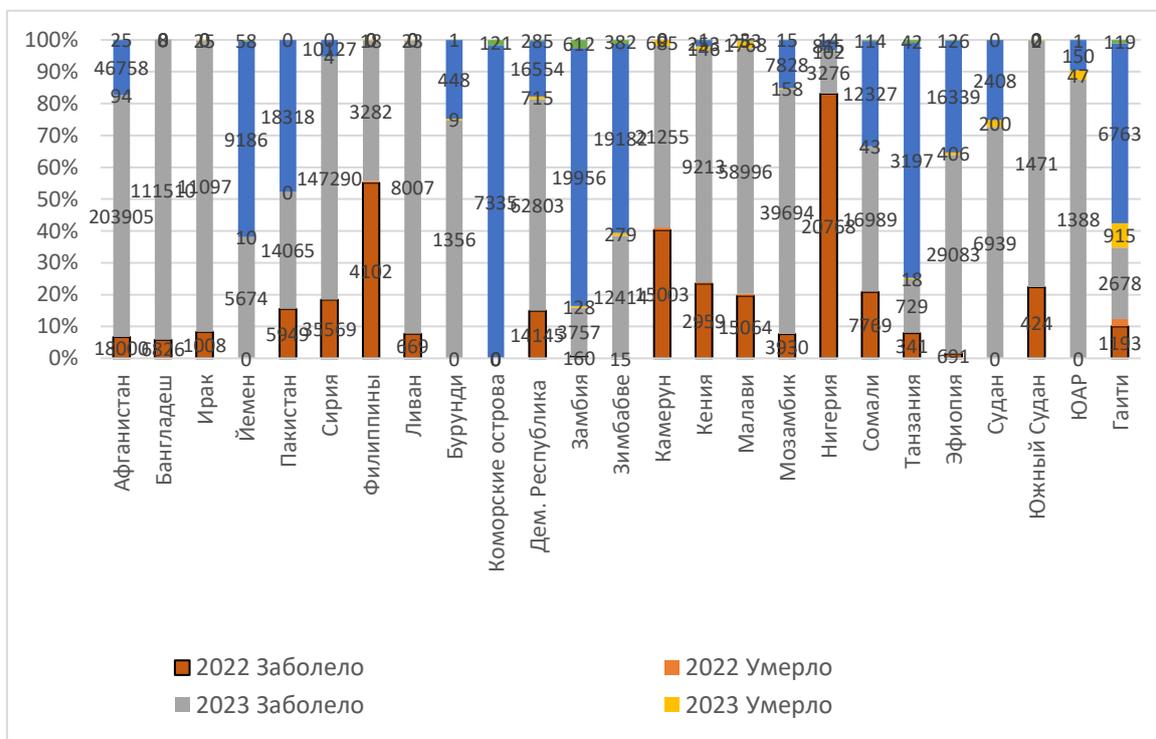


Рисунок 2 – Наибольшее количество регистрации больных холерой и летальных исходов в мире и их процентное соотношение за 2022-2024 гг.

Эксперты ВОЗ обеспокоены сложившейся ситуацией и ими прогнозируется возможность проявления очередной пандемии холеры. В таблице 1 отражены наиболее крупные эпидемии холеры в мире за 2022-2024 гг.

Таблица 1 – Наиболее крупные эпидемии холеры в мире за 2022-2024 гг. по данным ВОЗ

| Страна                                       | 2022     |        | 2023     |        | 2024                  |                     |
|--|----------|--------|----------|--------|-----------------------|---------------------|
|  | заболело | умерло | заболело | умерло | заболело за 5 месяцев | умерло за 5 месяцев |
| Афганистан                                   | 18000    | 12     | 203905   | 94     | 46758                 | 25                  |
| Бангладеш                                    | 6826     | -      | 111510   | -      | 8                     | -                   |
| Ирак   | 1008     | 5      | 11097    | 25     | -                     | -                   |
| Йемен  | -        | -      | 5674     | 10     | 9186                  | 58                  |
| Пакистан                                     | 5949     | 17     | 14065    | -      | 18318                 | -                   |
| Сирия  | 35569    | 90     | 147290   | 4      | 10127                 | -                   |
| Филиппины                                    | 4102     | 37     | 3282     | 18     | -                     | -                   |
| Ливан  | 669      | 0      | 8007     | 23     | -                     | -                   |
| Всего случаев Азии                           | 72123    | 161    | 504830   | 174    | 84397                 | 83                  |
| Бурунди                                      | -        | -      | 1356     | 9      | 448                   | 1                   |
| Коморские острова                            | -        | -      | -        | -      | 7335                  | 121                 |
| Дем. Республика Конго                        | 14145    | -      | 62803    | 715    | 16554                 | 285                 |
| Замбия                                       | 160      | -      | 3757     | 128    | 19956                 | 612                 |
| Зимбабве                                     | 15       | -      | 12414    | 279    | 19182                 | 382                 |
| Камерун                                      | 15003    | 298    | 21255    | 685    | -                     | -                   |
| Кения  | 2959     | 55     | 9213     | 146    | 253                   | 1                   |
| Малави                                       | 15064    | 470    | 58996    | 1768   | 253                   | 3                   |
| Мозамбик                                     | 3930     | 21     | 39694    | 158    | 7828                  | 15                  |
| Нигерия                                      | 20768    | -      | 3276     | 102    | 815                   | 14                  |
| Сомали                                       | 7769     | 37     | 16989    | 43     | 12327                 | 114                 |
| Танзания                                     | 341      | 6      | 729      | 18     | 3197                  | 42                  |
| Эфиопия                                      | 691      | 24     | 29083    | 406    | 16339                 | 126                 |
| Судан  | -        | -      | 6939     | 200    | 2408                  | -                   |
| Южный Судан                                  | 424      | 1      | 1471     | 2      | -                     | -                   |
| ЮАР  | -        | -      | 1388     | 47     | 150                   | 1                   |
| Всего случаев Африка                         | 81269    | 912    | 269363   | 4706   | 107045                | 1717                |
| Гаити  | 1193     | 283    | 2678     | 915    | 6763                  | 119                 |
| Всего случаев Северная и Центральная Америка | 1193     | 283    | 2678     | 915    | 6763                  | 119                 |

В Казахстане холера не является эндемичным заболеванием, но с изменением климата, большой трансформацией водных источников и активной миграцией населения регистрация возбудителя холеры отмечается с регулярным постоянством. Изучение экологических и эпидемиологических предпосылок распространения холеры имеет большое значение в эпидемиологическом мониторинге за холерой в республике [4].

Результаты мониторинга холеры по Республике Казахстан в 2022 году. За 2022 год в Республике Казахстан зарегистрировано 16026 случаев ОКИ, из них обследованы на холеру – 15419, по результатам лабораторных исследований от 8 больных выделен холерный вибрион *V. cholerae non O1* группы.

С профилактической целью обследовано на холеру 15673 человек декретированного континента. Результаты всех проведенных исследований отрицательные.

В 2022 году по Республике при исследовании 21309 проб воды с объектов окружающей среды выделено *V. cholerae O1* серогруппы – 2 (0,02%), *V. cholerae non O1* серогруппы – 2790 (13,0%).

Учитывая выделение холерных вибрионов *V. cholerae non O1* от людей (7 случаев г. Шымкент), а так же наличие положительных проб из объектов окружающей среды (в 13,0% исследованных пробах воды), благоприятные климатические условия (высокая  $t^{\circ}$ ), ситуация по холере оценивается как неустойчивая, что может способствовать росту заболеваемости ОКИ в осенний период.

С целью обеспечения готовности медицинских организаций к выявлению, локализации и предупреждению распространения холеры в республике специалистами санитарно-эпидемиологической службы проводятся санпросвет работы.

За 11 месяцев 2023 года в Республике Казахстан зарегистрировано 20 493 случаев ОКИ, из них обследовано на холеру – 17 778 (86,7%), результаты лабораторных исследований отрицательные [5].

С профилактической целью обследовано на холеру 19 522 человек декретированного континента. Результаты всех проведенных исследований - отрицательные.

По Республике исследовано проб воды из внешней среды – 25 412, из них в 2 471 пробе выделен *V. cholerae non O1* (9,72 %), в 5 пробах (0,01%) выделено три культуры *V. cholerae O1 Inaba* и две культуры *V. cholerae O1 Ogawa*: в г. Уральск и Туркестанской области.

За 6 месяцев 2024 года в Республике Казахстан зарегистрировано 9 339 случаев ОКИ, из них обследовано на холеру – 4 496 (48,1%), результаты - отрицательные.

За шесть месяцев 2024 года в Республике исследовано всего 8 815 проб воды, из них в 603 пробах изолирован *V. cholerae non O1*.

В течение года с учетом эпидемиологических и санитарно-гигиенических показаний осуществляется постоянный контроль за объектами внешней среды (реки, водоемы, зоны рекреации).

Ежегодно специалистами противочумной и санитарно-эпидемиологической службы страны исследуется до 9 тысяч проб питьевой воды, вода для централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения до 2 тысяч проб. Также исследуется вода в местах массового организованного рекреационного водопользования (зоны отдыха, бассейны, фонтаны, аквапарки) и до 6 тыс. проб из точек, имеющих эпидемиологическое значение по холере (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты мониторинга холеры в пробах воды в Республике Казахстан за период 2022-2023, 2024 г за 6 месяцев

| Годы                  | Исследовано всего проб воды | Выделено всего холерных вибрионов |      |    |       |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------|----|-------|
|                       |                             | O1                                | O139 | RO | не O1 |
| 2022 г                | 21309                       | 2                                 | -    | -  | 2790  |
| 2023 г                | 25412                       | 5                                 | -    | -  | 2471  |
| 2024 г (за 6 месяцев) | 8815                        | -                                 | -    | -  | 603   |

В апреле 2024 г. зарегистрированы два случая завоза холеры – один был завезён транзитным пассажиром, гражданкой Республики Кыргызстан, второй случай завезен гражданином Российской Федерации, прибывшим из г. Дели (Индия). Выделенный штамм от первой больной был идентифицирован как *Vibrio cholerae O1 El-Tor Ogawa*, токсигенный, вирулентный эпидемически значимый. Второй случай подтвержден только молекулярно-генетическим методом, штамм генетически идентифицирован как *Vibrio cholerae O1 El-Tor* и имеют гены токсигенности *ctx AB*, *tcpA*.

### Обсуждение

По официальным данным ВОЗ, холера ежегодно регистрируется в 45-60 странах мира, из них свыше 50 – это страны Африки, с летальностью до 4,4% [6]. Во многих регионах смертность достигает 10-20%, а в отдельных странах этот показатель превышает 40% от всех выявленных больных. Такое фатальное течение инфекционного процесса характерно для Африканских стран и связано со многими причинами, в первую очередь – это социально неблагоприятные условия существования населения. В первую очередь – проблемы питьевой воды, медицинского обеспечения, эпидемиологического контроля. Именно на Африканский континент приходится свыше 70% больных холерой.

Определяющим моментом, по мнению большинства исследователей, было формирование стойких и временных вторичных эндемичных очагов. По данным Москвитиной с соавторами установлено, что к 2012 г. в пяти странах Южной, Юго-Западной и Центральной Азии (Индия, Бангладеш, Иран, Афганистан и Китай), 29 странах Восточного, Западного, Центрального и Южного регионов Африки сформировались эндемичные очаги, где холеру регистрируют ежегодно без завозов извне от пяти до десяти и более лет. Удельный вес больных холерой в странах Африки с эндемичными очагами составил 95,5% [7].

Эпидемии и вспышки на всех континентах вызваны высокопатогенными геновариантами *V. cholerae O1* биовара Эль Тор, содержащими аллели гена В-субъединицы холерного токсина классического типа, с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам, что приводило к возникновению длительных вспышек с тяжелым клиническим течением заболевания [8–11].

Представляют интерес данные о выделении *V. cholerae O1 classical*, положительных на ген *ctxB-cl* в МАМА ПЦР, в Бангладеш, из прудов Мирпур Мазар и Абдуллахпур Бридж [12].

Несомненно, одной из причин высокого уровня эпидемического потенциала холеры в мире явилась высокая пластичность этиологического агента седьмой пандемии этой опасной инфекции – холерного вибриона биоварианта Эльтор [13].

В настоящее время известно 206 серологических групп холерного вибриона, из которых O9, O15, O28, O74, O37 и O75 (ранее O141) содержат ген холерного токсина и являются этиологическим агентом диарей, в том числе с тяжелым клиническим течением [14].

Одной из глобальных проблем современной инфектологии является проблема антибиотикорезистентности плазмидного и хромосомного происхождения. Та же тенденция отмечается и среди штаммов холерного вибриона, циркулирующих в странах Азии, Африки и на других континентах. В геноме штаммов холерного вибриона из Гаити и Южной Азии обнаружено наличие SXT интегративного конъюгативного элемента, обуславливающего резистентность к нескольким антибиотикам [15].

Таким образом, в первое десятилетие 21 века сохраняется тенденция роста заболеваемости холерой, эпидемический процесс характеризуется не только интенсивностью, но и экстенсивностью течения. Этому способствуют, кроме всего прочего, в первую очередь, сокрытие истинных показателей заболеваемости холерой во многих странах мира по политическим и экономическим соображениям, формирование вторичных эндемичных очагов в ряде стран Азии и Африки, повышенная миграционная активность населения, биологические особенности современной популяции холерного вибриона, сочетающего в себе оптимальные для эпидемического и пандемического проявления свойства двух биологических вариантов *V. cholerae* O1 – классического и эльтор. Все это чревато неблагоприятными последствиями для мирового сообщества.

Важность совершенствования эпидемиологического надзора по холере возросла в связи с тем, что в последнее двадцатилетие в Казахстане были отмечены неоднократные завозные случаи холеры.

С возрастающим объемом торгово-экономических, культурных, туристических и миграционных процессов с зарубежными странами, в том числе неблагополучными по холере, существует постоянная угроза завоза ее на территорию республики.

Холера все еще остается международной проблемой, которая не только не утратила своей актуальности, но и усложнилась в связи с выявленной вариабельностью этиологического компонента и увеличением миграционной активности населения мира. Несмотря на значительные усилия национальных служб здравоохранения различных стран по борьбе с холерой, широкое распространение инфекции остановить не удастся. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от холеры умирает около 120 000 человек. Особенностью современной холеры является широкое распространение и длительная циркуляция холерных вибрионов в воде открытых водоемов, канализационных сточных водах, где вибрионы находят оптимальную температуру и щелочную среду, что способствует их размножению и накоплению.

### **Заключение**

По сравнению с 2022 годом в 2023 году в мире регистрация больных холерой увеличено на 80%, а с летальным исходом на 73,6% больше.

По сравнению с 2022 годом в 2024 году за пять месяцев в мире регистрация больных холерой увеличено на 22%, а с летальным исходом на 20% больше.

Эксперты ВОЗ обеспокоены сложившейся ситуацией и им прогнозируется возможность проявления очередной пандемии холеры.

Несмотря на проведение широкомасштабной вакцинации населения Азии и Африки наблюдается тенденция к росту в динамике заболеваемости холерой в мире, за период 2023 по 2024 год (по июль) в мире зарегистрировано 1 135 601 больных холерой, 9297 с летальным исходом, в 44 странах мира.

По данным ВОЗ, нарастающий рост уровня заболеваемости холерой связано с социальными и природными рисками, обусловленных чрезвычайными ситуациями различного происхождения, наличием эндемичных очагов, завозами инфекции и других факторов риска. Прогноз по холере в мире на 2024-2025 гг. с учетом установленной высокой степени активизации эпидемического процесса является неблагоприятным. Для Республики Казахстан прогноз по холере определяется наличием внешних рисков, обусловленных продолжением седьмой пандемии холеры, возможных завозов инфекции в регионы страны.

Успех контроля завоза и распространения холеры и профилактики укоренения холерных вибрионов в окружающей среде в значительной степени предопределяется своевременной лабораторной диагностикой возбудителя, определением его характеристик, проведением рациональных лечебных и профилактических мер. Для улучшения профилактических работ необходимо внедрение современных технологий диагностических исследований и эпидемиологических расследований.

С целью предотвращения распространения заболевания холерой на территории республики необходимо обеспечение противоэпидемической готовности и настороженности медицинских работников для оперативного выявления больного холерой (трупа) и проведения противоэпидемических мероприятий. Готовность медицинских организаций к оперативному реагированию и проведению противоэпидемических мероприятий в случае завоза и распространения холеры – один из ключевых моментов обеспечения эпидемиологического благополучия и биологической безопасности населения Республики Казахстан.

**Конфликт интересов:** авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

**Источник финансирования.** Работа была выполнена в рамках НТП «Совершенствование мер обеспечения биологической безопасности в Казахстане: противодействие опасным и особо опасным инфекциям» на 2023-2025 гг., ИРН BR218004/0223.

### Литература

1. Mussagaliyeva R. Abstract -'Antibiotic-resistant *cholerae* strains isolated in Kazakhstan', *Cholerae Importation and Proliferation in the Republic of Kazakhstan // The third International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011)*, Austria, 4-7 February – Vienna. – 2011. – <https://esociety.netkey.at/isid/imed/abstract>.
2. Москвитина Э.А., Янович Е.Г., Кругликов В.Д., Куриленко М.Л., Титова С.В., Пичурина Н.Л. и др. Холера: мониторинг эпидемиологической обстановки в мире и России (2010–2019 гг.). Прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 2. – С. 38–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-38-47
3. Ежемесячная информация о карантинных заболеваниях за рубежом. - 2012 г. - № 8.
4. Weekly epidemiological record. World Health Organization, Geneva. 1995-2012 years.

5. Супотницкий М. В. Холера на Гаити // Биопрепараты. – 2010. – № 4. – С. 47-50.
6. Ломов Ю. М., Москвитина Э. А. Эпидемиологическая обстановка по холере в мире, странах СНГ и России. Прогноз. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2010. – Вып. 104. – С. 11-13.
7. Москвитина Э. А., Мазрухо А. Б., Адаменко О. Л., Кругликов В. Д. Холера в начале XXI века. Прогноз на глобальном уровне // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. – Вып. 111. – С. 11-16.
8. Verma J., Bag S., Saha B., Kumar P., Ghosh T.S., Dayal M., Senapati T., Mehra S., Dey P., Desigamani A., Kumar D., Rana P., Kumar B., Maiti T.K., Sharma N.C., Bhadra R.K., Mutreja A., Nair G.B., Ramamurthy T., Das B. Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2019. – 116(13):6226–31. DOI: 10.1073/pnas.1900141116.
9. Bundi M., Shah M.M., Odoyo E., Kathiiko C., Wandera E., Miring'u G., Guyo S., Langat D., Morita K., Ichinose Y. Characterization of *Vibrio cholerae* O1 isolates responsible for *cholerae* outbreaks in Kenya between 1975 and 2017 // Microbiol. Immunol. – 2019. – 63(9):350–8. DOI: 10.1111/1348-0421.12731.
10. Hounmanou Y.M.G., Leekitharoenphon P., Kudirkiene E., Mdegela R.H., Hendriksen R.S., Olsen J.E., Dalsgaard A. Genomic insights into *Vibrio cholerae* O1 responsible for *cholerae* epidemics in Tanzania between 1993 and 2017 // PLoS. Negl. Trop. Dis. 13(12):e0007934. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007934.
11. Weill F-X., Domman D., Njamkepo E., Almesbahi A.A., Naji M., Nasher S.S., Rakesh A., Abdullah M. Assiri, Sharma N.C., Kariuki S., Pourshafie M.R., Rauzier J., Abubakar A., Carter J.Y., Wamala J.F., Seguin C., Bouchier C., Malliavin T., Bakhshi B, Abulmaali H.H.N., Kumar D., Njoroge S.M., Malik M.R., Kiiru J., Luquero F.J., Azman A.S., Ramamurthy T., Thomson N.R., Quilici M-L. Genomic insights into the 2016–2017 *cholera* epidemic in Yemen // Nature. – 2019; 565:230–3. DOI: 10.1038/s41586-018- 0818-3.
12. Kabir A., Khaleque M., Akhter H., Begum A. Seasonal Pattern of Pathogenic *V. cholerae* and *V. paraheamolyticus* in Surface Water of Dhaka, Bangladesh. Mymensingh Med. J. 2019; 28(4):872– 80. PMID: 31599254
13. Еженедельный эпидемиологический обзор ВОЗ (2000-2012 гг.).
14. Москвитина Э. А., Мазрухо А. Б., Адаменко О. Л., Кругликов В. Д. Холера в начале XXI века. Прогноз на глобальном уровне // Проблемы особо опасных инфекций. - Вып. 111. – 2012. - С. 11-16.
15. Ломов Ю. М., Москвитина Э. А., Арешина О. А., Адаменко О. Л. Оценка эпидемиологической обстановки по холере в мире в современный период. Прогноз. // Проблемы особо опасных инфекций. - Вып. 107. – 2011. – С. 16-19.

## References

1. Mussagaliyeva R. Abstract -'Antibiotic-resistant *cholerae* strains isolated in Kazakhstan', *Cholerae* Importation and Proliferation in the Republic of Kazakhstan // The third International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED 2011), Austria, 4-7 February – Vienna. – 2011. – <https://esociety.netkey.at/isid/imed/abstract>.
2. Moskvitina E.A., Yanovich E.G., Kruglikov V.D., Kurilenko M.L., Titova S.V., Pichurina N.L. i dr. Holera: monitoring epidemiologicheskoi obstanovki v mire i Rossii (2010–2019

gg.). Prognoz na 2020 g. // Problemy osobo opasnyh infektsii. – 2020. – № 2. – S. 38–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-38-47

3. Ejemesyachnaya informatsiya o karantinnyh zabolevaniyah za rubejom. - 2012 g. - № 8.

4. Weekly epidemiological record. World Health Organization, Geneva. 1995-2012 years.

5. Supotnitskii M. V. Holera na Gaiti // Biopreparaty. – 2010. – № 4. – S. 47-50.

6. Lomov Yu. M., Moskvitina E. A. Epidemiologicheskaya obstanovka po holere v mire, stranah SNG i Rossii. Prognoz. // Problemy osobo opasnyh infektsii. – 2010. – Vyp. 104. – S. 11-13.

7. Moskvitina E. A., Mazruho A. B., Adamenko O. L., Kruglikov V. D. Holera v nachale XXI veka. Prognoz na globalnom urovne // Problemy osobo opasnyh infektsii. – 2012. – Vyp. 111. – S. 11-16. Verma J., Bag S., Saha B., Kumar P., Ghosh T.S., Dayal M., Senapati T., Mehra S., Dey P., Desigamani A., Kumar D., Rana P., Kumar B., Maiti T.K., Sharma N.C., Bhadra R.K., Mutreja A., Nair G.B., Ramamurthy T., Das B. Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholera* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2019. – 116(13):6226–31. DOI: 10.1073/pnas.1900141116.

8. Bundi M., Shah M.M., Odoyo E., Kathiiko C., Wandera E., Miring'u G., Guyo S., Langat D., Morita K., Ichinose Y. Characterization of *Vibrio cholerae* O1 isolates responsible for *cholerae* outbreaks in Kenya between 1975 and 2017 // Microbiol. Immunol. – 2019. – 63(9):350–8. DOI: 10.1111/1348-0421.12731.

9. Hounmanou Y.M.G., Leekitcharoenphon P., Kudirkiene E., Mdegela R.H., Hendriksen R.S., Olsen J.E., Dalsgaard A. Genomic insights into *Vibrio cholerae* O1 responsible for *cholerae* epidemics in Tanzania between 1993 and 2017 // PLoS. Negl. Trop. Dis. 13(12):e0007934. DOI:10.1371/journal.pntd.0007934.

10. Weill F-X., Domman D., Njamkepo E., Almesbahi A.A., Naji M., Nasher S.S., Rakesh A., Abdullah M. Assiri, Sharma N.C., Kariuki S., Pourshafie M.R., Rauzier J., Abubakar A., Carter J.Y., Wamala J.F., Seguin C., Bouchier C., Malliavin T., Bakhshi B., Abulmaali H.H.N., Kumar D., Njoroge S.M., Malik M.R., Kiiru J., Luquero F.J., Azman A.S., Ramamurthy T., Thomson N.R., Quilici M-L. Genomic insights into the 2016–2017 *cholera* epidemic in Yemen // Nature. – 2019; 565:230–3. DOI: 10.1038/s41586-018-0818-3.

11. Kabir A., Khaleque M., Akhter H., Begum A. Seasonal Pattern of Pathogenic *V. cholerae* and *V. paraheamolyticus* in Surface Water of Dhaka, Bangladesh. Mymensingh Med. J. 2019; 28(4):872–80. PMID: 31599254

12. Ejenedelnyi epidemiologicheskii obzor VOZ (2000-2012 gg.).

13. Moskvitina E. A., Mazruho A. B., Adamenko O. L., Kruglikov V. D. Holera v nachale XXI veka. Prognoz na globalnom urovne // Problemy osobo opasnyh infektsii. - Vyp. 111. – 2012. - S. 11-16.

14. Lomov Yu. M., Moskvitina E. A., Areşina O. A., Adamenko O. L. Otsenka epidemiologicheskoi obstanovki po holere v mire v sovremennyi period. Prognoz. // Problemy osobo opasnyh infektsii. - Vyp. 107. – 2011. – S. 16-19.

## 2022-2024 ЖЫЛДАРДАҒЫ ӘЛЕМДЕ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАНДА ТЫРЫСҚАҚ БОЙЫНША ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Б. Тойжанов\*<sup>ID</sup>, Р. Мусағалиева<sup>ID</sup>, З. Жумадилова<sup>ID</sup>, Г. Токмурзиева<sup>ID</sup>, М. Кульбаева,  
Д. Өтебай, С. Умарова<sup>ID</sup>

«М.Айқымбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар ұлттық ғылыми орталығы»,  
Алматы, Қазақстан  
\*toizhanov\_b@mail.ru

**Аннотация.** Бұл жұмыста әлемде, ТМД елдерінде және Қазақстан Республикасында тырысқақтың таралу мониторингіне шолу жасалады, бұл аса қауіпті аурудың ел халқына ену және одан әрі таралу қаупі бағаланады. Қазақстан Республикасы халқының 2022-2023 жылдардағы және 2024 жылғы алты айдағы эпидемиологиялық саламаттылығы мен биологиялық қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында әкелу жолдары, таралуының алдын алу және тежеу шаралары қаралады.

Азия мен Африка халқын кең ауқымды вакцинациялауға қарамастан, әлемде тырысқақпен сырқаттанушылық динамикасында өсу үрдісі байқалады. 2022-2023 жылдары және 2024 жылдың бес айында әлемде 44 елде тырысқақпен ауыратын 1 135 601 науқас тіркелген, оның 9297-сі өліммен аяқталған. Оның ішінде елдер бойынша: Еуропада 147 ауырып, 2 қайтыс болды; Азияда - 666 350/, 620; Африкада - 458 316/7357; Солтүстік және Орталық Америкада - 10788/1318. ДДҰ Азия, Америка, соның ішінде Кариб теңізі, Еуропа және Австралия елдеріне импортталған тырысқақ жағдайлары туралы хабарлады. 24 елде тырысқақпен эндемиялық әкімшілік аумақтар анықталды. ДДҰ мәліметтері бойынша, тырысқақпен сырқаттанушылық деңгейінің өсуі әртүрлі шығу тегі төтенше жағдайларға, эндемиялық ошақтардың болуына, инфекцияның әкелінуіне және басқа да қауіп факторларына байланысты әлеуметтік және табиғи қауіптермен байланысты. Эпидемиялық процестің белсенділенуінің белгіленген жоғары дәрежесін ескере отырып, әлемдегі тырысқақ бойынша 2024-2025 жылдарға арналған болжам қолайсыз болып табылады. Қазақстан Республикасы үшін тырысқақ бойынша болжам тырысқақтың жетінші пандемиясының жалғасуына, инфекцияның ел өңірлеріне ықтимал әкелінуіне байланысты сыртқы тәуекелдердің болуымен айқындалады.

**Түйін сөздер:** V. Cholerae; холера; тасымалдану; эндемиялық ошақтар; бақылау; болжам.

## EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF CHOLERA IN THE WORLD AND IN KAZAKHSTAN FOR 2022-2024

B. Toyzhanov\*<sup>ID</sup>, R. Musagalieva<sup>ID</sup>, Z. Zhumadilova<sup>ID</sup>, G. Tokmurzieva<sup>ID</sup>, M. Kulbaeva,  
D. Utebay, S. Umarova<sup>ID</sup>

«National Scientific Center for Especially Dangerous Infections named after M. Aikimbayev»,  
Almaty, Kazakhstan  
\*toizhanov\_b@mail.ru

**Abstract.** This paper provides an overview of the monitoring of the spread of cholera in the world, the CIS countries and the Republic of Kazakhstan with an assessment of the risks of possible introduction and further spread of this particularly dangerous disease among the population of the country. The ways of introduction, measures to prevent and contain the spread are considered in order to ensure the epidemiological well-being and biological safety of the population of the Republic of Kazakhstan for 2022-2023 and for six months of 2024.

Despite the large-scale vaccination of the population of Asia and Africa, there is an upward trend in the dynamics of the incidence of cholera in the world. In 2022-2023 and in the five months of 2024, 1,135,601 cholera patients were registered in 44 countries worldwide, of which 9297 were fatal. Including by country: 147 people fell ill in Europe, 2 died; in Asia - 666 350/620; in Africa - 458 316/7357; in North and Central America - 10788/1318. WHO has reported imported cholera cases to countries in Asia, the Americas, including the Caribbean, Europe and Australia with Oceania. Administrative territories endemic to cholera have been identified in 24 countries. According to WHO, the increasing increase in the incidence of cholera is associated with social and natural risks caused by emergencies of various origins, the presence of endemic foci, imported infections and other risk factors. The forecast for cholera in the world for 2024-2025, taking into account the established high degree of activation of the epidemic process, is unfavorable. For the Republic of Kazakhstan, the cholera forecast is determined by the presence of external risks caused by the continuation of the seventh cholera pandemic, possible imports of infection to the regions of the country.

**Keywords:** V. cholera; cholera; importation; endemic foci; monitoring; forecast.

## ЗНАЧЕНИЕ И РОЛЬ СТАНДАРТОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Б.Б. Мусабаева\*<sup>ID</sup>, С.Ю. Дубешко<sup>ID</sup>, Э.А. Абдуллаев<sup>ID</sup>, Ш.К. Турсунова<sup>ID</sup>,  
А.Б. Джумагазиева<sup>ID</sup>, А.Б. Сейсембекова<sup>ID</sup>, Р.Г. Шукуров

АО «Научный центр противомикробных препаратов», г. Алматы, Казахстан  
\*bagila.muss@gmail.com

**Аннотация.** Стандарты играют важную роль в обеспечении биологической безопасности путем установления и соблюдения определенных требований и нормативов. Они способствуют систематизации и стандартизации процессов и процедур, направленных на предотвращение, детектирование и реагирование на потенциальные угрозы.

Биологическая безопасность становится все более актуальной в условиях глобализации и развития науки и технологий. В мире, где угрозы от биологических агентов могут иметь широкий спектр проявлений – от эпидемий и пандемий до биотерроризма и экологических катастроф – стандарты играют ключевую роль в защите общества и окружающей среды. Появление заразных заболеваний, как естественных, так и преднамеренных, среди людей, животных и растений. Требуется многосторонних режимов биологического контроля для национальной безопасности и защиты окружающей среды.

В настоящей статье представлен обзор нормативно-правовой базы по биобезопасности и биозащите.

**Ключевые слова:** стандарты; биологическая безопасность; биологическая защита; биологические риски; биологические угрозы.

### Введение

Недавний опыт пандемии COVID-19 показал, что, несмотря на начальную уверенность правительств некоторых развитых стран в своей готовности справиться с опасным вирусом, показатели заболеваемости и смертности в странах Северной Америки и Европы оказались едва ли не худшими в мире. Ситуация очевидным образом усугублялась общей неэффективностью принимаемых мер, связанной в том числе, с тем, что решения о введении карантина принимались слишком поздно. Кроме этого отмечались такие проблемы как: неготовность медицинских учреждений к наплыву пациентов, нехватка ресурсов – от средств индивидуальной защиты до клинического оборудования, отсутствие терапевтических протоколов и массовое принудительное вакцинирование населения фармацевтическими продуктами, безопасность и эффективность которых не была должным образом подтверждена. Эти явления нужно оценивать как признаки неготовности к вызовам, связанным с появлением новых опасных возбудителей.

К настоящему времени, когда ужас от прошедшей пандемии уже покинул общественное сознание, а специалисты-эпидемиологи заговорили о будущих угрозах гипотетической пандемии Х, назрела необходимость оценить текущее состояние нормативно-правовой базы, касающейся биобезопасности и биозащиты. Вызывает неподдельный интерес насколько опыт, в том числе негативный, эпидемии был учтён при разработке актуальных стандартов, направленных на профилактику биологических угроз и обеспечение безопасности населения. Мы решили обратить своё внимание на стандарты потому, что, в конечном итоге, именно стандарты, как часть действующей нормативно-правовой базы являются основой нашей уверенности в готовности к будущим биологическим угрозам.

Перед тем, как приступить к анализу, необходимо рассмотреть применяемую терминологию. Так, согласно Закону Республики Казахстан «О стандартизации»,

стандартизация – это деятельность, направленная на обеспечение безопасности и качества объектов стандартизации и достижение оптимальной степени упорядочения требований к объектам стандартизации посредством установления положений для всеобщего, многократного использования в отношении реально существующих и потенциальных задач [1].

Определение «стандарт» приводится Национальным органом по стандартизации в США – Американским национальным институтом стандартов и технологии (NIST) [2]:

- 1) «Правило, условие или требование»;
- 2) Описание следующей информации для продуктов, систем, услуг или практики:
  - классификация компонентов;
  - спецификация материалов, характеристик или операций;
  - разграничение процедур.

Система биологической безопасности должна функционировать в соответствии с общими стандартами, а потенциальные последствия развития опасной биологической ситуации требуют создания единой системы обеспечения биобезопасности страны.

В условиях растущей глобализации и достижений в области наук о жизни, таких как молекулярная биология, микробиология, вирусология, медицина, биотехнология и геномная инженерия, вопросы обеспечения биологической безопасности и управления биологическими рисками посредством стандартизации становятся всё более актуальными.

Основными факторами, усугубляющими негативное воздействие биологических угроз в настоящее время, являются:

- массовые вспышки заболеваний, эпидемии и эпизоотии в природных очагах опасных инфекций и особо опасных инфекции;
- аварии и диверсии на объектах, работающих с патогенами опасных инфекций при отсутствии необходимого уровня физической защите;
- биотерроризм.

В широком значении, биологическая безопасность затрагивает области здравоохранения, санитарно-эпидемиологического благополучия, экологической, ветеринарной и фитосанитарной безопасности, гражданской защиты и науки [3].

«Биобезопасность» имеет несколько общепринятых определений в зависимости от рассматриваемой дисциплины (ветеринария, пищевая, медицина, экология или космическая наука), ее языковых корней или даже страны, в которой используется. Вот несколько примеров:

- «Безопасность в отношении воздействия биологических исследований на человека и окружающую среду» (Merriam-webster, 2019 г.) [4].
- «(Лабораторная) биобезопасность описывает принципы сдерживания, технологии и практики, которые применяются для предотвращения непреднамеренного воздействия патогенов и токсинов или их случайного выброса» (ВОЗ, 2006 г.) [5].
- «Принципы и практика предотвращения непреднамеренного выброса или случайного воздействия биологических агентов и токсинов» (ОИЕ, 2017 г.) [6].
- «Практика и меры контроля, которые снижают риск непреднамеренного воздействия или выброса биологических материалов» (ISO, 2019 г.) [7].
- «Необходимость защиты здоровья человека и окружающей среды от возможного неблагоприятного воздействия продуктов современной биотехнологии», т.е. концепция биобезопасности, описанная во введении Картахенского протокола (SCBD, 2000 г.) [8].

Также этот термин иногда используется как синоним «биозащиты», хотя он сам по себе имеет много разных определений:

- «Комплекс управленческих и физических мер, предназначенных для снижения риска заноса, установления и распространения болезней, инфекций или инвазий животных в популяцию животных, из нее и внутри нее» (ОИЕ, 2017 г.) [6].
- «(Лабораторная) биозащита описывает защиту, контроль и ответственность за агенты и токсины ценных биологических материалов в лабораториях с целью предотвращения их

потери, кражи, неправильного использования, перенаправления, несанкционированного доступа или преднамеренного несанкционированного выпуска» (ВОЗ, 2006 г.) [5].

• «Практики и меры контроля, которые снижают риск потери, кражи, неправильного использования, перенаправления или преднамеренного несанкционированного выпуска биологических материалов» (ISO, 2019 г.) [7].

В результате такого разнообразия термины «биобезопасность» и «биозащита» часто используются без какого-либо согласованного определения или сферы действия. Национальный исследовательский совет США четко суммирует разницу: «Биобезопасность – это защита людей от вредных «микробов»; биозащита – это защита «микробов» от плохих людей» [9].

### *1. Правовое регулирование в области биологической безопасности и биологической защиты*

1.1 Национальные нормативно-правовые документы, обеспечивающие биологическую безопасность и биологическую защиту в Республике Казахстан.

Законодательство Республики Казахстан в сфере биологической безопасности состоит из множества законов, нормативных актов и других документов. Основой правового регулирования в области санитарно-эпидемиологического благополучия являются Конституция, Кодекс «О здоровье народа и системе здравоохранения», Закон «О биологической безопасности», а также другие законодательные акты, касающиеся охраны окружающей среды и здоровья населения.

Вопросы биологической безопасности регулируются следующими нормативными актами Республики Казахстан:

- 1) Кодекс «О здоровье народа и системе здравоохранения»;
- 2) Закон «О биологической безопасности»;
- 3) Закон «О ветеринарии»;
- 4) Закон «О гражданской защите»;
- 5) Экологический кодекс Республики Казахстан.

Регулирование мер по противодействию угрозам естественного возникновения и распространения массовых вспышек особо опасных инфекций в Республике Казахстан представлено рядом законов:

- Кодекс РК от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения» в главе «Санитарно-противоэпидемические и санитарно-профилактические мероприятия» устанавливает меры по предотвращению возникновения и распространения инфекционных и паразитарных заболеваний. Эти меры включают санитарную охрану территории Казахстана, введение ограничительных мер, включая карантин, производственный контроль в отношении больных, медицинские осмотры, профилактические прививки и гигиеническое обучение определённых групп населения.

- Закон № 122-VII «О биологической безопасности» в главе 3 приводятся требования к обеспечению биологической безопасности в отношении обращения с патогенными биологическими агентами, потенциально опасных биологических объектов, эпидемических и эпизоотических очагов инфекционных и (или) паразитарных заболеваний и потенциально очаговой территории.

- Закон № 339-II «О ветеринарии» в главе 4 «Предупреждение и ликвидация болезней животных, включая общие болезни для человека и животных» определяет обязанности физических и юридических лиц по предупреждению заболеваний животных. Он включает проведение ветеринарных мероприятий, карантина, уничтожение и переработку подлежащих контролю грузов, а также охрану здоровья граждан.

- Закон № 331-II «О защите растений» в главе 3 «Требования по защите растений» регулирует фитосанитарный мониторинг и мероприятия, хранение и применение пестицидов, а также лицензирование деятельности в области защиты растений.

- Земельный кодекс РК № 442-II в статьях 140 и 141 устанавливает нормы по консервации земель, загрязнённых химическими, биологическими и радиоактивными

веществами, а также предельно допустимые концентрации вредных веществ для оценки состояния почвы в интересах охраны здоровья и окружающей среды.

- Водный кодекс РК № 481-II в статье 112 устанавливает меры по охране водных объектов от загрязнения вредными химическими веществами и другими опасными загрязнениями.

- Закон № 188-V «О гражданской защите» в статье 3 предписывает мероприятия по защите продовольствия, водоисточников, пищевого сырья, фуража, животных и растений от различных форм заражения и эпидемий.

Функционирование объектов с биологической опасностью регулируется следующими законами и нормативными актами:

- Постановление Правительства от 30 июля 2002 года № 850 «О Республиканской коллекции микроорганизмов» предписывает создание системы микробиологического мониторинга и обеспечения биологической безопасности в Казахстане. Это включает учет и контроль, формирование и актуализацию информационной базы данных по промышленным и патогенным микроорганизмам, а также организационно-методические мероприятия по предупреждению, локализации и ликвидации последствий биологических загрязнений. Также документ устанавливает стандарты для своевременного и компетентного исследования подозрительных вспышек инфекций и определяет перечень республиканских коллекций микроорганизмов и депозитариев.

- Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических, санитарно-профилактических мероприятий по предупреждению особо опасных инфекционных заболеваний», утвержденные Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2021 года № ҚР ДСМ-114.

- Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний (чума, холера)», утвержденные Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 17 ноября 2021 года № ҚР ДСМ-116.

- ГОСТ 12.1.008–76 «Система стандартов безопасности труда. Биологическая безопасность. Общие требования» охватывает работы с биологическими объектами и устанавливает общие требования безопасности. Он служит основой для разработки государственных и отраслевых стандартов по биологической безопасности.

- СТ РК ISO 35001–2020 «Управление биорисками для лабораторий и других смежных организаций».

Вопросы биобезопасности, связанные с трансграничными процессами, регулируются:

- Земельным кодексом Республики Казахстан № 442, статьи 140 и 141.

- Водным кодексом Республики Казахстан № 481.

Законодательные акты, регулирующие биобезопасность в условиях биотеррористической угрозы, включают:

- Закон № 416-I «О противодействии терроризму»: статьи 10-15 описывают мероприятия по предупреждению, выявлению и пресечению террористической деятельности.

- Закон № 245 «О ратификации Конвенции о запрещении разработки, производства и накопления бактериологического (биологического) и токсинного оружия и об их уничтожении»: статья 1 запрещает разработку, производство, накопление и хранение биологического оружия, а статья 3 обязывает не передавать технологии биологического оружия.

1.2 Международные нормативные документы в области биологической безопасности

Среди стран, имеющих законодательное регулирование в данной области, можно отметить США, где 12 июня 2002 года был принят Закон «О биотерроризме» [10]. Этот закон включает несколько ключевых разделов:

- подготовка к действиям против биологического и других видов терроризма, угрожающих общественному здоровью;

- усиление контроля за производством и использованием опасных биологических агентов и токсинов;
- обеспечение безопасности продуктов питания и медикаментов;
- защита источников питьевой воды;
- дополнительные меры безопасности.

Исполнение данного закона возложено на различные федеральные агентства, включая Администрацию по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Агентство контроля здоровья животных и растений (APHIS). Основное внимание к качеству продуктов питания в США уделяет FDA, которое подчиняется Министерству здравоохранения и социальных служб. В ответ на угрозы био- и агротерроризма это агентство разработало пять стратегических направлений:

- повышение осведомленности через сбор, анализ и распространение информации;
- предупреждение путем выявления специфических угроз или атак, включая биологическое, химическое, радиологическое или ядерное оружие;
- готовность к действиям путем разработки медицинских контрмер (лекарств, вакцин и оборудования);
- быстрое реагирование на террористические атаки;
- восстановление через эффективное лечение инфекционных заболеваний, вызванных атакой.

Национальные законодательства стран Европы в области биобезопасности унифицированы в соответствии с рекомендациями Европейского Союза и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Подобно нормам США, они позволяют корректировать уровень биобезопасности или группы риска для определенных штаммов, включая генно-инженерно-модифицированные организмы, в пределах полномочий исследовательских и промышленных биотехнологических организаций. Это важно для безопасного и эффективного использования промышленных штаммов.

26 апреля 2020 года проект закона КНР о биологической безопасности был представлен на рассмотрение Постоянного комитета Всекитайского собрания народных представителей. Законопроект охватывает вопросы предотвращения и реагирования на биологические угрозы, защиту жизни и здоровья населения, содействие устойчивому развитию биотехнологий, а также охрану биологических ресурсов и экологии.

Некоторые страны внедрили законы, называемые «Законами о биологической безопасности», которые часто охватывают только узкие аспекты, такие как безопасность генно-инженерной деятельности и генетически модифицированных организмов. Эти законы могут быть достаточно общими, не учитывать специфические условия и допускать различное толкование.

На международном уровне действуют различные организации и конвенции, посвященные вопросам биобезопасности и биозащиты в условиях сдерживания. Большинство из них созданы Организацией Объединенных Наций (ООН) или работают в тесном сотрудничестве с ней. К таким организациям и конвенциям относятся, например, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Всемирная торговая организация (ВТО), Всемирная организация по охране здоровья животных (ОИЕ), Продовольственная и сельскохозяйственная организация (ФАО), Международная конвенция по защите растений (ИРПС), Конвенция о биологическом разнообразии с Картахенским и Нагойским протоколами, а также Конвенция о биологическом оружии (КБО).

Эти организации и конвенции обеспечивают управление биобезопасностью и биозащитой через набор международно признанных документов, в которых изложены цели, принципы и требования. Некоторые из этих документов имеют правовую силу, в то время как другие представляют собой рекомендации передовой практики [11].

Неисчерпывающий список приведен здесь:

- «Управление биорисками ВОЗ: Руководство по лабораторной биобезопасности» WHO/CDS/EPR/2006.6 (ВОЗ, 2006 г.).

- «Руководство ВОЗ по лабораторной биобезопасности: третье издание» WHO/CDS/CSR/LYO/2004.11 (ВОЗ, 2004 г.).
- «Международные медико-санитарные правила ВОЗ (2005 г.): Третье издание» (ВОЗ, 2005 г.) и связанный с ним «Инструмент совместной внешней оценки (ЖЕЕ)» (ВОЗ, 2016 г.).
- «ISO 35001:2019: Управление биорисками для лабораторий и других связанных организаций» (ИСО, 2019 г.).
- «Санитарный кодекс наземных животных МЭБ» («Наземный кодекс»), 28-е изд., 2019 г.
- «Руководство МЭБ по диагностическим тестам и вакцинам для наземных животных» («Наземное руководство»), 8-е изд., 2018 г.
- «Кодекс здоровья водных животных МЭБ» («Водный кодекс»), 22-е изд., 2019 г.
- «Руководство МЭБ по диагностическим тестам для водных животных» («Руководство по водным животным»), 7-е изд., 2016 г.
- «МККЗР Проектирование и эксплуатация поствозных карантинных станций для растений» («МСФМ 34»), 2016 г.
- «Рекомендации НИИ по исследованиям, включающим молекулы рекомбинантных или синтетических нуклеиновых кислот» («Рекомендации НИИ»), апрель 2019 г.
- Биобезопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях» («ВМБЛ»), 5-е изд., 2009 г.
- «Рекомендации CDC по безопасной работе в медицинских диагностических лабораториях для людей и животных», 2012 г.
- «Канадский стандарт биобезопасности» (СБС), 2-е изд., 2015 г.
- «Канадский справочник по биобезопасности» (СВН), 2-е изд., 2015 г.

Многие из этих международно-признанных справочных документов разделяют одни и те же основные принципы: (1) система классификации биологических агентов или биологических материалов в так называемых группах риска, часто разделенных на четыре класса от 1 (низкий) до 4 (высокий); (2) понимание того, что растущие профессиональные и экологические риски требуют более строгих мер сдерживания при работе с этим материалом, что выражается в требованиях как к оценке рисков, так и к управлению рисками, адаптированным к деятельности, выполняемой с биологическими материалами, и (3) описание мер сдерживания, либо ориентированных на результат, либо более предписывающих, как истинные уровни сдерживания или биобезопасности.

Некоторые из этих справочных документов также послужили основой для разработки национального законодательства, правил и политики в области биобезопасности и биозащищенности, либо путем включения и уточнения концепций, упомянутых в этих документах, либо путем включения соблюдения этих документов в качестве требования в законодательство.

### 1.3 Защита работников и населения от опасных биологических агентов

Конкретные упоминания о практике биобезопасности в микробиологических лабораториях относятся ко временам Пастера и Коха (период 1860–1890-х годов), когда после первых сообщений о заболеваниях среди лабораторного персонала была определена необходимость принятия мер безопасности в ответ на потенциальные риски, что связано с воздействием микроорганизмов, культивируемых в лаборатории. Имея возможность связать некоторые заболевания (например, сибирскую язву, туберкулез и холеру) с их возбудителями, Кох решил хранить их в застекленном настольном ящике с двумя отверстиями, снабженными клеенчатыми рукавами. Идея «биологического сдерживания» родилась, хотя и далека от совершенства [12].

Дальнейшие исследования в области лабораторных инфекций в микробиологических лабораториях внесли значительный вклад в принятие защитных мер против биологических рисков. Обычно они включали сочетание мер физического сдерживания, методов работы и средств индивидуальной защиты с упором главным образом на безопасность труда. Одновременно программа США по биологической войне привела к инновациям в практике

биобезопасности, которые обсуждались на ежегодных конференциях, начиная с 1955 года. Хотя первоначально эта аудитория ограничивалась лабораториями, занятыми разработкой биологического оружия, в шестидесятые годы аудитория вскоре была расширена за счет институтов и агентств, занимающихся медицинскими и биомедицинскими исследованиями, что во многом принесло пользу их сотрудникам и общественному здравоохранению [13-14].

#### 1.4 Защита здоровья животных и растений

С ростом глобальной торговли необходимость предотвращения и контроля распространения вредителей растений стала особенно актуальной. Это привело к созданию Международной конвенции по защите растений (IPPC) в 1951 году, которая является многосторонним договором и хранится в Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН. IPPC устанавливает стандарты для «Соглашения о применении санитарных и фитосанитарных мер» (Соглашение СФС) Всемирной торговой организации. В частности, Международные стандарты фитосанитарных мер включают в себя темы, такие как списки карантинных организмов, анализ фитосанитарного риска и проектирование карантинных станций, что важно для лабораторий и предприятий по выращиванию растений (FAO/IPPC, 2019) [15].

С целью обеспечения безопасной глобальной торговли животными и продуктами животного происхождения, Всемирная организация по охране здоровья животных с 1998 года служит справочной организацией ВТО по стандартам, связанным со здоровьем животных и зоонозами (ВТО, 2019) [16]. «Кодекс здоровья наземных животных» и «Кодекс здоровья водных животных» были разработаны для обеспечения санитарной безопасности международной торговли наземными и водными животными, а также продукцией из них. В недавних обновлениях эти кодексы были расширены, включив в себя также аспекты благополучия животных, животноводства и безопасности пищевых продуктов (ОИЕ, 2019) [17]. Они предоставляют рекомендации по ветеринарной биобезопасности, управлению рисками и локализации в ветеринарных исследованиях и диагностике.

### 2. Эпидемиология, биологическая защита и охрана труда

#### 2.1 Профилактика и реагирование на эпидемии (ю)

Вспышки заболеваний классифицируются на естественные, случайные и преднамеренные. Для борьбы с каждым типом заболеваний применяются специфические меры: общественного здравоохранения для предотвращения естественных заболеваний; лабораторной биобезопасности для предотвращения заболеваний, возникающих в результате аварий и халатности в производственных и лабораторных условиях; и меры биобезопасности, включая разоружение, для предотвращения преднамеренных вспышек (Рисунок 1). Однако установление точных причин вспышки болезни зачастую бывает сложным и в некоторых случаях может быть невозможно [18].

Болезни не знают границ, и системы международных путешествий, торговли и коммуникаций могут превратить локальные эпидемии в глобальные кризисы, как это произошло в случае с атипичной пневмонией в 2004 году, вспышками Эболы в 2014-2015 годах и пандемией COVID-19 в 2021 году. Устойчивость к противомикробным препаратам, влияние изменений климата на структуру заболеваний и повторное появление болезней, для профилактики которых разработаны вакцины, подчеркивают вызовы, с которыми сталкивается глобальное общественное здравоохранение [19]. Прогресс в биотехнологиях за последние десятилетия предлагает решения для ряда этих проблем, таких как разработка новых лекарств и терапевтических средств. Он также открывает возможности для устойчивого развития, предоставляя продукты и технологии, способствующие снижению воздействия человеческой деятельности на окружающую среду, уменьшению бедности и защите биологического разнообразия [20].



Рисунок 1 – Схема превентивных мер в сфере биобезопасности и биозащиты.  
(Рисунок приводится по публикации Novossiolova T.A., et al. [11]).

## 2.2 Биологическая защита в лаборатории на примере США

Международные стандарты рекомендуют установление строгих протоколов и процедур для работы с инфекционными материалами и биологически опасными веществами в лабораториях. Это включает требования к оборудованию, безопасным методам работы, защите персонала и окружающей среды.

В Соединенных Штатах существует множество частично перекрывающихся политик, которые обеспечивают рекомендации по биобезопасности и биозащите, а также надзор за исследованиями в области медико-биологических наук, в зависимости от типов экспериментов и используемых биологических агентов. Многие из этих политик и руководящих принципов США были разработаны в ответ на конкретные события.

Хотя некоторые механизмы надзора за биобезопасностью и биозащищенностью требуются по закону, другие представляют собой рекомендации федеральных научных агентств и являются обязательными только в том случае, если исследования финансируются правительством США. Поэтому исследования, финансируемые из частных источников, или исследования, проводимые за пределами США, могут не подпадать под действие некоторых механизмов надзора США. Недавние оценки политики США в области биобезопасности и биозащищенности выявили эти потенциальные пробелы в надзоре. Например, в 2023 году Национальный научный консультативный совет по биобезопасности (NSABB) и Счетная палата правительства США (GAO) оценили текущую политику США, связанную с исследованиями с усиленными потенциальными пандемическими патогенами (ePPP), исследованиями двойного назначения, вызывающими обеспокоенность (DURC), Федеральной программой выбора агентов (FSAP) и более широкими вопросами биобезопасности и биозащищенности, связанные с исследованиями в области наук о жизни [21-22].

На основе своих выводов обе организации выпустили ряд рекомендаций, в том числе о необходимости расширить надзор США за частными исследованиями в области биологических наук при определенных обстоятельствах [23].

## Заключение

Несмотря на то, что нормативно-правовая база, имеющаяся в Республике Казахстан и зарубежных странах, охватывает практически все аспекты биобезопасности и биозащиты, имеются основания для скептической оценки её пригодности и эффективности. Так, при анализе европейского законодательства, сделанном задолго до эпидемии COVID-19 (в 2014 году) было отмечено превосходное качество, как самого международного законодательства, так и его внедрения на национальном уровне [24]. Авторами оговаривается что, несмотря на отсутствие унификации законодательства в отношении ГМО и патогенных агентов «большинство аспектов биобезопасности и биозащищенности регулируются независимо в национальных законах, процедурах, а также в технических и физических мерах, касающихся патогенов человека, растений и животных». Однако, фактическая динамика развития эпидемии COVID-19 и реакция на неё со стороны правительств и государственных органов не только Европы, но и всего мира, показала полную неготовность человечества к подобным вызовам. Хотелось бы надеяться, что опыт пандемии был принят во внимание, однако анализ существующих нормативно-правовых актов в области биологической безопасности в зарубежных странах показывает, что до сих пор во многих из них отсутствуют единые законы, регулирующие общественные отношения в этой сфере. В некоторых странах нет специализированного законодательства, однако имеются документы в форме концепций, доктрин и национальных планов.

Для совершенствования нормативной базы биологической безопасности в Республике Казахстан необходимо развитие и систематизация законодательных актов, а также их сближение с биологическим законодательством развитых стран и внедрение международных стандартов.

Текущие нормативные документы частично и фрагментарно регулируют вопросы биологической безопасности, отсутствуют единые подходы и принципы регулирования.

Для улучшения нормативной базы необходимо разработать национальные стандарты, которые будут регулировать обращение с патогенными биологическими агентами и токсинами на всех этапах их использования: обнаружение, разработка, производство, оборот, хранение, транспортировка и уничтожение.

В стандартах должны быть установлены требования и меры социальной и правовой защиты для специалистов, работающих с патогенными биологическими агентами, включая их права, обязанности и ответственность. Разработка документальных стандартов, эталонных материалов и методов измерений поможет повысить уровень биозащищенности.

**Финансирование:** Данная работа выполнена в рамках реализации научно-технической программы Министерства науки и высшего образования РК «Совершенствование мер обеспечения биологической безопасности в Казахстане: противодействие опасным и особо опасным инфекциям» (ИРН BR218004/0223).

**Конфликт интересов:** Авторы не имеют конфликта интересов.

## Литература

1. Закон Республики Казахстан от 5 октября 2018 года № 183-VI ЗРК «О стандартизации».
2. Электронный ресурс: <https://csrc.nist.gov/glossary/term/standard>
3. Закон Республики Казахстан от 21 мая 2022 года № 122-VII ЗРК «О биологической безопасности Республики Казахстан».
4. Электронный ресурс: <https://www.merriam-webster.com/>
5. World Health Organization (WHO) (2006). WHO Biorisk Management Laboratory Biosecurity Guidance WHO/CDS/EPR/2006.6.
6. World Organisation for Animal Health (OIE) (2017). Terrestrial Animal Health Code, 27th Edn. Paris: World Organisation for Animal Health.

7. International Organization for Standardization (ISO) (2019). ISO 35001:2019: Biorisk Management for Laboratories and Other Related Organisations. Geneva: International Organization for Standardization.
8. Secretariat of the Convention on Biological Diversity (SCBD) (2000). Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity: Text and Annexes. Montreal, QC: SCBD.
9. National Research Council (2009). Responsible Research with Biological Select Agents and Toxins. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/12774
10. «Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002.» Public law 107–188—june 12, 2002
11. Novosiolova TA, Whitby S, Dando M, Pearson GS. The vital importance of a web of prevention for effective biosafety and biosecurity in the twenty-first century. *One Health Outlook*. 2021 Sep 20;3(1):17. doi: 10.1186/s42522-021-00049-4.
12. Berlinger, N. T. (2003). Why There Hasn't Been An Anthrax Outbreak. <https://www.inventionandtech.com/content/why-there-hasn%E2%80%99t-been-anthrax-outbreak-0> (не открывается)
13. Kruse, R. H., and Barbeito, M. S. (1997a). A history of the American Biological Safety Association Part II: safety conferences 1966 – 1977. *JABSA* 2, 10–25. doi: 10.1177/109135059700200406
14. Kruse, R. H., and Barbeito, M. S. (1997b). A history of the American Biological Safety Association Part III: safety conferences 1978 – 1987. *JABSA* 3, 11–25. doi: 10.1177/109135059800300108
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations. International Plant Protection Convention (FAO/IPPC) (2019a).
16. World Trade Organization (WTO) (2019). The WTO and the World Organisation for Animal Health (OIE). [https://www.wto.org/english/thewto\\_e/coher\\_e/wto\\_oie\\_e.htm](https://www.wto.org/english/thewto_e/coher_e/wto_oie_e.htm)
17. World Organisation for Animal Health (OIE) (2019). International Standards. <https://www.oie.int/en/standard-setting/overview/>
18. Novosiolova T. Comparing responses to natural, accidental and deliberate biological events. *Rev Sci Tech*. 2017;36(2):647–54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152455/>
19. Dongsheng Zhou, Hongbin Song, Jianwei Wang, Zhenjun Li, Shuai Xu, Xingzhao Ji, Xuexin Hou, Jianguo Xu. Biosafety and biosecurity. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, Volume 1, Issue 1, 2019, Pages 15-18, <https://doi.org/10.1016/j.jobb.2019.01.001>.
20. Stiss H. Biotechnology: a critical tool in achieving the UN Sustainable Development Goals. *BiotechNow*. 27 March 2019.
21. U.S. Government Accountability Office, Public Health Preparedness: HHS Could Improve Oversight of Research Involving Enhanced Potential Pandemic Pathogens, GAO-23-105455, 2023, <https://www.gao.gov/products/gao-23-105455>
22. National Science Advisory Board for Biosecurity, Proposed Biosecurity Oversight Framework for the Future of Science, 2023, <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2023/03/NSABB-Final-Report-Proposed-Biosecurity-Oversight-Framework-for-the-Future-of-Science.pdf>
23. Kuiken T. U.S. Oversight of Laboratory Biosafety and Biosecurity: Current Policies, Recommended Reforms, and Options for Congress, September 15, 2023, R47695. Congressional Research Service. <https://crsreports.congress.gov>
24. Bielecka, A., Mohammadi, A.A. State-of-the-Art in Biosafety and Biosecurity in European Countries. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 62, 169–178 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0290-1>

## References

1. Закон Республики Казахстан от 5 октябрья 2018 года № 183-VI ZRK «О стандартизации».
2. Available at: <https://csrc.nist.gov/glossary/term/standard>

3. Zakon Respubliki Kazahstan ot 21 maya 2022 goda № 122-VII ZRK «O biologicheskoy bezopasnosti Respubliki Kazahstan».
4. Available at: <https://www.merriam-webster.com/>.
5. World Health Organization (WHO) (2006). WHO Biorisk Management Laboratory Biosecurity Guidance WHO/CDS/EPR/2006.6.
6. World Organisation for Animal Health (OIE) (2017). Terrestrial Animal Health Code, 27th Edn. Paris: World Organisation for Animal Health.
7. International Organization for Standardization (ISO) (2019). ISO 35001:2019: Biorisk Management for Laboratories and Other Related Organisations. Geneva: International Organization for Standardization.
8. Secretariat of the Convention on Biological Diversity (SCBD) (2000). Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity: Text and Annexes. Montreal, QC: SCBD.
9. National Research Council (2009). Responsible Research with Biological Select Agents and Toxins. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/12774
10. «Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002.» Public law 107–188—june 12, 2002
11. Novosiolova TA, Whitby S, Dando M, Pearson GS. The vital importance of a web of prevention for effective biosafety and biosecurity in the twenty-first century. *One Health Outlook*. 2021 Sep 20;3(1):17. doi: 10.1186/s42522-021-00049-4.
12. Berlinger, N. T. (2003). Why There Hasn't Been An Anthrax Outbreak. <https://www.inventionandtech.com/content/why-there-hasn%E2%80%99t-been-anthrax-outbreak-0>
13. Kruse, R. H., and Barbeito, M. S. (1997a). A history of the American Biological Safety Association Part II: safety conferences 1966 – 1977. *JABSA* 2, 10–25. doi: 10.1177/109135059700200406
14. Kruse, R. H., and Barbeito, M. S. (1997b). A history of the American Biological Safety Association Part III: safety conferences 1978 – 1987. *JABSA* 3, 11–25. doi: 10.1177/109135059800300108
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations. International Plant Protection Convention (FAO/IPPC) (2019a).
16. World Trade Organization (WTO) (2019). The WTO and the World Organisation for Animal Health (OIE). [https://www.wto.org/english/thewto\\_e/coher\\_e/wto\\_oie\\_e.htm](https://www.wto.org/english/thewto_e/coher_e/wto_oie_e.htm)
17. World Organisation for Animal Health (OIE) (2019). International Standards. <https://www.oie.int/en/standard-setting/overview/>
18. Novosiolova T. Comparing responses to natural, accidental and deliberate biological events. *Rev Sci Tech*. 2017;36(2):647–54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152455/>
19. Dongsheng Zhou, Hongbin Song, Jianwei Wang, Zhenjun Li, Shuai Xu, Xingzhao Ji, Xuexin Hou, Jianguo Xu. Biosafety and biosecurity. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, Volume 1, Issue 1, 2019, Pages 15-18, <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.01.001>.
20. Stiss H. Biotechnology: a critical tool in achieving the UN Sustainable Development Goals. *BiotechNow*. 27 March 2019.
21. U.S. Government Accountability Office, Public Health Preparedness: HHS Could Improve Oversight of Research Involving Enhanced Potential Pandemic Pathogens, GAO-23-105455, 2023, <https://www.gao.gov/products/gao-23-105455>
22. National Science Advisory Board for Biosecurity, Proposed Biosecurity Oversight Framework for the Future of Science, 2023, <https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/2023/03/NSABB-Final-Report-Proposed-Biosecurity-Oversight-Framework-for-the-Future-of-Science.pdf>
23. Kuiken T. U.S. Oversight of Laboratory Biosafety and Biosecurity: Current Policies, Recommended Reforms, and Options for Congress, September 15, 2023, R47695. Congressional Research Service. <https://crsreports.congress.gov>

24. Bielecka, A., Mohammadi, A.A. State-of-the-Art in Biosafety and Biosecurity in European Countries. Arch. Immunol. Ther. Exp. 62, 169–178 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0290-1>.

## БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІКТІ ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУДЕГІ СТАНДАРТТАРДЫҢ МӘНІ МЕН РӨЛІ

Б.Б. Мусабаяева\* , С.Ю. Дубешко , Э.А. Абдуллаев , Ш.К. Турсунова ,  
А.Б. Джумагазиева , А.Б. Сейсембекова , Р.Г. Шукуров

«Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан  
\*bagila.muss@gmail.com

**Аннотация.** Стандарттар белгілі бір талаптар мен стандарттарды белгілеу және сақтау арқылы биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз етуде маңызды рөл атқарады. Олар ықтимал қауіптердің алдын алуға, анықтауға және оларға жауап беруге бағытталған процестер мен процедураларды жүйелеуге және стандарттауға көмектеседі.

Биологиялық қауіпсіздік жаһандану және ғылым мен техниканың дамуы жағдайында өзекті бола түсуде. Биологиялық агенттерден келетін қауіп эпидемиялар мен пандемиядан биотерроризмге және экологиялық апаттарға дейін баратын әлемде стандарттар қоғам мен қоршаған ортаны қорғауда маңызды рөл атқарады. Адамдарда, жануарларда және өсімдіктерде табиғи және қасақана жұқпалы аурулардың пайда болуы. Ұлттық қауіпсіздік пен қоршаған ортаны қорғау үшін көпжақты биологиялық күрес режимдері қажет.

Бұл мақала биоқауіпсіздік пен биоқауіпсіздік үшін нормативтік базаға шолу жасайды.

**Түйін сөздер:** стандарттар; биологиялық қауіпсіздік; биологиялық қорғау; биологиялық қауіптер.

## THE IMPORTANCE AND ROLE OF STANDARDS IN BIOSAFETY

B.B. Mussabayeva\* , S.Yu. Dubeshko , E.A. Abdullayev , Sh.K. Tursunova ,  
A.B. Dzhumagazieva , A.B. Seysembekova , R.G. Shukurov

“Scientific center for anti-infectious drugs” JSC, Almaty, Kazakhstan  
\*bagila.muss@gmail.com

**Abstract.** Standards play an important role in biosecurity by establishing and enforcing certain requirements and regulations. They contribute to the systematization and standardization of processes and procedures aimed at preventing, detecting and responding to potential threats.

Biological security is becoming increasingly relevant in the context of globalization and the development of science and technology. In a world, where threats from biological agents can range from epidemics and pandemics to bioterrorism and environmental disasters, standards play a key role in protecting society and the environment. Emergence of contagious diseases, both natural and intentional, among humans, animals and plants. Multilateral biological control regimes are required for national security and environmental protection.

This article provides an overview of the regulatory framework for biosafety and biosecurity.

**Keywords:** standards; biosafety; biosecurity; biological defense; biological risks; biological threats.

## ОБЗОР ТЕКУЩЕЙ СИТУАЦИИ ПО ВАКЦИНАМ ПРОТИВ СЕЗОННОГО ГРИППА

Дж.А. Байызбекова 

Республиканский научно-практический центр инфекционного контроля, Национальный институт общественного здоровья, Кыргызстан  
djayna2001@mail.ru

**Аннотация.** Заражение вирусом гриппа вызывает сезонные эпидемии и периодические пандемии, приводящие к огромной заболеваемости и смертности во всем мире. Вакцинация является важнейшим инструментом профилактики гриппа, при этом требуется ежегодное обновление состава вакцины из-за постоянной изменчивости вируса гриппа. Эпидемиологический надзор за вирусом играет важную роль для лучшего выбора вирусов-кандидатов для вакцин и раннего выявления штаммов, устойчивых к лекарствам.

В данной работе представлен обзор текущих вариантов вакцин и существующих разработок-кандидатов в вакцины. На сегодняшний день в мире лицензированы три типа вакцин против гриппа: инактивированные, живые ослабленные и рекомбинантные. Эффективность текущего варианта вакцин против гриппа является субоптимальной и оценивается в 40–60 %, когда штаммы вакцин антигенно хорошо соответствуют циркулирующим вирусам. В целом вакцины против гриппа эффективны против заболеваемости и смертности среди населения от данной инфекции. Однако эффективность вакцины зависит от ряда факторов, таких как возраст вакцинируемых, соответствие штамма, входящего в состав вакцины, циркулирующему вирусу, сам процесс производства, а также история предыдущей вакцинации субъекта. Вакцины следующего поколения, универсальные вакцины и комбинированные вакцины являются результатом современных достижений и основой для перспективы развития противогриппозных вакцин.

**Ключевые слова:** грипп; вакцинопрофилактика; иммунная система.

### 1. Введение

Грипп – респираторное инфекционное заболевание, распространяющееся по всему миру посредством сезонных эпидемий и периодических пандемий, что имело значительные негативные последствия для мировой экономики и общественного здравоохранения. Грипп ежегодно становится причиной серьезных заболеваний и смертей во всем мире. Вакцины необходимы как для предотвращения будущих эпидемий, так и для управления текущими. Вакцины используются уже более 60 лет, поскольку они помогают укрепить иммунную систему организма. Со временем иммунитет к вирусу естественным образом снижается, поэтому рекомендуется ежегодная вакцинация от гриппа.

Исторически, вакцины против гриппа были главным образом изготовлены из инактивированных вирусов, которые обеспечивают защиту против гриппа через индукцию не продолжительного гуморального иммунитета. Развитие новых стратегий вакцинации, которые более близки к естественной стимуляции иммунной системы, вызванной инфицированием вирусом гриппа, было центром развития противогриппозных вакцин за

прошлые десятилетия. Таким образом, были разработаны современные вакцины, составленные или из живого ослабленного вируса гриппа, плазмид ДНК или векторного кодирования для вирусных белков гриппа, и некоторые из них были коммерциализированы. Сегодня, новый подход к вакцинации с использованием живого ослабленного вируса гриппа, спроектированный обратной генетикой, находится также под развитием. Эта работа описывает вирус гриппа, его эпидемиологию и различные подходы в вакцинопрофилактике.

## *2. Вирус гриппа*

### *2.1 Структура вируса*

Вирусы гриппа принадлежат к семейству Orthomyxoviridae, имеют восьмисегментный одноцепочечный отрицательно-полярный РНК-геном, который можно разделить на семь (подтипы С и D) или восемь (подтипы А и В) отдельных сегментов [1]. Эти сегменты кодируют различные белки, включая гемагглютинин (НА), нейраминидазу (NA), нуклеопротеин (NP), матричный белок 1 (M1) и (M2), субъединицы полимеразы (РА, РВ1 и РВ2), неструктурные белки, белки ядерного экспорта (NEP) и недавно идентифицированные белки, такие как РВ1, М42, РВ1-Ф2 и РА-Х [2].

Вирусы гриппа могут быть сферическими (диаметром 80-120 нм) или реже нитевидными (до 300 нм). Структура вируса включает 2 основных модуля: наружную липопротеидную оболочку и внутренний рибонуклеопротеид (РНП), содержащий геномную отрицательно-полярную РНК. В состав липопротеидной оболочки входят 4 вирусных белка: наружные гликопротеиды НА, NA, трансмембранный белок ионных каналов М2 и минорное количество белка ядерного экспорта (NEP). РНП состоит из вирусной РНК и четырех полипептидов: главного нуклеокапсидного белка NP и трех полимеразных белков РВ1, РВ2, РА. Оба модуля соединены в вирусной частице сетью белкового матрикса М1, который поддерживает структурную целостность вириона - так называемая функция структурной интеграции вириона. В соответствии со структурной функцией белки NP и М1 доминируют в вирионе и содержатся в количестве 1000 и 3000 молекул соответственно. Помимо структурной функции матриксный белок выполняет ряд функций по регуляции внутриклеточного транспорта и ядерного экспорта вирусного РНП и сборки вирусных частиц на плазматической мембране в инфицированных клетках.

### *2.2 Течение болезни*

Восприимчивость к вирусу гриппа всеобщая. Гриппом болеют в любом возрасте, особенно часто дети. Вирус преимущественно передается между людьми воздушно-капельным, непрямым контактом и аэрозольным путем [3]. Вирус гриппа избирательно поражает клетки мерцательного эпителия дыхательных путей, в которых развивается дегенеративно-некротический процесс. Нередко этому способствует катаральное состояние слизистой оболочки, сопровождающееся кашлем и чиханьем. Частицы отмерших клеток, капли слюны, слизи и мокроты, содержащие вирус, в зависимости от величины остаются взвешенными в воздухе или оседают на различные объекты в окружении больного. Возможна также передача инфекции через предметы обихода, загрязненные выделениями больного (посуда, соски, игрушки, носовые платки и т.д.). Такой путь распространения инфекции имеет второстепенное значение.

Инкубационный период при гриппе колеблется от 1-го до 4-х дней, в среднем составляя 2 дня. Источник инфекции – больной гриппом человек. Передача инфекции сезонного гриппа происходит очень быстро в местах большого скопления людей, в особенности

детских садах, школах. Инфекция может протекать и бессимптомно, и в тяжелой форме, и приводить к смерти. Симптомы гриппа могут быть такие как повышение температуры, кашель, ларингит, фарингит, першение и боль в горле, отсутствие аппетита, насморк или заложенность носа, отит, синусит, боль при движении глазных яблок, резь в глазах (конъюнктивит), головные, мышечные и суставные боли, общая слабость. Повреждение клеток эпителия респираторного тракта предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции, обычно вызванной стафилококками, стрептококками (пневмококками) и гемофильными бактериями. При гриппе также развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, который влечет за собой развитие вторичной бактериальной инфекции. Вторичная бактериальная пневмония – частая причина смерти. Кроме пневмонии к возможным серьезным осложнениям относятся энцефалит, миокардит и т.д. Особенно тяжело переносят заболевание гриппом пожилые люди, больные сахарным диабетом, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, беременные и дети. Для этих групп населения очень опасны осложнения, которые могут развиваться во время и после заболевания.

### *2.3 Эпидемиология*

#### *2.3.1 Субтипы вируса гриппа*

Вирусы гриппа разделены на типы (роды) основываясь на отличиях в структуре внутренних белков – матрикса и нуклеопротеина, и включают в себя четыре типа (А, В, С и D). Вирусы гриппа типа А заражают птиц и млекопитающих, причем свиньи и домашняя птица являются двумя основными резервуарами, и является наиболее опасным для жизни типом, приводя к смертности и различным респираторным заболеваниям. Вирусы гриппа типа В являются исключительно человеческими, за исключением тюленей, и также ответственны за сезонные пандемии гриппа у людей. Известно, что вирусы гриппа типа С в основном являются человеческими патогенами и вызывают инфекции нижних дыхательных путей, особенно в детском возрасте, не вызывая эпидемий. Однако они также были обнаружены у свиней, собак и крупного рогатого скота. Самым последним вирусом является вирус гриппа типа D, который был впервые выделен в 2011 году от свиньи с респираторным заболеванием. Было обнаружено, что вирусы гриппа D заражают животных, таких как свиньи, крупный рогатый скот и овец [4]. На сегодняшний день нет прямых доказательств заболевания вирусом гриппа типа D людей, но были обнаружены антитела к вирусу гриппа типа D, что подчеркивает потенциальную способность этого вируса инфицировать и вызывать иммунный ответ у людей, особенно у людей, работающих с животными и/или контактирующих со скотом [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Исходя из комбинаций поверхностных гликопротеинов – HA и NA вирус гриппа А подразделяется на субтипы (подтипы). На данный момент существуют 18 подтипов HA (H1-H18) и 11 подтипов NA (N1-N11). Как правило, только 1 или 2 подтипа вируса гриппа А циркулируют среди людей в течение сезона гриппа. Что касается вирусов типа В, то для разработки вакцин против сезонного гриппа необходимо учитывать 2 разные антигенные линии, Виктория и Ямагата. Среди вирусов гриппа С насчитывается шесть генетических линий: C/Taylor/1233/47- подобные, C/Aichi/1/81- подобные, C/Sao Paulo/378/82-подобные, C/Kanagawa/1/76- подобные, C/Yamagata-26/81-подобные, C/Mississippi/80-подобные вирусы. В свою очередь, вирус гриппа D разделяется на две генетические линии: D/swine/Oklahoma/13342011, D/bovine/Oklahoma/660/2013.

Вирусы гриппа А и В подвержены частым мутациям своих гликопротеиновых последовательностей — в основном, HA и, с меньшей скоростью, NA — из-за отсутствия корректирующей полимеразной активности [11, 12]. «Антигенный дрейф» относится к незначительным антигенным изменениям, которые позволяют вирусу избегать иммунного ответа хозяина и ответственны за ежегодные эпидемии гриппа. Антигенный дрейф иногда может включать изменения в паттернах гликозилирования вирусных гликопротеинов. Вирусы H3N2 развиваются особенно быстро и более непредсказуемо, чем другие сезонные вирусы гриппа. «Антигенный сдвиг», который происходит только у вирусов гриппа типа А, состоит из резких, серьезных изменений в HA или HA/NA, что приводит к появлению новых подтипов гриппа, неизвестных иммунной системе человека, а это в свою очередь — к отсутствию иммунологической защиты; поэтому новый подтип может иметь пандемический потенциал. Антигенный сдвиг может быть результатом прямых мутационных изменений зоонозного гриппа, позволяющих вирусу напрямую заражать людей и поддерживать эффективную передачу от человека к человеку. В качестве альтернативы это может произойти посредством реассортации между зоонозными вирусами гриппа и сезонными вирусами гриппа человека. Последнее означает, что два вируса гриппа заражают общего хозяина, например свинью, в результате чего появляется новый вирус гриппа, который имеет некоторые антигенные детерминанты одного вируса и тропизм хозяина и патогенность другого [5, 13, 14]. Пандемии гриппа происходят примерно каждые 10–40 лет. Однако, как мы узнали из пандемии COVID-19, до сих пор невозможно предсказать, когда, где и насколько серьезно они ударят [5, 15]. Первая пандемия XXI века была вызвана новым вирусом гриппа A/H1N1 свиного происхождения, который появился в Мексике в марте и начале апреля 2009 года, заменив прежний человеческий сезонный вирус гриппа H1N1. Эта пандемия была относительно мягкой и поражала детей, лиц молодого и среднего возраста сильнее, чем другие группы. Эта необычная картина возрастной заболеваемости и смертности была обусловлена уже существующей перекрестной защитой от нового вируса H1N1 у лиц старше 60 лет. Самой разрушительной пандемией в истории человечества была так называемая «испанка» в 1918–1919 годах, которая унесла почти 50 миллионов жизней во всем мире и была названа «матерью всех пандемий». С тех пор все пандемии гриппа А были вызваны потомками вируса 1918 года [16, 17, 18, 19, 20]. Другими двумя крупными пандемиями были «азиатский грипп» 1957 года, вызванный вирусом H2N2, и «гонконгский грипп» 1968 года, вызванный вирусом H3N2, который заменил H2N2 и который до сих пор циркулирует по всему миру как сезонный вирус гриппа А [21, 22, 23].

### *2.3.2 Межвидовая передача*

Хотя высокопатогенный грипп птиц в первую очередь поражает домашнюю и дикую птицу, грипп птиц иногда может передаваться млекопитающим, включая человека. Ключевым шагом в готовности к пандемии является быстрое обнаружение новых штаммов гриппа по мере их появления и до того, как они эффективно передаются среди людей. Особую озабоченность вызывают некоторые вирусы гриппа птиц, хотя они еще не вызывали пандемию. За последние два года регистрируется возрастающее число случаев гриппа птиц H5N1 у наземных и водных млекопитающих. С момента первой вспышки птичьего гриппа в Гонконге в 1997 году ВОЗ сообщила о 889 случаях заражения людей вирусом A/H5N1 по состоянию на 3 мая 2024 года, из которых 463 закончились смертью (летальность: 52 %) [24]. С 2014 г. спорадические случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц A(H5N6)

регистрируются почти исключительно в Китае. Регистрируются спорадические случаи заражения людей и другими вирусами гриппа птиц. Помимо H5N1, H9N2, и другие птичьих вирусы, такие как H10N3, являются потенциальными кандидатами на пандемию. Это подчеркивает важность надзора как за людьми, так и за животными, такими как дикие птицы и домашняя птица, что по-прежнему является ключом к контролю за появлением новых штаммов птичьего гриппа [25, 26].

В 2013 г. в Китае были впервые зарегистрированы случаи инфицирования людей вирусом A(H7N9). В период с 2013 по 2019 г. он распространился среди поголовья домашней птицы по всей стране. С начала 2013 года лабораторно подтвержденное инфицирование людей вирусом птичьего гриппа H7N9 составило 1568, из которых 616 закончились летальным исходом [21]. Из 1568 случаев мутации в гене HA были зарегистрированы в 33 случаях, что свидетельствует об изменении патогенности у домашней птицы. После 2019 г. сообщений о новых случаях заражения людей этим вирусом в ВОЗ не поступало. Несмотря на то что пока нет доказательств устойчивой передачи от человека к человеку, и инфицирование людей встречается редко, тщательный мониторинг имеет решающее значение для оперативного выявления вирусных изменений и схем передачи, которые могут сделать вирус угрозой для людей [21, 27, 28, 29, 30].

Что касается вирусов свиного гриппа, факторами риска являются нахождение в непосредственной близости от инфицированных свиней или посещение мест, где содержатся свиньи. Известно, что вирусы свиного гриппа подтипов A(H1) и A(H3) также могут вызывать спорадические случаи заражения среди людей. Недавно зарегистрированные случаи обнаружения высокопатогенного гриппа птиц у молочного скота и первый случай заражения человека вирусом A (H5N1), полученный в результате контакта с инфицированным млекопитающим в США, вызывает обеспокоенность международного сообщества. Эти инфекции у крупного рогатого скота могут указывать на повышенный риск того, что вирусы H5N1 станут лучше адаптированы к млекопитающим и потенциально передадутся людям и другому домашнему скоту [31, 32].

### 2.3.3 Эпидемиологический надзор

Гриппозные эпидемии влекут за собой значительные экономические затраты, связанные с временной потерей трудоспособности работающего населения и прямыми и косвенными расходами на лечение. Актуальной задачей является мониторинг циркулирующих вирусных возбудителей респираторных инфекций, в особенности гриппа, для возможности создания эффективной вакцинопрофилактики гриппа. Эта задача возложена на созданную в 1952 году в структуре Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) *Глобальную систему эпиднадзора за гриппом и принятия ответственных мер – ГСЭГО (Global Influenza Surveillance and Response System – GISRS)*. Работа системы заключается в сборе данных о вирусах, которые циркулируют по всему миру. Полученную информацию собирают в единую базу, а затем анализируют и утверждают *Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ)*. Каждый год в феврале месяце проходит заседание ВОЗ, на котором по данным GISRS сообщаются рекомендации производителям о включении в будущие вакцины штаммов, которые циркулируют на момент предстоящего сезона. По данным мониторинга ВОЗ, ежегодно инфекция поражает до 10 % взрослых и до 20% детей, при этом только грипп становится причиной 290 000–650 000 смертей из-за респираторных заболеваний, не принимая во внимание случаи смерти от других заболеваний, потенциально связанных с

гриппом [33]. До появления нового коронавируса (SARS-CoV-2) в декабре 2019 года считалось, что грипп оказывает одно из наибольших воздействий на продолжительность жизни с поправкой на инвалидность среди всех инфекционных заболеваний в развитых странах [34, 35]. Исследование, проведенное в течение сезонов гриппа с 2013–2014 по 2016–2017 гг., сообщило о высокой доле смертей среди пожилых людей (сезоны 2014–2015 и 2016–2017 гг.), а также о высоких показателях среди детей в возрасте от 0 до 4 лет [36, 37].

В Казахстане по данным Комитета санитарно-эпидемиологического контроля ежегодно регистрируется от 600 тысяч до 1,2 млн. случаев острых респираторных заболеваний (ОРВИ) и гриппа, поражая 2,6-6 % населения РК. При этом выделить показатели заболеваемости по гриппу не представляется возможным, т.к. в клинической практике тестирование на вирус на регулярной основе не проводится [38].

#### *2.3.4 Вакцинопрофилактика*

Иммунизация является важной стратегией профилактики гриппа, в частности для предотвращения тяжелых форм заболеваний среди пожилых лиц, лиц с сопутствующими заболеваниями и беременных женщин. Эффективность сезонных вакцинаций зависит от различных факторов, таких как циркулирующий штамм(ы), включая антигенный дрейф; иммунитет населения после перенесенного инфицирования и степень охвата вакцинацией [39, 40].

Способность вируса изменять свой генетический состав позволяет ему обходить иммунитет и снова заражать хозяев. Крупные пандемии гриппа обычно вызываются антигенными сдвигами, значительными изменениями антигенных свойств вируса в результате генетических перестроек с участием двух коинфицирующих штаммов подтипов [41].

ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию для следующих групп населения беременных женщин, детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, пожилых людей (старше 65 лет), населения с хроническими заболеваниями, работников здравоохранения. В Казахстане грипп входит в перечень заболеваний, против которых проводят обязательные профилактические прививки в рамках гарантированного объема медицинской помощи, наряду с гепатитом, сибирской язвой, чумой и т.д. для отдельных контингентов населения, по эпидемиологическим показаниям

Вакцинация по-прежнему является наиболее эффективным способом профилактики и контроля заболеваемости и смертности от гриппа, и, как следствие, ВОЗ рекомендует 75% охват вакцинацией пожилых людей как уязвимой группы риска [42]. Тем не менее, ежегодные показатели охвата по-прежнему не достигают целевого показателя 70 % у здоровых людей [43, 44].

#### *2.3.5 Выбор штаммов для вакцин*

Состав штаммов гриппа в вакцине обновляется два раза в год на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая отслеживает клинические данные о текущих и новых штаммах в течение сезонов гриппа как в северном, так и в южном полушарии. Это позволяет производить эпидемиологически актуальную вакцину, хотя дальнейшие генетические изменения преобладающих вирусных штаммов могут привести к несоответствию между циркулирующими и вакцинными штаммами, что приведет к снижению эффективности вакцины к моменту ее внедрения (например, 2001-2002 гг., 2010-2011 гг., 2017-2018 гг.), когда преобладающая циркулирующая линия отличалась от той, которая была включена в вакцину, что приводило к ограниченной эффективности вакцины

[27, 45, 46, 47, 48]. В широком смысле вакцины против гриппа выпускаются в двух формах: трехвалентные (содержащие антигены гриппа А подтипов H1N1 и H3N2 и один из двух подтипов гриппа В) или четырехвалентные (содержащие штаммы H1N1, H3N2 и линии гриппа Виктория и Ямагата). Начиная с сезона гриппа 2013–2014 гг. в Северном полушарии, ВОЗ рекомендовала включать обе линии В, поскольку это, как считалось, обеспечивало более широкую защиту от вируса гриппа типа В. Но, согласно последним данным ВОЗ, начиная с марта 2020 года не было подтвержденных случаев обнаружения циркулирующих вирусов линии В/Yamagata, поэтому консультативный комитет ВОЗ по составу вакцины против гриппа рекомендовал исключить антиген линии В/Yamagata из вакцин против гриппа, поскольку это может представлять теоретический риск повторного внедрения вируса линии В/Yamagata в популяцию [49]. Рекомендации ВОЗ содержат руководство по тому, какие вирусы гриппа следует включать в вакцины против гриппа для использования в следующем сезоне гриппа. Однако ответственность за утверждение или изменение состава вакцины лежит на каждом национальном регулирующем органе [50, 51, 52]. Сеть GISRS, глобальная система учреждений общественного здравоохранения, координируется ВОЗ и в настоящее время состоит из 148 национальных центров по гриппу (NIC), 7 сотрудничающих центров ВОЗ (CCs) по гриппу, 4 основных контрольных лабораторий ВОЗ (ERLs) и 13 референтных лабораторий H5. GISRS играет ключевую роль в глобальной оценке риска гриппа и осуществляет круглогодичный вирусологический надзор. Рекомендации ВОЗ по вирусам для включения в ежегодные сезонные вакцины основаны на надзоре GISRS [50].

Производство вакцины занимает от 6 до 8 месяцев с момента рекомендаций ВОЗ. Это плотный график и сложный процесс с ограниченной гибкостью, требующий компромиссов. Поэтому, производители вакцин иногда предпочитают начать производство по крайней мере одного антигена до выпуска официальной рекомендации, чтобы иметь возможность управлять непредвиденными событиями. Однако нынешняя система не позволяет производителям предвосхищать рекомендации ВОЗ; таким образом, в случае несоответствия в апреле/мае недостаточно времени для тщательного изучения появившегося вирусного варианта и, при необходимости, для подготовки хорошо соответствующей вакцины. Это может повлиять на эффективность вакцины, как это произошло в сезоне 2014–2015 гг. в Северном полушарии, когда появилась антигенная вариация вируса H3N2 и наблюдалось лишь незначительная или отсутствие эффективности вакцины [13, 46, 52, 53].

Однако есть и другие важные факторы, способствующие своевременному производству, оценке и доставке вакцин до следующего сезона гриппа. Во-первых, подготовка вируса-кандидата для вакцины (КВВ). Кандидатный вакцинный вирус (КВВ) — это вирус, подготовленный СС для потенциального использования в производстве вакцин, и он должен быть антигенно похож на вирус, рекомендованный для следующего сезона гриппа. Поскольку большинство вакцин по-прежнему производятся в яйцах, КВВ должен хорошо реплицироваться в яйцах. КВВ имеют решающее значение для своевременного производства вакцин на основе яиц. В случае производства на основе клеток готовится другой КВВ, в то время как вакцины против гриппа, основанные на технологии рекомбинантной ДНК, не требуют КВВ, поскольку они основаны на генетической информации рекомендуемых вирусов вакцин [54, 49].

После того, как установлено, что КВВ антигенно связаны с рекомендуемыми штаммами вакцины (определяются как «подобные»), они поставляются производителям,

которые генерируют «посевные вирусы» для производства инактивированных вакцин. Ключевым этапом процесса производства является доступность «высокопродуктивных» КВВ. Вирусы дикого типа КВВ, плохо выращенные в яйцах, увеличат время для производства достаточного количества вакцинного антигена. Высокопродуктивный реассортант был предложен Килборном в 1969 году и разработан путем коинфекции A/PR/8/34 (PR8), вируса-донора, вместе с рекомендуемым вирусом «целевого» дикого типа. Генерация реассортантных высокопродуктивных посевных вакцинных вирусов является результатом объединения HA и NA из вируса «целевого» дикого типа с 1–6 оставшимися генами из вируса-донора hu PR8 [52, 53]. Другие факторы, которые могут отрицательно повлиять на производство вакцины, включают несвоевременное производство реагентов для определения содержания антигена HA в вакцине и антисыворотки хорьков для подтверждения антигенной идентичности [46, 52].

GISRS ВОЗ в сотрудничестве с партнерами по охране здоровья животных также осуществляет надзор за зоонозными событиями, и решения принимаются не реже двух раз в год относительно необходимости разработки КВВ в целях обеспечения готовности к пандемии [25]. За последние 20 лет было выявлено несколько зоонозных событий гриппа. Отбор и разработка зоонозных КВВ направлены на поддержание банка вирусов, которые можно оперативно использовать для разработки вакцин, а также на оказание помощи производителям, желающим разработать пилотные партии вакцин [25, 27].

### 3. Вакцины против гриппа

Степень защиты, обеспечиваемая вакцинацией, зависит от сложного взаимодействия между составом вакцины и циркулирующими вирусами гриппа, возрастом вакцинируемых и историей их предыдущего контакта с вирусами гриппа и/или вакцинацией против гриппа, а также от факторов, специфичных для продукта, таких как формула вакцины.

На сегодняшний день лицензированы три типа вакцин против гриппа: инактивированные, живые ослабленные и рекомбинантные вакцины HA. Преимущества и недостатки лицензированных сезонных вакцин против гриппа обобщены в таблице 1.

Таблица 1 Сравнительная характеристика преимуществ и недостатков существующих вакцин против сезонного гриппа

| Лицензированные вакцины        | Преимущества  | Недостатки  |
|--------------------------------|---|---|
| Инактивированные на основе яиц | Имеются обширные данные по безопасности<br>Экономическая эффективность<br>Высокие выходы антигенов гриппа | Огромное количество яиц<br>• Теоретический риск анафилактической реакции<br>• Плохой рост некоторых вирусов (н. H3N2)<br>• Яйце-адаптация |
| Инактивированные клеточные     | Независимость от поставок яиц<br>Без яичных компонентов и адаптации                                       | • Более короткий опыт<br>• Необходимость квалифицированных производственных мощностей<br>• Более высокие производственные                 |

| Лицензированные вакцины | Преимущества  | Недостатки  |
|-------------------------|---|---|
|                         |   | затраты<br>• Расширенная программа контроля качества  |
| Живые аттенуированные   | Административный путь<br>Более широкие гуморальные и клеточные реакции<br>Защита как от хорошо соответствующих, так и от несоответствующих штаммов гриппа | • Не рекомендуется для лиц с ослабленным иммунитетом. |
| Рекомбинантный НА       | Независимость от поставок яиц<br>Последовательность вирусной РНК для запуска процесса   | • Необходимы дополнительные исследования.             |

### 3.1. 'Убитые' вакцины

Начиная с введения вакцин IV в 1960-ых, большинства коммерчески доступных инактивированных вакцин против гриппа были цельновирионными или субъединичными. Главные преимущества этих вакцин - отсутствие патогенности, вирусной репликации и последующего распространения между хозяевами. Для изготовления этих вакцин вирус гриппа был традиционно выращен в развивающихся куриных эмбрионах. Чтобы уменьшить последующую возможную реактогенность при повторной иммунизации на яичный белок, были разработаны методы культивирования вируса на культуре клеток.

#### 3.1.1. Инактивированные цельновирионные вакцины

Инактивированные вакцины против гриппа (ИВГ) являются наиболее широко используемыми и могут быть цельновирионными, расщепленными вирусными или субъединичными вакцинами; они вводятся внутримышечной или подкожной инъекцией. Сплит- и субъединичные ИВГ могут вводиться всем возрастным группам с шести месяцев и старше. Цельновирионные вакцины широко использовались для людей, но больше не используются в большинстве частей мира из-за их относительно высокой реактогенности. Субъединичные или расщепленные вирусные вакцины являются наиболее распространенными [5, 55, 46, 56], которые готовятся путем химического разрушения вирусной мембраны. Субъединичные вакцины содержат только гликопротеины НА и NA вируса. В настоящее время ни одна из лицензированных вакцин не является адъювантной, за исключением адъювантной субъединичной вакцины MF-59, лицензированной для лиц 65 лет и старше для преодоления ослабленного иммунного ответа в этой возрастной группе, также известного как иммуностарение [57]. Другая вакцина, лицензированная для людей в возрасте 60 (Европа) или 65 (США) лет и старше, — это высокодозная вакцина ИВГ, которая содержит в четыре раза больше антигена НА, чем стандартная доза [58, 59].

ИВГ в основном производится в эмбрионированных куриных яйцах, собранных из аллантоисной полости и изготовленных в соответствии с типом вакцины. Производство на основе яиц является давно и хорошо зарекомендовавшей себя традиционной системой. Ее

основными преимуществами являются наличие обширных данных о безопасности, экономическая эффективность и высокий выход антигенов вируса гриппа. С другой стороны, у нее есть несколько ограничений, которые побудили к разработке и внедрению других платформ. Одной из основных проблем является необходимость в огромном количестве развивающихся куриных эмбрионов; для одной дозы вакцины обычно требуется одно или два яйца. Более того, субъектам с аллергией на яичный белок не рекомендуется получать этот вид вакцины из-за теоретического риска анафилактической реакции, поскольку в вакцине могут присутствовать небольшие его количества. Текущей альтернативой для производства вакцин является платформа культуры клеток. Главным преимуществом этой платформы является ее независимость от поставок яиц, что является решающим аспектом в случае пандемии птиц, поскольку клетки могут быть криоконсервированы и использованы в любое время, когда это необходимо, в отличие от поставок яиц, которые требуют тщательного предварительного планирования в течение как минимум 6 месяцев. Еще одним преимуществом является независимость вакцины от любого компонента яйца. Еще одним важным преимуществом платформы клеточной культуры является преодоление риска мутаций, адаптированных к яйцу, которые могут повлиять на антигенность вакцинных вирусов. Четырехвалентный ИВГ на основе клеток, произведенный Seqirus, был одобрен и теперь широко доступен [59, 60]. Однако эта система производства также имеет некоторые недостатки, такие как более короткий опыт, необходимость квалификации производственных объектов, расширенная программа контроля качества, включая тестирование на наличие посторонних агентов, и более высокие производственные затраты [5, 46]. Все текущие ИВГ стандартизированы в отношении содержания НА, но не содержания NA [61].

### *3.2. Живые вирусные/векторные вакцины*

Живые аттенуированные гриппозные вакцины (ЖАГВ) вводятся интраназально, тем самым имитируя естественную инфекцию и вызывая более широкие гуморальные и клеточные иммунные реакции, чем ИВГ, включая стимулирование выработки более высоких титров как IgA, так и IgG в верхних дыхательных путях [62, 63]. Эти ослабленные вирусы адаптированы к холоду и способны размножаться при температуре 25 °С, температуре носового хода, но не при температуре выше 35 °С, температуре дыхательных путей. ЖАГВ могут обеспечить защиту как от хорошо соответствующих, так и от не соответствующих штаммов гриппа. Эти вакцины вводятся здоровым лицам в возрасте от 2 до 49 лет в соответствии с правилами, действующими в конкретной стране; однако использование живых вирусов делает эти вакцины непригодными для лиц с ослабленным иммунитетом [5, 46]. ЖАГВ используется у детей из-за более приемлемого пути введения и в связи с лучшими иммунными и клиническими результатами [64, 65, 66].

### *3.3 ДНК вакцины*

Первой вакциной, произведенной с помощью современной технологии рекомбинантной ДНК, была Flublok<sup>®</sup>, разработанная Protein Science, Meriden, CT, и приобретенная Sanofi Pasteur. Первоначально одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами в 2013 году для использования у взрослых в возрасте 18–49 лет, четырехвалентная версия заменила предыдущую в 2017 году для использования у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Четырехвалентная вакцина, названная Supemtek<sup>®</sup>, также была разрешена Европейским агентством по лекарственным средствам в 2020 году [67, 68, 69].

Эта технология имеет свои особенности; для нее не требуются яйца или КВВ, а производство НА целевого вируса начинается с последовательности вирусной РНК путем синтеза соответствующей ДНК *in vitro* [70, 71, 72]. Клинические исследования, проведенные с такими вакцинами, полученными с помощью технологии рекомбинантной ДНК, показали хорошую иммуногенность и переносимость у молодых и особенно у пожилых людей, так как эти вакцины содержат в три раза больше антигенов НА, чем ИВГ [72, 73, 74, 75, 76].

### *3.4 Вакцины следующего поколения*

Несколько различных типов вакцин, основанных на новых технологиях и платформах (например, на растительных, векторных, VLP/NP-технологиях, нуклеотидных технологиях, рекомбинантных репликативно-дефицитных ЖАГВ), в настоящее время находятся в стадии разработки с целью создания вакцин следующего поколения, чтобы дополнить или преодолеть недостатки текущих технологий [46, 77]. Одним из наиболее привлекательных подходов к вакцинам следующего поколения является разработка универсальной вакцины против гриппа, направленной на обеспечение надежной и длительной защиты от нескольких подтипов вирусов гриппа. Как сообщает Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний, универсальная вакцина должна защищать от вирусов гриппа группы 1 и 2, должна быть эффективна не менее 75 %, защита должна длиться не менее одного года и должна подходить для всех возрастных групп. В идеале введение универсальной вакцины позволит избежать необходимости ежегодного обновления штаммового состава и повторного введения сезонных вакцин. До сих пор ствол НА был идентифицирован как идеальная цель для антител, индуцируемых универсальной вакциной, поскольку он остается неизменным. Однако были исследованы другие консервативные части, такие как НА, эктодомен ионного канала М2 и внутренние вирусные белки [78, 79]. Другой инновационный подход представлен программой респираторной вакцины, запущенной Moderna. Цель состоит в том, чтобы разработать комбинированную респираторную вакцину-кандидат (мРНК-1230), нацеленную на SARS-CoV-2, вирусы гриппа и респираторно-синцитиальный вирус. Эта вакцина разработана как ежегодная ревакцинация, чтобы защитить пожилых людей от всех трех вирусов одновременно и поддерживать иммуногенность на протяжении многих лет [80].

### **Заключение**

Грипп представляет собой значительную проблему для глобального общественного здравоохранения из-за широко распространенного вирусного антигенного дрейфа и сдвига. Иммунная система хозяина способна защищаться от гриппа, что требует ежегодного обновления вакцинации. В научных и медицинских кругах общепризнано, что вакцинация остается наиболее эффективным методом контроля заболеваемости и смертности от сезонного гриппа, особенно в отношении групп (высокого) риска, таких как маленькие дети, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями и лица с ослабленным иммунитетом. Однако очень сложно оценить эффективность вакцин против гриппа в этих группах риска, поскольку плацебо-контролируемые исследования эффективности по этическим причинам не принимаются большинством регулирующих органов и этических комитетов. В настоящее время доступны три типа вакцин против гриппа: инактивированные вакцины против гриппа, живые аттенуированные вакцины против гриппа и вакцины на основе рекомбинантного НА.

В последние годы произошли важные изменения в области гриппозных вакцин, были внедрены четырехвалентные гриппозные вакцины и разработаны новые технологии

изготовления вакцин, включая использование культуры клеток, рекомбинантные белковые вакцины, вакцины с наличием адьюванта и вакцины в повышенной дозировке для применения среди пожилых лиц. Трехвалентные вакцины были постепенно вытеснены четырехвалентными вакцинами, которые охватывают дополнительный штамм вируса В, но согласно последним рекомендациям ВОЗ антиген линии В/Yamagata больше не требуется включать в состав вакцин против сезонного гриппа, так как с марта 2020 года не было подтвержденных случаев обнаружения циркулирующих вирусов линии В/Yamagata.

Формула вакцин против гриппа сложна и обычно включает вирусные антигены, адьюванты, консерванты и стабилизаторы для обеспечения стабильности и эффективности. Для соответствия нормативным стандартам и обеспечения безопасности эти вакцины проходят строгие испытания качества как в процессе производства, так и по завершении.

Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для устранения ограничений существующих вакцин против гриппа, таких как их ограниченная эффективность, длительные процессы производства и отсутствие широкой перекрестной защиты. Исследователи работают над разработкой новых вакцин против гриппа для повышения эффективности и потенциального обеспечения перекрестной защиты от нескольких штаммов, с конечной целью создания универсальной вакцины против гриппа, которая устраняет необходимость в ежегодных обновлениях.

**Финансирование:** Данное исследование не получало внешнего финансирования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Список использованной литературы**

1. Asha K, Kumar B (2019) Emerging influenza D virus threat: what we know so far! *J Clin Med* 8:192. <https://doi.org/10.3390/jcm8020192>
2. Dawson WK, Lazniewski M, Plewczynski D (2017) RNA structure interactions and ribonucleoprotein processes of the influenza A virus. *Brief Funct Genom* 17:402–414. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elx028>
3. Cowling BJ, Ip DK, Fang VJ, Suntarattiwong P, Olsen SJ, Levy J, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nat Commun*. 2013;4:1935.
4. Tenforde MW, Kondor RJ, Chung JR, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson LA, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ (2021) Effect of antigenic drift on influenza vaccine effectiveness in the United States—2019–2020. *Clin Infect Dis* 73(11):e4244–e4250. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1884>
5. Nuwarda R.F., Alharbi A.A., Kayser V. An Overview of Influenza Viruses and Vaccines. *Vaccines*. 2021;9:1032. doi: 10.3390/vaccines9091032.
6. Trombetta C.M., Montomoli E., Di Bartolo I., Ostanello F., Chiapponi C., Marchi S. Detection of antibodies against influenza D virus in swine veterinarians in Italy in 2004. *J. Med. Virol.* 2021;94:2855–2859. doi: 10.1002/jmv.27466.
7. Trombetta C.M., Marchi S., Manini I., Kistner O., Li F., Piu P., Manenti A., Biuso F., Sreenivasan C., Druce J., et al. Influenza D Virus: Serological Evidence in the Italian Population from 2005 to 2017. *Viruses*. 2019;12:30. doi: 10.3390/v12010030.
8. Sederdahl B.K., Williams J.V. Epidemiology and Clinical Characteristics of Influenza C Virus. *Viruses*. 2020;12:89. doi: 10.3390/v12010089.

9. Borkenhagen L.K., Salman M.D., Ma M.J., Gray G.C. Animal influenza virus infections in humans: A commen-tary. *Int. J. Infect. Dis.* 2019;88:113–119. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.002.
10. Sanchez-de Prada L., Rojo-Rello S., Dominguez-Gil M., Tamayo-Gomez E., Ortiz de Lejarazu-Leonardo R., Eiros J.M., Sanz-Munoz I. Influenza B Lineages Have More in Common Than Meets the Eye. Trivalent Influenza Vaccines Trigger Heterotypic Antibodies Against Both Influenza B Viruses. *Front. Microbiol.* 2021;12:737216. doi: 10.3389/fmicb.2021.737216.
11. Rajendran M., Krammer F., McMahon M. The Human Antibody Response to the Influenza Virus Neuraminidase Following Infection or Vaccination. *Vaccines.* 2021;9:846. doi: 10.3390/vaccines9080846.
12. Boivin S., Cusack S., Ruigrok R.W., Hart D.J. Influenza A virus polymerase: Structural insights into replication and host adaptation mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2010;285:28411–28417. doi: 10.1074/jbc.R110.117531.
13. Tosh P.K., Jacobson R.M., Poland G.A. Influenza vaccines: From surveillance through production to protection. *Mayo Clin. Proc.* 2010;85:257–273. doi: 10.4065/mcp.2009.0615.
14. Perofsky A.C., Nelson M.I. The challenges of vaccine strain selection. *Elife.* 2020;9:e62955. doi: 10.7554/eLife.62955.
15. Taubenberger J.K., Morens D.M., Fauci A.S. The next influenza pandemic: Can it be predicted? *JAMA.* 2007;297:2025–2027. doi: 10.1001/jama.297.18.2025.
16. World Health Organization. Influenza A (H1N1) Pandemic 2009–2010. Overview. [(accessed on 25 February 2022)]. Available online: [https://www.who.int/emergencies/situations/influenza-a-\(h1n1\)-outbreak](https://www.who.int/emergencies/situations/influenza-a-(h1n1)-outbreak)
17. Hancock K., Veguilla V., Lu X., Zhong W., Butler E.N., Sun H., Liu F., Dong L., DeVos J.R., Gargiullo P.M., et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1945–1952. doi: 10.1056/NEJMoa0906453.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2009;58:521–524.
19. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C., Meltzer M.I., Shay D.K., Cheng P.Y., Bandaranayake D., Breiman R.F., Brooks W.A., Buchy P., et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12:687–695. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4.
20. Fineberg H.V. Pandemic preparedness and response—Lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1335–1342. doi: 10.1056/NEJMra1208802.
21. World Health Organization. Avian Influenza Weekly Update Number 957. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu). Past Pandemics. [(accessed on 25 February 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>
23. Kilbourne E.D. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg. Infect. Dis.* 2006;12:9–14. doi: 10.3201/eid1201.051254.
24. World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases for Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO, 2003–2024, 03 May 2024. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024.

25. World Health Organization. Genetic and antigenic characteristics of zoonotic influenza A viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024. [(accessed on 02 Август 2024)]. Available online: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/202402\\_zoonotic\\_vaccinivirusupdate.pdf?sfvrsn=70150120\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/202402_zoonotic_vaccinivirusupdate.pdf?sfvrsn=70150120_4)
26. World Health Organization. Influenza at the Human-Animal Interface. Summary and risk assessment, from 22 December 2023 to 26 February 2024. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2024.
27. Harrington W.N., Kackos C.M., Webby R.J. The evolution and future of influenza pandemic preparedness. *Exp. Mol. Med.* 2021;53:737–749. doi: 10.1038/s12276-021-00603-0.
28. Chan P.K. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34:S58–S64. doi: 10.1086/338820.
29. Trombetta C., Piccirella S., Perini D., Kistner O., Montomoli E. Emerging Influenza Strains in the Last Two Decades: A Threat of a New Pandemic? *Vaccines.* 2015;3:172–185. doi: 10.3390/vaccines3010172.
30. Guo Y., Ding P., Li Y., Zhang Y., Zheng Y., Yu M., Suzuki Y., Zhang H., Ping J. Genetic and biological properties of H10N3 avian influenza viruses: A potential pandemic candidate? *Transbound. Emerg. Dis.* 2022 doi: 10.1111/tbed.14458.
31. World Health Organization. Avian Influenza A(H5N1) - United States of America. [(accessed on 28 July 2024)]. Available online: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON512>
32. United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service. Federal and State Veterinary, Public Health Agencies Share Update on HPAI Detection in Kansas, Texas Dairy Herds. Washington, D.C.: USDA; 2024. Available from: <https://www.aphis.usda.gov/news/agency-announcements/federal-state-veterinary-public-health-agencies-share-update-hpai>
33. World Health Organization. Global Influenza Programme. [(accessed on 30 March 2022)]. Available online: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease#:~:text=Influenza%20economics&text=WHO%20estimates%20that%20seasonal%20influenza,which%20can%20be%20influenza%2Drelated>
34. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen M-JJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance.* 2018;23(16):17-00454.
35. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Бремя гриппа. 2022. Доступно онлайн: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> (дата обращения: 5 июня 2023 г.).
36. Rosano A., Bella A., Gesualdo F., Acampora A., Pezzotti P., Marchetti S., Ricciardi W., Rizzo C. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14–2016/17 seasons) *Int. J. Infect. Dis.* 2019;88:127–134. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.003.

37. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1266-76.
38. Касабекова Л.К., Смагул М.А., Бейсенбинова Ж.Б., Кузиева Г.Д., Смагулова М.К., Сағымбай А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ОРВИ и гриппом за эпидемиологический сезон 2018-2019 гг. в Республике Казахстан // *Вестник КазНМУ.* 2020. №1-1. – С. 685-689.
39. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020; 92(6):548–551. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
40. Treanor J.J. Clinical Practice. Influenza Vaccination. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1261-8.
41. Agor J.K., Özaltın O.Y. Models for predicting the evolution of influenza to inform vaccine strain selection. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):678–683. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1423152>
42. World Health Organization. Influenza Vaccination Coverage and Effectiveness. [(accessed on 7 February 2022)]. Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-coverage-and-effectiveness>
43. Офис профилактики заболеваний и укрепления здоровья. Здоровые люди 2030: Увеличьте долю людей, которые ежегодно получают вакцину от гриппа — IID-09. Доступно онлайн: <https://health.gov/healthypeople/objectives-and-data/browse-objectives/vaccination/increase-proportion-people-who-get-flu-vaccine-every-year-iid-09> (дата обращения: 17 августа 2023 г.).
44. Ministero Della Salute Dati Coperture Vaccinali. [(accessed on 30 March 2022)]; Available online:
45. World Health Organization Influenza (Seasonal) [(accessed on 22 February 2022)]. Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
46. Trombetta C.M., Marchi S., Manini I., Lazzeri G., Montomoli E. Challenges in the development of egg-independent vaccines for influenza. *Expert Rev. Vaccines.* 2019;18:737–750. doi: 10.1080/14760584.2019.1639503.
47. Ambrose C.S., Levin M.J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum. Vaccines Immunother.* 2012;8:81–88. doi: 10.4161/hv.8.1.17623.
48. Rondy M, Kissling E, Emborg H-D, et al.. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill* 2018; 23: 18-00086. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086
- 49 World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season [(accessed on 05 июля 2024)]. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
50. World Health Organization Celebrating 70 Years of GISRS (the Global Influenza Surveillance and Response System) [(accessed on 15 March 2022)]. Available online: [https://www.who.int/news/item/03-02-2022-2022-celebrating-70-years-of-gisrs-\(the-global-influenza-surveillance-and-response-system\)](https://www.who.int/news/item/03-02-2022-2022-celebrating-70-years-of-gisrs-(the-global-influenza-surveillance-and-response-system))

51. Centers for Disease Control and Prevention Selecting Viruses for the Seasonal Influenza Vaccine. [(accessed on 15 March 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-selection.htm>
52. Weir J.P., Gruber M.F. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2016;10:354–360. doi: 10.1111/irv.12383.
53. Stohr K., Bucher D., Colgate T., Wood J. Influenza virus surveillance, vaccine strain selection, and manufacture. *Methods Mol. Biol.* 2012;865:147–162. doi: 10.1007/978-1-61779-621-0\_9.
54. Rajaram S., Wojcik R., Moore C., Ortiz de Lejarazu R., de Lusignan S., Montomoli E., Rossi A., Perez-Rubio A., Trilla A., Baldo V., et al. The impact of candidate influenza virus and egg-based manufacture on vaccine effectiveness: Literature review and expert consensus. *Vaccine*. 2020;38:6047–6056. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.021.
55. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;19:383–397. doi: 10.1038/s41577-019-0143-6.
56. Trombetta C.M., Montomoli E. Influenza immunology evaluation and correlates of protection: A focus on vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. 2016;15:967–976. doi: 10.1586/14760584.2016.1164046.
57. Squarcione S., Sgricia S., Biasio L.R., Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2003;21:1268–1274. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00401-2.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a High-Dose Inactivated Influenza Vaccine for Persons Aged  $\geq 65$  Years (Fluzone High-Dose) and Guidance for Use—United States, 2010. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2010.
59. Paul-Ehrlich-Institut Medicinal Products. Vaccines. Seasonal Influenza Vaccines. [(accessed on 1 March 2022)]. Available online: <https://www.pei.de/EN/medicinal-products/vaccines-human/influenza-flu/influenza-flu-node.html>
- 60 Administration U.S.F.D. Flucelvax Quadrivalent. [(accessed on 1 March 2022)]; Available online: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flucelvax-quadrivalent>
61. Giurgea L.T., Morens D.M., Taubenberger J.K., Memoli M.J. Influenza Neuraminidase: A Neglected Protein and Its Potential for a Better Influenza Vaccine. *Vaccines*. 2020;8:409. doi: 10.3390/vaccines8030409.
62. Hegde NR (2015) Cell culture-based influenza vaccines: a necessary and indispensable investment for the future. *Hum Vaccin Immunother* 11(5):1223–1234. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1016666>
63. Suzuki T., Kawaguchi A., Aina A., Tamura S.I., Ito R., Multihartina P., Setiawaty V., Pangesti K.N., Odagiri T., Tashiro M., Hasegawa H. (2015) Relationship of the quaternary structure of human secretory IgA to neutralization of influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:7809–7814. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503885112>
64. Hoft DF, Lottenbach KR, Blazevic A, et al. Comparisons of the humoral and cellular immune responses induced by live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in adults. *Clin Vaccine Immunol* 2017; 24: e00414-16.
65. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent

respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 870–879. doi: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85

66. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356: 685–696. doi: 10.1056/NEJMoa065368

67. European Medicines Agency Supemtek. [(accessed on 1 March 2022)]. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/supemtek>

68. Inc., S.P. Flublok® Quadrivalent (Influenza Vaccine) Fact Sheet. Sanofi Pasteur Inc.; Paris, France: 2018.

69. Protein Sciences Corporation Superior Protection by Flublok® Influenza Vaccine in Seniors Documented in New England Journal of Medicine. [(accessed on 1 March 2022)]. Available online: <https://www.prnewswire.com/news-releases/superior-protection-by-flublok-influenza-vaccine-in-seniors-documented-in-new-england-journal-of-medicine-300478298.html>

70. Centers for Disease Control and Prevention. How Influenza (Flu) Vaccines Are Made. [(accessed on 1 March 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm>

71. Felberbaum R.S. The baculovirus expression vector system: A commercial manufacturing platform for viral vaccines and gene therapy vectors. *Biotechnol. J.* 2015;10:702–714. doi: 10.1002/biot.201400438.

72. Buckland B., Boulanger R., Fino M., Srivastava I., Holtz K., Khramtsov N., McPherson C., Meghrous J., Kubera P., Cox M.M. Technology transfer and scale-up of the Flublok recombinant hemagglutinin (HA) influenza vaccine manufacturing process. *Vaccine.* 2014;32:5496–5502. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.074.

73. Safdar A., Rodriguez M.A., Fayad L.E., Rodriguez G.H., Pro B., Wang M., Romaguera J.E., Goy A.H., Hagemester F.B., McLaughlin P., et al. Dose-related safety and immunogenicity of baculovirus-expressed trivalent influenza vaccine: A double-blind, controlled trial in adult patients with non-Hodgkin B cell lymphoma. *J. Infect. Dis.* 2006;194:1394–1397. doi: 10.1086/508493.

74. Treanor J.J., El Sahly H., King J., Graham I., Izikson R., Kohberger R., Patriarca P., Cox M. Protective efficacy of a trivalent recombinant hemagglutinin protein vaccine (FluBlok(R)) against influenza in healthy adults: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2011;29:7733–7739. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.128.

75. Dunkle L.M., Izikson R., Patriarca P., Goldenthal K.L., Muse D., Callahan J., Cox M.M.J. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:2427–2436. doi: 10.1056/NEJMoa1608862.

76. Cox M.M., Izikson R., Post P., Dunkle L. Safety, efficacy, and immunogenicity of Flublok in the prevention of seasonal influenza in adults. *Ther. Adv. Vaccines.* 2015;3:97–108. doi: 10.1177/2051013615595595.

77. Trombetta C.M., Montomoli E. Progress on Seasonal and Pandemic Influenza Vaccines. *Vaccines.* 2021;9:1068. doi: 10.3390/vaccines9101068.

78. NIAID Universal Influenza Vaccine Research. [(accessed on 26 April 2022)]; Available online: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/universal-influenza-vaccine-research>

79. Erbedding E.J., Post D.J., Stemmy E.J., Roberts P.C., Augustine A.D., Ferguson S., Paules C.I., Graham B.S., Fauci A.S. A Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National

Institute of Allergy and Infectious Diseases. J. Infect. Dis. 2018;218:347–354. doi: 10.1093/infdis/jiy103.

80. Moderna. Moderna Announces New Development Programs Ahead of 3rd Annual Vaccines Day. [(accessed on 26 April 2022)]. Available online: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Announces-New-Development-Programs-Ahead-of-3rd-Annual-Vaccines-Day/default.aspx>.

## МАУСЫМДЫҚ ТҰМАУҒА ҚАРСЫ ВАКЦИНАЛАР БОЙЫНША ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙҒА ШОЛУ

Дж.А. Байызбекова 

Инфекциялық бақылаудың республикалық ғылыми-практикалық орталығы, Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық институты, Қырғызстан  
djauna2001@mail.ru

**Аннотация.** Тұмау вирусын жұқтыру маусымдық эпидемиялар мен бүкіл әлемде үлкен ауру мен өлімге алып келетін кезеңді пандемияларды тудырады. Вакцинация тұмаудың алдын алудың ең маңызды құралы болып табылады және тұмау вирусының тұрақты түрде өзгеріп тұруына байланысты вакцинаның құрамын жыл сайын жаңарту қажет. Вирусты эпидемиологиялық тұрғыда қадағалау вакцина жасауға лайықты кандидат-вирусты дұрыс таңдау және дәріге төзімді штамдарды ерте анықтау үшін маңызды.

Бұл мақалада қазіргі вакцина нұсқалары мен вакцинаға лайықты кандидат-эзірлемелердің шолуы көрсетілген. Қазіргі уақытта тұмауға қарсы вакциналардың үш түрі лицензияланған: инактивтелген, әлсіздендірілген тірі және рекомбинантты. Ағымдағы тұмауға қарсы вакциналардың тиімділігі субоптималды және 40-60% деңгейінде бағаланады, яғни, вакцина штамдарының айналымдағы вирустармен сәйкестігі антигендік тұрғыдан жақсы. Жалпы, тұмауға қарсы вакциналар адамдар арасында осы инфекциямен ауыруы мен өлімінен қорғауда тиімді. Дегенмен, тиімділік вакцинаны алушының жасы, вакцина құрамындағы штаммның айналымдағы вирусқа сәйкестігі, өндіріс процесі және субъектінің бұрынғы вакцинация тарихы сияқты бірқатар факторларға байланысты. Келесі ұрпақ вакциналары, әмбебап вакциналар және аралас вакциналар қазіргі жетістіктердің нәтижесі және тұмауға қарсы вакциналардың болашақта дамуының негізі болып табылады.

**Түйін сөздер:** тұмау; вакцинаның алдын алу; иммундық жүйе.

## OVERVIEW OF THE CURRENT SITUATION ON SEASONAL INFLUENZA VACCINES

D.A. Baiyzbekova 

Republican Scientific and Practical Center for Infection Control, National Institute of Public Health,  
Kyrgyzstan  
djayna2001@mail.ru

**Abstract.** Influenza virus infection causes seasonal epidemics and periodic pandemics, resulting in high morbidity and mortality worldwide. Vaccination is the most important tool for the prevention of influenza, while annual renewal of the composition of the vaccine is required due to the constant variability of the influenza virus. Epidemiological surveillance of the virus plays an important role in the better selection of candidate viruses for vaccines and early detection of drug-resistant strains.

This work presents an overview of current vaccine options and existing vaccine candidate developments. Today, three types of influenza vaccines are licensed in the world: inactivated, live attenuated and recombinant. The effectiveness of the current version of the influenza vaccine is suboptimal and is estimated at 40–60% when the vaccine strains antigenically correspond well to the circulating viruses. In general, the influenza vaccine is effective against morbidity and mortality among the population from this infection. However, the effectiveness of the vaccine depends on a number of factors, such as the age of the vaccinated, the corresponding strain included in the vaccine, the circulating virus, the production process itself, and the subject's previous vaccination history. Next-generation vaccines, universal vaccines and combination vaccines are the result of modern achievements and the basis for the future development of influenza vaccines.

**Keywords:** influenza; vaccine prevention; immune system.

## ДАнные ОБ АВТОРАХ

1. Туысқанова Мөлдір Сержанқызы, младший научный сотрудник лаборатории «Коллекция микроорганизмов», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0001-6565-082X, m.serzhankyzy@biosafety.kz

Мамбеталиев Муратбай, главный научный сотрудник лаборатории «Коллекция микроорганизмов», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0001-6034-6642, m.mambetalyev@biosafety.kz

Жугунисов Куандык Даулетбаевич, PhD, заведующий лабораторией «Коллекция микроорганизмов», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0003-4238-5116, k.Zhugunisov@biosafety.kz

2. Булатов Ербол Акенович, заведующий лабораторией «Технологии культивирования микроорганизмов», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0001-8543-4219, ye.bulatov@biosafety.kz

Курмашева Алина Каиржановна, Младший научный сотрудник лаборатории "Технологии культивирования микроорганизмов", Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0009-0008-9484-0540, alina-kurmasheva98@mail.ru

3. Ермекбай Танат Талайбекұлы, младший научный сотрудник лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0002-1597-7784, ett707@mail.ru

Бурашев Ербол Досанович, PhD, заведующий лабораторией «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0002-4701-1992, yerbol.bur@mail.ru

Орынбаев Мухит Бармакович, кандидат ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0002-5882-4964, omb65@mail.ru

Абеуов Хайрулла Блялович, кандидат ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0002-8123-9210, abeuov\_khairulla@mail.ru

Рыстаева Рашида Аусекановна, магистр, старший научный сотрудник лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0002-7257-4869, oj\_rashida@mail.ru

Омарова Замира Даулетовна, магистр биологических наук, научный сотрудник лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0003-4215-2638, zarina-omarova-80@mail.ru

Тулендибаев Али Бакытжанович, магистр ветеринарных наук, научный сотрудник лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0001-7741-0938, tulenbibaev93@mail.ru

Аргимбаева Тахмина Уразбековна магистр естественных наук, и.о. научного сотрудника лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0002-5656-0678, 98.constantine.98@gmail.com

Алибекова Дана Алибековна, магистр, младший научный сотрудник лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0001-5808-9632, alib3kova@gmail.com

Аубакир Нурдос Аманжанович, и.о. младшего научного сотрудника лаборатории «Мониторинг инфекционных болезней», Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности, Казахстан, ORCID 0000-0003-0878-9168, nurdos.aubakirov@mail.ru

4. Тойжанов Бауыржан Куанишбекович, "Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева", Казахстан ORCID 0000-0001-9570-6337, toizhanov\_b@mail.ru

Муссагалиева Райхан Сафаровна, "Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева", Казахстан, ORCID 0000-0002-6838-2338, rmussagaliyeva@kscqzd.kz

Жумадилова Зауреш Бапановна, "Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева", Казахстан, ORCID 0009-0002-7489-2737, NNSCEDI-1@nscedi.kz

Токмурзиева Гульнара Женисовна, "Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева", Казахстан, ORCID 0000-0003-4315-722X, g.tokmurziyeva@ksph.kz

Кульбаева Мадина, "Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева", Казахстан

Өтебай Дінмұхаммед, "Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева", Казахстан

Умарова Сауле, "Национальный научный центр особо опасных инфекций имени Масгута Айкимбаева", Казахстан, ORCID 0000-0002-2412-9453

5. Мусабаева Багила, АО "Научный центр противоиных препаратов", Казахстан, ORCID 0009-0007-1196-789X, bagila.muss@gmail.com

Дубешко Станислав, АО «Научный центр противоиных препаратов» Казахстан, ORCID 0009-0002-5589-2272, 121234std@mail.ru

Абдуллаев Эмин, АО «Научный центр противоиных препаратов», Казахстан, ORCID 0009-0009-3891-8718 , a\_emin\_a@mail.ru

Турсунова Шолпан, АО «Научный центр противоиных препаратов», Казахстан, ORCID 0000-0001-8157-9170, gen\_sholpan@mail.ru

Джумагазиева Ардак, АО «Научный центр противоиных препаратов», Казахстан, ORCID 0000-0002-8610-7321, r\_dawa@mail.ru

Сейсембекова Анар, АО «Научный центр противоиных препаратов», Казахстан, ORCID 0000-0002-7791-3145, anara\_bauyrzhanova@mail.ru

Шукуров Ринат, АО «Научный центр противоиных препаратов», Казахстан

6. Байызбекова Джайнагуль, Республиканский научно-практический центр инфекционного контроля, Национальный институт общественного здоровья, Кыргызстан, доктор медицинских наук, профессор, ORCID 0000-0002-4667-8998, djayna2001@mail.ru

## ТРЕБОВАНИЯ К НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ

### Правила для авторов

Научный журнал «Биобезопасность и Биотехнология» принимает к публикации оригинальные исследовательские статьи, краткие сообщения и обзоры по следующим направлениям науки:

- Биологическая безопасность и биозащита
- Микробиология
- Медицинская и ветеринарная биотехнология
- Фитопатология и биотехнология растений

### КАК ПОДГОТОВИТЬ СТАТЬЮ В ЖУРНАЛ

#### 1. Требования к рукописям, направляемым в журнал

Текст должен быть набран в редакторе Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал одинарный, все поля 2 см, абзацный отступ 1 см. Все страницы и строки должны быть пронумерованы и иметь сквозную нумерацию. Выравнивание – по ширине (с автоматической расстановкой переносов).

Объем статей должен составлять 10-15 печатных страниц для оригинальных статей, 15-25 печатных страниц для обзоров, до 5 печатных страниц для кратких сообщений.

Авторы также должны представить каждое изображение в отдельном файле в оригинальном размере (не менее 300 dpi).

#### 2. Язык статьи

К публикации в журнале принимаются рукописи из любых стран на казахском, русском и/или английском языках. Метаданные статьи (название статьи, Ф.И.О. авторов, официальное название учреждений авторов, адреса, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором) должны быть представлены на трех языках.

Метаданные статьи на другом языке (если статья написана на казахском, то на русском языке или же наоборот) и на английском языке приводят в конце статьи после списка использованной литературы.

Для статей на казахском и русском языках пристатейный список литературы (References) должен быть дополнительно представлен в транслитерированном виде – см. пункт 4).

В случае, если авторы не предоставили метаданные статьи на языках, отличающихся от языка написания статьи или перевод некачественный, то редакция прибегает к услугам переводчика самостоятельно (право выбора переводчика остается за редакцией).

#### 3. Титульный лист (метаданные статьи).

Титульный лист должен включать следующую информацию:

1) код МРНТИ (Международный рубрикатор научно-технической информации; определяется по ссылке <http://grnti.ru/>)

2) название статьи (лаконично и информативно. Заголовки часто используются в информационно-поисковых системах. По возможности избегайте сокращений и формул)

3) инициалы и фамилии авторов (пожалуйста, четко фамилии (имена) каждого автора и проверьте правильность написания всех имен)

4) организация и ее местонахождение для каждого автора (все аффилиации нумеруются надстрочной арабскими цифрами сразу после имени автора и перед соответствующим адресом; укажите адрес каждой организации, включая название населенного пункта и страны), и, если возможно, адрес электронной почты каждого автора. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

5) контактная информация (адрес электронной почты) автора для корреспонденции: (поставьте знак «\*» сразу после индекса аффилиации автора для корреспонденции и перед контактной информацией). Если авторов для корреспонденции несколько, укажите инициалы рядом с каждым адресом.

6) при наличии указать для авторов ID номера ORCID с использованием гиперссылки в значке 

7) аннотация (один абзац не более 300 слов, при этом не менее 150 слов). В аннотации должны быть кратко изложены цель исследования, основные результаты и основные выводы. Аннотация часто представляется отдельно от статьи. В связи с этим следует избегать ссылок, нестандартных или необычных сокращений, но, если они необходимы, они должны быть определены при их первом упоминании в самом реферате. Аннотация должна быть объективным изложением статьи, не должна содержать результатов, не представленных и не обоснованных в основном тексте, и не должна преувеличивать основные выводы.

8) ключевые слова (5-10 слов или словосочетаний, должны отражать основное содержание статьи; определить предметную область исследования. Каждое ключевое слово отделяется точкой с запятой).

#### 4. План построения оригинальных статей

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusion) и содержать разделы ВВЕДЕНИЕ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ОБСУЖДЕНИЕ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В конце статьи размещают информацию о финансовой поддержке работы, гранты, благодарности; указание на конфликт интересов; список цитированной литературы. Оригинальная статья оформляется в соответствии ШАБЛОНА, предложенного редколлегией журнала [journal.biosafety.kz](http://journal.biosafety.kz).

Во введении следует изложить текущее состояние области исследований и процитировать основные публикации, обосновать актуальность и значимость проводимых исследований. Необходимо кратко указать цель работы. Насколько это возможно, сделайте введение понятным для ученых, не занимающихся вашей конкретной областью исследований. Ссылки должны быть пронумерованы в порядке их появления и обозначены цифрой или цифрами в квадратных скобках, например, [1] или [2,3], или [4–6]. Дополнительные сведения о ссылках см. в конце документа.

**Материалы и методы** должны быть описаны достаточно подробно, чтобы другие могли воспроизвести и использовать опубликованные результаты. Новые методы и протоколы должны быть описаны подробно, в то время как хорошо зарекомендовавшие себя методы могут быть кратко описаны и надлежащим образом процитированы.

Исследования с участием животных или людей, а также другие исследования, требующие этического одобрения, должны указывать орган, предоставивший одобрение, и соответствующий кодекс этического одобрения.

Раздел «**Результаты**» должен содержать точное описание экспериментальных результатов, их интерпретацию, а также экспериментальные выводы, которые можно сделать. При необходимости этот раздел может быть разделен на подразделы.

В разделе «**Обсуждение**» авторы должны обсудить полученные результаты и то, как их можно интерпретировать с точки зрения предыдущих исследований и рабочих гипотез. В обсуждении можно привести возможные объяснения сходства и противоречий с другими аналогичными исследованиями. В максимально широком контексте следует обсудить выводы и их значение. Также в данном разделе могут быть выделены будущие направления исследований.

Раздел «**Заключение**» включает обобщение и подведение итогов работы на текущем этапе. Выводы должны быть точными и использоваться для обобщения результатов исследований в конкретных научных областях с описанием предложений или возможностей дальнейшей работы.

**Финансирование:** Укажите источник финансирования исследований (название финансирующей организации, номер гранта). Внимательно проверьте правильность приведенных данных и используйте стандартное написание названий финансирующих организаций.

**Благодарности:** В этом разделе вы можете отметить любую оказанную поддержку. Это может включать административную и техническую поддержку или предоставление материалов для экспериментов.

**Конфликт интересов:** Все авторы должны раскрывать информацию о любых финансовых и личных отношениях с другими людьми или организациями, которые могут ненадлежащим образом повлиять (предвзято) на их работу. Примеры потенциальных конфликтов интересов включают занятость, консультации, владение акциями, гонорары, платные экспертные заключения, патентные заявки/регистрации, а также гранты или другое финансирование. Если нет никаких конфликтов к опубликованию материалов в статье, указать, что авторы не имеют конфликта интересов.

В разделе «**Литература**» следует привести список цитированной литературы, оформленный согласно ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» (требование к изданиям, входящих в перечень КОКСОН). Список литературы должен быть пронумерован в порядке упоминания в тексте (включая цитаты в таблицах и легендах). Включите цифровой идентификатор объекта (DOI) для всех ссылок, где они доступны. В тексте ссылки должны быть заключены в квадратные скобки [...] и поставлены перед знаками препинания; например [1], [1–3] или [1,3].

Примеры оформления ссылок:

*Статья в периодическом издании (журнале)*

Aspden K., Passmore J.A., Tiedt F., Williamson A.L. Evaluation of lumpy skin disease virus, a capripoxvirus, as a replication-deficient vaccine vector // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84 (Pt 8). – P. 1985-1996. doi: ... (при наличии)

Гуненков В.В., Черняк В.П., Кузнецов Г.Д. Сухая живая вакцина против оспы овец из штамма С113/86 // Ветеринария. – 1993. – № 11/12. – С. 23-24.

### Книги

Зайцев В.Л. Морфогенез вируса оспы овец в культуре клеток /В.Л.Зайцев, Н.Т.Сандыбаев, К.Т.Султанкулова, В.Ю.Белоусов, О.В.Червякова, В.М.Строчков // Вирус оспы овец: молекулярно-биологические свойства и структура генома. – Алматы, 2011. – С.73-84. ISBN 978-601-278-599-9

### Материалы конференций

Султанкулова К.Т. Токсико-биологическая оценка гриба *Histoplasma farciminosum* – возбудителя эпизоотического лимфангоита лошадей // Ветеринарные и зоотехнические вопросы коневодства: первая науч.-практ. конф. - Алматы, 2003. – С. 26-29

Сансызбай А.Р. Эпизоотическая ситуация лимфангита лошадей, вызванного *Histoplasma farciminosum*, в коневодческих хозяйствах Республики Казахстан //Современное состояние и актуальные проблемы развития ветеринарной науки и практики: науч.-практ. конф. – Алматы, 2005. – С. 234-237.

### Интернет-источники

Вспышка оспы овец на территории Российской Федерации в Ярославской области [Электрон.ресурс]. - URL: <http://www.fsvps.ru/fsvps/news/18142.html> (дата обращения 3 сентября 2016 г).

Далее приводится транслитерированный список использованных источников в разделе REFERENCES. При этом англоязычные источники дублируются из раздела ЛИТЕРАТУРА, казахскоязычные и русскоязычные ссылки должны быть приведены к латинскому алфавиту (латинице) и английскому переводу. Ссылка должна дополнительно содержать DOI (идентификатор цифрового объекта), если таковой имеется. Транслитерация осуществляется с использованием онлайн-платформы <http://translit-online.ru/>. Эта онлайн-платформа не транслитерирует отдельные буквы казахского алфавита. Авторы должны самостоятельно вносить исправления после транслитерации казахского текста.

Транслитерированный список литературы должен выглядеть в следующем виде для источников на кириллице: автор(-ы) (транслитерация) → (год в круглых скобках)→название статьи в транслитерированном варианте [перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках], название русскоязычного источника (транслитерация, либо английское название – если есть), выходные данные с обозначениями на английском языке.

Например: Gokhberg L., Kuznetsova T. (2011) Strategiya-2020: novye kontury rossiiskoi innovatsionnoi politiki [Strategy 2020: New Outlines of Innovation Policy]. *Foresight-Russia*, vol. 5, no 4, pp. 8–30.

## 5. Оформление обзоров и кратких сообщений

Обзорные статьи должны включать в себя введение, разделы обзора литературы и заключение. Файл шаблона также можно использовать для подготовки первой и заключительной частей обзорной рукописи. Основная часть может содержать разделы и подразделы. Обзоры публикуются по заказу редакции или по инициативе автора.

Краткое сообщение представляет краткий формат информации логически завершенного научного исследования в объёме до 5 страниц, включающее не более 2 рисунков/таблиц/графиков и до 10 ссылок.

## **6. Особенности оформления таблиц, рисунков**

Таблицы должны быть созданы в формате таблицы Microsoft Word. Таблицы должны быть пронумерованы и в тексте должны быть ссылки на каждую таблицу. Заголовок таблицы расположен по центру над таблицей, пояснительные сноски (обозначенные строчными надстрочными буквами) расположены под таблицей. Таблицы не должны дублировать информацию, представленную в тексте.

Все рисунки (фотографии, диаграммы, графики и схемы) должны быть пронумерованы арабскими цифрами (1, 2, ...). Надписи и символы должны быть четко определены либо в подписи, либо в легенде, являющейся частью рисунка.

## **КАК ПОДАТЬ СТАТЬЮ НА РАССМОТРЕНИЕ**

Рукопись статьи направляется в редакцию через форму на сайте журнала [journal.biosafety.kz](http://journal.biosafety.kz)

Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc или \*.docx). Сопроводительное письмо с оригинальными подписями должно быть представлено в формате PDF. Сопроводительное письмо должно быть кратким с указанием соответствия рукописи тематике журнала. Сопроводительное письмо должно содержать утверждения, что ни рукопись, ни какие-либо части ее содержания в настоящее время не находятся на рассмотрении или опубликованы в другом журнале. Все авторы должны одобрить рукопись и согласиться с ее подачей в журнал.

Перед отправкой рукописи убедитесь, что:

- Рукопись проверена на орфографию и грамматику
- Все ссылки, упомянутые в списке литературы, цитируются в тексте, и наоборот
- Получено разрешение на использование материалов, защищенных авторским правом, из других источников (включая Интернет)
- Правила журнала, подробно описанные в этом руководстве, были изучены
- Убедитесь, что все ссылки на рисунки и таблицы в тексте соответствуют предоставленным файлам

## **7. К сведению авторов**

К статье прилагаются:

- сопроводительное письмо (для сторонних организаций).
- сведения об авторах: фамилия, имя и отчество (полностью), ученая степень, должность, место работы, контактные телефоны, адрес для переписки (e-mail).

Решение о публикации принимается редакционной коллегией журнала после рецензирования, учитывая научную значимость и актуальность представленных материалов.

Вид рецензирования – двойное «слепое» рецензирование, то есть и автор, и рецензент остаются анонимными. Рукопись направляется на отзыв члену редколлегии и рецензенту; в спорных случаях по усмотрению редколлегии привлекаются дополнительные рецензенты; на основании экспертных заключений редколлегия определяет дальнейшую судьбу рукописи: принятие к публикации в представленном виде, необходимость доработки или отклонение. В случае необходимости рукопись направляется авторам на доработку по замечаниям рецензентов и редакторов, после чего она повторно рецензируется, и редколлегия вновь

решает вопрос о приемлемости рукописи для публикации. Переработанная рукопись должна быть возвращена в редакцию в течение месяца после получения авторами отзывов; в противном случае рукопись рассматривается как вновь поступившая. Рукопись, получившая недостаточно высокие оценки при рецензировании, отклоняется как не соответствующая уровню или профилю публикаций журнала.

Авторы несут ответственность за достоверность и значимость научных результатов, а также актуальность научного содержания работ.

Направление статьи в редакцию означает, что авторы не передали аналогичный материал (в оригинале или в переводе на другие языки или с других языков) в другой журнал (ы), что этот материал не был ранее опубликован и не будет направлен в печать в другое издание или не принят в печать в другом журнале. Если в ходе работы над рукописью выяснится, что аналогичный материал (возможно, под другим названием и с другим порядком авторов) направлен в другой журнал, статья немедленно возвращается авторам, о происшедшем сообщается в журнал, принявший к рассмотрению этот материал, с рекомендацией отклонить статью за нарушение авторских прав редакции и издательства.

Наш адрес:

080409, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский, ул. Момышулы 15  
РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ

РК

Учебный научно-образовательный центр (УНОЦ), тел. (726-36) 7-22-28.

E-mail: unots@biosafety.kz

Публикация в журнале для авторов **бесплатна**.

## НАЗВАНИЕ

Имя Фамилия<sup>1</sup>, Имя Фамилия<sup>2</sup>, Имя Фамилия<sup>2</sup>,\*

1 Место работы

2 Место работы

\*e-mail (если авторов-корреспондентов несколько, добавьте инициалы авторов)

**Аннотация.** Один абзац не более 300 слов, при этом не менее 150 слов. В аннотации должны быть кратко изложены цель исследования, основные результаты и основные выводы. Аннотация часто представляется отдельно от статьи. В связи с этим следует избегать ссылок, нестандартных или необычных сокращений, но, если они необходимы, они должны быть определены при их первом упоминании в самом реферате. Аннотация должна быть объективным изложением статьи, не должна содержать результатов, не представленных и не обоснованных в основном тексте, и не должна преувеличивать основные выводы.

**Ключевые слова:** ключевое слово 1; ключевое слово 2; ключевое слово 3 (5-10 слов или словосочетаний, должны отражать основное содержание статьи; определить предметную область исследования. Каждое ключевое слово отделяется точкой с запятой)

**Как использовать данный шаблон**

В шаблоне подробно описаны разделы, которые должны быть использованы рукописи. Обратите внимание, что у каждого раздела есть соответствующий стиль, который можно найти в меню «Стили» Word. Разделы, которые не являются обязательными, перечислены как таковые. Названия разделов даны для оригинальных статей. Обзорные статьи и другие типы статей имеют более гибкую структуру.

Удалите этот абзац и начните с раздела «Введение». По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала по адресу [unots@biosafety.kz](mailto:unots@biosafety.kz).

**Введение**

Во введении следует изложить текущее состояние области исследований и процитировать основные публикации, обосновать актуальность и значимость проводимых исследований. Необходимо кратко указать цель работы. Насколько это возможно, сделайте введение понятным для ученых, не занимающихся вашей конкретной областью исследований. Ссылки должны быть пронумерованы в порядке их появления и обозначены цифрой или цифрами в квадратных скобках, например, [1] или [2,3], или [4–6].

**Материалы и методы**

Данный раздел должен быть описан достаточно подробно, чтобы другие могли воспроизвести и использовать опубликованные результаты. Новые методы и протоколы должны быть описаны подробно, в то время как хорошо зарекомендовавшие себя методы могут быть кратко описаны и надлежащим образом процитированы, например, [1] или [2,3], или [4–6].

Исследования с участием животных или людей, а также другие исследования, требующие этического одобрения, должны указывать орган, предоставивший одобрение, и соответствующий кодекс этического одобрения.

При необходимости этот раздел может быть разделен на подразделы.

*Подраздел*

## Результаты

Данный раздел должен содержать краткое и точное описание экспериментальных результатов, их интерпретацию, а также экспериментальные выводы, которые можно сделать. При необходимости этот раздел может быть разделен на подразделы.

### Подраздел

#### Таблицы и рисунки

Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы и в тексте на них должны быть ссылки. Например, Таблица 1, Рисунок 1 и т.п.

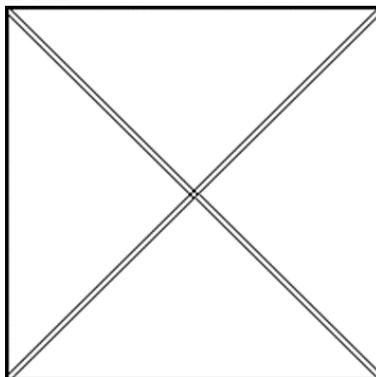


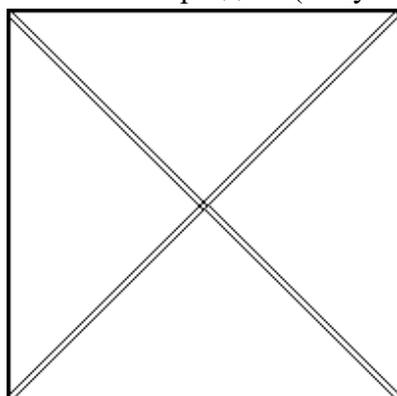
Рисунок 1 – Это рисунок. Схемы имеют такое же форматирование

Таблица 1 – Это таблица. Таблицы следует размещать в основном тексте рядом с местом первого упоминания

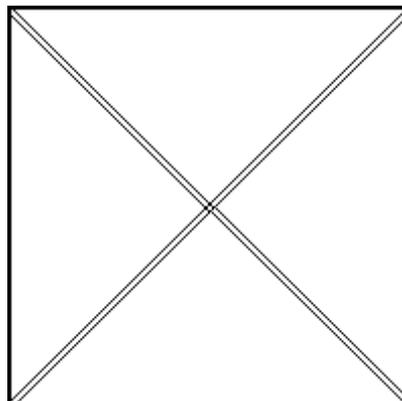
| Заголовок 1 | Заголовок 2 | Заголовок 3         |
|-------------|-------------|---------------------|
| вводные 1   | данные      | данные              |
| вводные 2   | данные      | данные <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> *Примечания к данным таблицы разместить под таблицей.*

Продолжить текст раздела (Рисунок 2).



(а)



(б)

Если имеется несколько панелей, они должны быть перечислены следующим образом: (а) описание того, что содержится в первой панели; (б) Описание того, что содержится во второй панели

Рисунок 2 – Это рисунок. Рисунки следует размещать в основном тексте рядом с местом первого упоминания

## Обсуждение

Авторы должны обсудить полученные результаты и то, как их можно интерпретировать с точки зрения предыдущих исследований и рабочих гипотез. В обсуждении можно привести возможные объяснения сходства и противоречий с другими аналогичными исследованиями. В максимально широком контексте следует обсудить выводы и их значение. Также в данном разделе могут быть выделены будущие направления исследований.

## Заключение

Данный раздел включает обобщение и подведение итогов работы на текущем этапе. Выводы должны быть точными и использоваться для обобщения результатов исследований в конкретных научных областях с описанием предложений или возможностей дальнейшей работы.

**Финансирование:** Укажите источник финансирования исследований (название финансирующей организации, номер гранта). Внимательно проверьте правильность приведенных данных и используйте стандартное написание названий финансирующих организаций.

**Благодарности:** В этом разделе вы можете отметить любую оказанную поддержку. Это может включать административную и техническую поддержку или предоставление материалов для экспериментов.

**Конфликт интересов:** Все авторы должны раскрывать информацию о любых финансовых и личных отношениях с другими людьми или организациями, которые могут ненадлежащим образом повлиять (предвзято) на их работу. Примеры потенциальных конфликтов интересов включают занятость, консультации, владение акциями, гонорары, платные экспертные заключения, патентные заявки/регистрации, а также гранты или другое финансирование. Если нет никаких конфликтов к опубликованию материалов в статье, указать, что авторы не имеют конфликта интересов.

## Литература

В данном разделе следует привести список цитированной литературы оформленный согласно ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» (требование к изданиям, входящих в перечень КОКСОН). Список литературы должен быть пронумерован в порядке упоминания в тексте (включая цитаты в таблицах и легендах). Включите цифровой идентификатор объекта (DOI) для всех ссылок, где они доступны. В тексте ссылки должны быть заключены в квадратные скобки [...] и поставлены перед знаками препинания; например [1], [1–3] или [1,3].

1 Aspden K., Passmore J.A., Tiedt F., Williamson A.L. Evaluation of lumpy skin disease virus, a capripoxvirus, as a replication-deficient vaccine vector // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84 (Pt 8). – P. 1985-1996. doi: ... (при наличии)

2 Гуненко В.В., Черняк В.П., Кузнецов Г.Д. Сухая живая вакцина против оспы овец из штамма С113/86 // Ветеринария. – 1993. – № 11/12. – С. 23-24.

3 Зайцев В.Л. Морфогенез вируса оспы овец в культуре клеток /В.Л.Зайцев, Н.Т.Сандыбаев, К.Т.Султанкулова, В.Ю.Белоусов, О.В.Червякова, В.М.Строчков // Вирус оспы овец: молекулярно-биологические свойства и структура генома. – Алматы, 2011. – С.73-84. ISBN 978-601-278-599-9

4 Султанкулова К.Т. Токсико-биологическая оценка гриба *Histoplasma farciminosum* – возбудителя эпизоотического лимфангоита лошадей // Ветеринарные и зоотехнические вопросы коневодства: первая науч.-практ. конф. - Алматы, 2003. – С. 26-29

5 Сансызбай А.Р. Эпизоотическая ситуация лимфангита лошадей, вызванного *Histoplasma farciminosum*, в коневодческих хозяйствах Республики Казахстан //Современное

состояние и актуальные проблемы развития ветеринарной науки и практики: науч.-практ. конф. – Алматы, 2005. – С. 234-237.

6 Вспышка оспы овец на территории Российской Федерации в Ярославской области [Электрон.ресурс]. - URL: <http://www.fsvps.ru/fsvps/news/18142.html> (дата обращения 3 сентября 2016 г).

## References

Далее приводится транслитерированный список использованных источников в разделе REFERENCES. При этом англоязычные источники дублируются из раздела ЛИТЕРАТУРА, казахскоязычные и русскоязычные ссылки должны быть приведены к латинскому алфавиту (латинице) и английскому переводу. Ссылка должна дополнительно содержать DOI (идентификатор цифрового объекта), если таковой имеется. Транслитерация осуществляется с использованием онлайн-платформы <http://translit-online.ru/>. Эта онлайн-платформа не транслитерирует отдельные буквы казахского алфавита. Авторы должны самостоятельно вносить исправления после транслитерации казахского текста.

Транслитерированный список литературы должен выглядеть в следующем виде для источников на кириллице: автор(-ы) (транслитерация) → (год в круглых скобках) → название статьи в транслитерированном варианте [перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках], название русскоязычного источника (транслитерация, либо английское название – если есть), выходные данные с обозначениями на английском языке.

Например:

1 Gokhberg L., Kuznetsova T. (2011) Strategiya-2020: novye kontury rossiiskoi innovatsionnoi politiki [Strategy 2020: New Outlines of Innovation Policy]. Foresight-Russia, vol. 5, no 4, pp. 8–30.

## МАҚАЛА ТАҚЫРЫБЫ

Аты Тегі<sup>1</sup> , Аты Тегі<sup>2</sup> , Аты Тегі<sup>2</sup> .\*

<sup>1</sup> Жұмыс орны

<sup>2</sup> Жұмыс орны

\*e-mail (егер бірнеше автор-корреспондент болса, авторлардың инициалдарын қосыңыз)

**Аннотация.** Бір абзац 300 сөзден аспайды, 150 сөзден кем емес. Аннотацияда зерттеу мақсаты, негізгі нәтижелер мен негізгі қорытындылар қысқаша көрсетілуі керек. Аннотация көбінесе мақаладан бөлек беріледі. Осыған байланысты сілтемелерден, стандартты емес немесе әдеттен тыс аббревиатуралардан аулақ болу керек, бірақ қажет болған жағдайда олар рефераттың өзінде бірінші рет айтылған кезде анықталуы керек. Аннотация мақаланың объективті баяндалуы болуы керек, негізгі мәтінде көрсетілмеген немесе дәлелденбеген нәтижелерді қамтымауы керек және негізгі қорытындыларды асыра көрсетпеуі керек.

**Түйін сөздер:** түйінсөз 1; түйінсөз 2; түйінсөз 3 (5-10 сөз немесе сөз тіркестері мақаланың негізгі мазмұнын көрсетуі керек; зерттеудің пәндік саласын анықтау. Әрбір түйінді сөз нүктелі үтірмен бөлінеді)

## TITLE

Firstname Lastname<sup>1</sup> , Firstname Lastname<sup>2</sup> , Firstname Lastname<sup>2</sup> ,\*

1 Affiliation

2 Affiliation

\* e-mail (if there are more than one correspondent authors, add the initials of the authors)

**Abstract.** One paragraph no more than 300 words, with no less than 150 words. The abstract should briefly describe the purpose of the study, the main results and main conclusions. The abstract is often presented separately from the article. In this regard, references, non-standard or unusual abbreviations should be avoided, but, if necessary, they should be identified at their first mention in the abstract itself. The abstract should be an objective presentation of the article, should not contain results that are not presented or substantiated in the main text, and should not exaggerate the main conclusions.

**Keywords:** keyword 1; keyword 2; keyword 3 (5-10 words or phrases should reflect the main content of the article; define the subject area of the study. Each keyword is separated by a semicolon)