



# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-222>

© МЫРЗАХМЕТОВА Б.Ш., ЖАППАРОВА Г.А., БИСЕНБАЕВА К.Б., ТОЙТАНОВА С.А., ТУЫСКАНОВА М.С., ЖУГУНИСОВ К.Д., КУТУМБЕТОВ Л.Б., 2024

## Иммунная реактивность двух биологических моделей на прививку инактивированной вакциной QazVac против коронавирусной инфекции COVID-19

Мырзахметова Б.Ш.✉, Жаппарова Г.А., Бисенбаева К.Б., Тойтанова С.А., Туысканова М.С., Жугунисов К.Д., Кутумбетов Л.Б.

РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, 080409, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан

### Резюме

**Введение.** Специфическая профилактика ряда инфекционных болезней введена в календарь медицинских прививок. Производство иммунопрофилактических препаратов в целях установления стандартных свойств, в том числе по безопасности и специфической эффективности, требует строгого соблюдения регламента изготовления, а достоверность полученных результатов – проведения контроля указанных параметров. Специфическую эффективность вакцинных препаратов стандартизируют по показателям стимуляции гуморальных факторов иммунитета, формируемых в организме привитых модельных биологических объектов.

**Цель работы.** Определение иммунной реактивности белых мышей на прививку вакциной QazVac для установления возможности их использования в качестве биологической модели в оценке иммуногенности вакцины вместо сирийских хомяков.

**Материалы и методы.** Оценку иммунной реактивности модельных животных проводили по количеству сероконверсивности, скорости и динамике титров антител на вирус SARS-CoV-2, формируемых в организме после прививки испытуемой вакциной.

**Результаты.** Результаты исследований показали, что испытуемые биологические модели обладают примерно одинаковой иммунной реактивностью на введение вакцины QazVac, подтверждающим свидетельством которой являлись уровень и динамика титров антител. При анализе кратности увеличения титров антител в сравнении с таковыми контрольных животных, сирийские хомяки обладают сравнительно большей реактивностью. Но белые мыши, свободные от патогенной микрофлоры (СПФ), стандартны по интактности от антител на вирус SARS-CoV-2.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунная реактивность белых мышей на введение вакцины QazVac по скорости и динамике формирования вируснейтрализующих антител является практически равнозначной иммунной реактивности сирийских хомяков. В организме белых мышей категории СПФ до прививки вакциной, в отличие от сирийских хомяков, не содержатся факторы гуморального иммунитета, специфичные к вирусу SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** *иммунная реактивность; вирус SARS-CoV-2; реакция нейтрализации; вакцина*

**Для цитирования:** Мырзахметова Б.Ш., Жаппарова Г.А., Бисенбаева К.Б., Тойтанова С.А., Туысканова М.С., Жугунисов К.Д., Кутумбетов Л.Б. Иммунная реактивность двух биологических моделей на прививку инактивированной вакциной QazVac против коронавирусной инфекции COVID-19. *Вопросы вирусологии.* 2024; 69(3): 219–230. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-222> EDN: <https://elibrary.ru/mcackf>

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность руководству и сотрудникам института за оказанную помощь в проведении данных исследований.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках Государственного задания «Услуги по обеспечению биологической безопасности в сфере науки» на 2023 год, при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическое утверждение.** Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus author guidelines for animal use (IAVES 23 July 2010). Протокол исследования одобрен Комитетом по биоэтике Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Протокол № 2 от 14.08.2023).

## ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-222>

# Immune reactivity of two biological models to vaccination with inactivated vaccine QazVac against coronavirus infection COVID-19

Balzhan Sh. Myrzakhmetova<sup>✉</sup>, Gulzhan A. Zhapparova, Karina B. Bissenbayeva, Aizhan S. Toytanova, Moldir S. Tuyskanova, Kuandyk D. Zhugunissov, Lespek B. Kutumbetov

Research Institute for Biological Safety Problems, 080409, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan

## Abstract

**Introduction.** Specific prevention of a number of infectious diseases has been introduced into the vaccination schedule. The production of immunoprophylactic drugs, in order to establish standard properties, including safety and specific effectiveness, requires strict adherence to manufacturing regulations, and the reliability of the results obtained requires monitoring of these parameters. The specific effectiveness of vaccine preparations is standardized according to the indicators of stimulation of specific antibody response formed in the body of vaccinated model biological objects.

**Objective.** Determination of the immune reactivity of white mice to vaccination with the QazVac vaccine to establish the possibility of using them as a biological model in assessing the immunogenicity of the vaccine instead of Syrian hamsters.

**Materials and methods.** The immune reactivity of model animals was assessed by the seroconversion rate, dynamics of antibody titers to the SARS-CoV-2 virus formed in the body after vaccination with the test vaccine. In the case of seropositivity of animals before administration of vaccine or placebo, the level of immune reactivity was calculated by the difference in antibody titers between control and vaccinated animals or by the difference in antibody titers before and after immunization. Specific antibodies were detected and their titer was determined using a neutralization reaction.

**Results.** The research results showed that the tested biological models had approximately the same immune reactivity to the administration of the QazVac vaccine, confirmed by the level and dynamics of antibody titers. When analyzing the fold increase in antibody titers in comparison to those of control animals, Syrian hamsters were more reactive compared to mice. But SPF white mice were standardized in their lack of the immune reactivity to SARS-CoV-2 virus before the immunization.

**Conclusion.** The data obtained indicate that the immune reactivity of white mice to the administration of the QazVac vaccine in terms of the rate and dynamics of the formation of virus-neutralizing antibodies is approximately equivalent to the immune reactivity of Syrian hamsters. Before immunization with the vaccine, SPF white mice, in contrast to Syrian hamsters, do not have humoral immunity specific to the SARS-CoV-2 virus. The immune reactivity equivalent to that observed of Syrian hamsters and the absence of antibodies to the SARS-CoV-2 virus at a baseline indicate the superiority of the use of white mice in assessing the immunogenicity of vaccines against COVID-19 and/or obtaining specific factors of humoral immunity.

**Keywords:** *immune reactivity; SARS-CoV-2 virus; neutralization reaction; vaccine*

**For citation:** Myrzakhmetova B.Sh., Zhapparova G.A., Bissenbayeva K.B., Toytanova A.S., Tuyskanova M.S., Zhugunissov K.D., Kutumbetov L.B. Immune reactivity of two biological models to vaccination with inactivated vaccine QazVac against coronavirus infection COVID-19. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(3): 219–230. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-222> EDN: <https://elibrary.ru/mcackf>

**Acknowledgment.** The authors express their gratitude to the management and staff of the institute for their assistance in conducting these studies.

**Funding.** The work was carried out within the framework of the State assignment «Services for ensuring biological safety in the field of science» for 2023, with financial support from the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Ethics approval.** The authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with Consensus author guidelines for animal use (IAVES 23 July 2010). The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the Research Institute for Biological Safety Problems of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Protocol No 2 dated August 14, 2023).

## Введение

Эффективным способом профилактики инфекционных заболеваний и ликвидации их эпидемического распространения является повышение иммунной защиты организма с помощью вакцинных препаратов [1–10]. Так, для предупреждения случаев заболевания и предотвращения эпидемий кори, полиомиелита, гриппа и др. социально опасных болезней в медицинской практике проводят соответствующую иммунную профилактику людей с раннего возраста и/или в процессе их жизни [11–14]. Специфическая профилактика ряда инфекционных болезней введена в календарь медицинских прививок. Производство иммунопрофилактических препаратов подразумевает строгое соблюдение регламента изготовления в целях их соответствия заданным стандартным требованиям<sup>1</sup>, в том числе по безопасности и специфической эффективности, а также проведение контроля указанных параметров [15, 16]. Специфическую эффективность вакцинных препаратов стандартизируют по показателям стимуляции гуморальных факторов иммунитета, формируемых в организме привитых модельных биологических объектов.

В связи с возникновением пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в разных странах были разработаны различные вакцины против этой болезни, из которых одни получили международное признание, другие используются в национальных масштабах [17–19]. В Республике Казахстан в период пандемии COVID-19 применяли импортные вакцины («Спутник V», Россия; SinoVac, Китай; Pfizer, США) и отечественную вакцину (QazVac, Казахстан) против этой патологии, высокая безопасность и удовлетворительная эффективность которых была продемонстрирована в клинических исследованиях [20–22]. При оценке иммунизирующей эффективности отечественной вакцины QazVac в качестве биологической модели используются сирийские хомяки, которых прививают испытываемой серией вакцины, а через 7 сут после введения второй дозы препарата подвергают исследованию на содержание специфических вируснейтрализующих антител [23]. Согласно требованиям Аналитического нормативного документа (АНД) контроля качества<sup>2</sup> на препарат, в образцах сыворотки крови модельных животных в эти сроки должны в ходе реакции нейтрализации (РН) определяться специфические антитела в титре не ниже 32. Использование сирийских хомяков в качестве лабораторной модели для оценки иммуногенной активности вакцины было связано с тем, что эти животные восприимчивы к заболеванию COVID-19 [24, 25] и в их организме в постинфекционный период формируются специфические антитела к S-белку вируса SARS-

CoV-2. От начала пандемии новой коронавирусной инфекции до настоящего времени было опубликовано большое количество исследовательских работ, в которых авторами были использованы разные виды животных в качестве биологической модели при производстве и контроле иммунобиологических препаратов против COVID-19 [25–35]. О восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2 мелких грызунов Rodentia (мыши, сирийские хомяки) [36–39], хищных животных Carnivora (хорьки, кошки, собаки) [40–42] и нечеловекообразных обезьян Primates (зеленая мартышка, обыкновенная игрунка, африканский бабуин, макак-резус) сообщили ряд ученых, с работами которых можно ознакомиться в базах данных bioRxiv, Medline и PubMed [43–48]. Однако опыт использования сирийских хомяков показал, что часто в их организме содержатся специфические антитела к вирусу SARS-CoV-2 [49] до начала исследования и, соответственно, их наличие не позволяет получать достоверные сведения о стандартности испытываемой вакцины.

**Цель исследования** – определение иммунной реактивности белых мышей на прививку вакциной QazVac для установления возможности их использования в качестве биологической модели в оценке иммуногенности вакцины вместо сирийских хомяков.

## Материалы и методы

**Вакцина.** В качестве иммунизирующего инструмента была использована вакцина QazVac, изготовленная из варианта «Омикрон-Южная Африка» вируса SARS-CoV-2 в трех сериях (серии № 1, № 2, № 3) по действующей стандартной технологии.

**Вирус.** Для производства испытываемой вакцины и постановки РН был использован штамм генетического варианта «Омикрон-Южная Африка» вируса SARS-CoV-2, адаптированный в культуре клеток Vero с биологической активностью  $6,67 \pm 0,22 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$ .

**Культура клеток.** Для получения биомассы вируса SARS-CoV-2 и постановки РН использовали линию культуры клеток Vero (WHO), сертифицированную Всемирной организацией здравоохранения, выращенную монослоем в пластиковых клеточных фабриках Cell Factory, матрасах и планшетах. Клетки выращивали в питательной среде DMEM с содержанием 5–10% фетальной сыворотки крови крупного рогатого скота (FBS). Для поддержания жизнеспособности клеток использовали ту же питательную среду, но с содержанием 1–2% FBS.

**Животные.** В качестве лабораторных животных были использованы клинически здоровые золотистые сирийские хомяки живой массой 70–80 г и беспородные белые мыши, свободные от патогенной микрофлоры (СПФ), живой массой 18–22 г. Животных содержали в условиях научно-экспериментальной биологической клиники (ABSL-2) с уровнем биологической безопасности II, где предусмотрены санитарный пропускник, приточно-вытяжная вентиляция, оснащенная фильтрами тонкой очистки HEPA, специальные клетки для содержания животных с автономной подачей воздуха, корма и воды.

<sup>1</sup>WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>

<sup>2</sup>Аналитический нормативный документ (АНД) контроля качества инактивированной вакцины QazCOVID-in (QazVac). Гвардейский; 2021.

*Оценка иммунной реактивности животных.* Оценку иммунной реактивности модельных животных проводили по количеству сероконверсивности, скорости и динамике титров антител на вирус SARS-CoV-2, формируемых в организме после прививки испытуемой вакциной. В случае серопозитивности животных до прививки вакциной или плацебо уровень иммунной реактивности рассчитывали по разнице титров антител между контрольными и привитыми вакцинами моделями или по разнице титров антител до и после вакцинации. Специфические антитела выявляли и устанавливали их титр с помощью РН.

*Постановка реакции нейтрализации.* РН проводили на монослойной культуре клеток Vero, приготовленной в 96-луночных пластиковых планшетах. В качестве реакционной смеси использовали двукратные разведения (1 : 2, 1 : 4 и т.д.) исследуемой сыворотки крови сирийских хомяков и белых мышей на поддерживающей среде и культуральную суспензию вируса SARS-CoV-2 варианта «Омикрон» с титром 100 ТЦД<sub>50</sub>, взятых в равных объемных соотношениях. Полученную смесь выдерживали при температуре 37 °С в течение 60 мин и вносили в равных дозах в не менее чем 4 лунки 96-луночного планшета с тестовой культурой клеток. В качестве контроля дозы суспензию вируса титровали на той же культуре клеток используя ее десятикратные (10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>) разведения на поддерживающей среде. Для контроля качества культуры клеток оставляли не менее 4 лунок без внесения реакционной смеси и вируса, но с заменой на поддерживающую среду. Культуру клеток в планшетах с РН выдерживали при температуре 37 °С в течение 5 сут, после чего проводили учет результатов по цитопатическому действию (ЦПД) вируса. Отсутствие ЦПД в культуре клеток, при наличии его в контрольных лунках с дозой вируса и отсутствии в лунках с контролем качества культуры клеток, определяли как нейтрализацию вируса или наличие антител, а наличие ЦПД, при указанных состояниях в перечисленных контролях, – как отсутствие нейтрализации и специфических антител. За титр антител принимали то наивысшее разведение сыворотки крови, которое в не менее 50% случаев нейтрализовало репродукцию вируса. Титр антител описывали в обратных цифровых величинах двукратных разведений сыворотки крови. Титр вируса и сыворотки крови рассчитывали по L. Reed и H. Muench [50]. Достоверность разности титров антител, формируемых у модельных животных, устанавливали по Стьюденту [51–53].

*Иммунизация животных.* Иммунизацию модельных животных проводили путем внутримышечного введения испытуемой вакцины в дозе 0,5 мл в четырехглавую мышцу левой задней конечности. Перед инъекцией место укола обрабатывали 70° этиловым спиртом и высушивали. Контрольным животным вместо вакцины вводили коммерческий физиологический раствор хлорида натрия (АО «ХимФарм», Шымкент).

*Определение безопасности.* Безопасность вакцины оценивали путем проведения процедур контро-

ля качества согласно требованиям АНД на препарат и по результатам инъекций двух его иммунизирующих человеческих доз 10 сирийским хомякам и 10 беспородным белым мышам категории СПФ внутримышечно в мышцы задних конечностей. Вакцину считали безопасной в случае соответствия стерильности, содержания эндотоксина, общего белка, клеточной ДНК и пирогенности нормативным значениям, установленным в АНД, а также при выживании всех привитых двойной дозой препарата сирийских хомяков и белых мышей без развития местной и общей патологии в течение 14 сут.

*Схема исследования иммуногенности.* Сирийских хомяков и белых мышей разделили на 5 групп по 20 голов каждого вида: 1-ю группу животных прививали вакциной серии № 1, 2-ю – вакциной серии № 2, 3-ю – вакциной серии № 3, 4-ю – плацебо, а 5-ю группу оставляли без экспериментального вмешательства. За привитыми и контрольными животными вели ежедневное клиническое наблюдение с регистрацией температуры тела, живой массы. Перед постановкой эксперимента от всех сирийских хомяков и белых мышей собирали образцы сыворотки крови. При этом образцы крови от сирийских хомяков собирали из межрезцовой вены, а у мышей – из подхвостовой вены. На 14, 21, 28, 35-е сутки после инъекции вакцины и плацебо сыворотку крови собирали от 5 голов животных каждого вида, у сирийских хомяков из межрезцовой вены, а у мышей – из шейных сосудов тотально путем декапитации. Образцы сыворотки крови перед исследованием в РН подвергали термической обработке при температуре 56 °С в течение 30 мин.

*Статистическая обработка.* Статистический анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism8. Достоверность различий между показателями ( $p \leq 0,05$ ) определяли с применением критерия Стьюдента.

Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus author guidelines for animal use (IAVES 23 July 2010). Протокол исследования одобрен Комитетом по биоэтике Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Протокол № 2 от 14.08.2023).

## Результаты

Контроль используемых серий вакцины показал, что они содержат количество водородных ионов в пределах 7,24–7,31, общего белка – 92,765–99,343 мкг/0,5, клеточной ДНК – 37,32–38,94 нг/0,5, эндотоксинов не более 0,15 МЕ/мл и формальдегида не более 20 мг/л. Результаты испытания на стерильность с помощью высева на питательные среды (мясопептонный бульон, мясопептонный агар, Сабуро и тиогликолевую) были отрицательными, что указывало на чистоту от посторонних микроорганизмов.

Сирийские хомяки и белые мыши, получившие 2 дозы вакцины внутримышечно, остались жи-

выми и здоровыми в течение 14 сут наблюдения, кроме первого дня после инъекции препаратом, когда отмечали пониженную подвижность животных в течение 2–4 ч. В остальное время животные обоих видов, привитые двумя дозами вакцины, были активными и здоровыми. В месте введения вакцины в течение наблюдаемого периода какие-либо патологии не развивались.

Исходя из полученных результатов исследований было сделано заключение о том, что три серии вакцины, подвергшиеся исследованию, являются безопасными и пригодными для оценки иммуногенности на модельных животных, а при необходимости и на людях-добровольцах.

Все животные, привитые вакциной и плацебо, а также содержащиеся в чистом контроле в течение всего периода наблюдения, который длился 35 сут, оставались живыми и здоровыми. Результаты исследований образцов сыворотки крови, собранных до постановки опыта и в последующие сроки после введения вакцины и плацебо, в РН показаны в **табл. 1**.

Как видно из данных табл. 1, в образцах сыворотки крови большинства сирийских хомяков до начала исследования присутствовали факторы, нейтрализующие вирус SARS-CoV-2. Серопозитивные животные были выявлены в двух группах, использованных для прививки вакциной, и группе плацебо. Средние титры таких факторов составляли  $3,06 \pm 1,7$  в группе плацебо и  $3,6 \pm 1,4$  и  $8,8 \pm 2,8$  в 1-й и 3-й группе соответственно. Животные 2-й группы были полно-

стью интактны от антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2.

В образцах сыворотки крови всех животных, привитых вакциной, не зависимо от серии препарата, к 14-м суткам в группах отмечался рост титров антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2, от  $10,0 \pm 3,2$  до  $26,8 \pm 7,84$ , которые превышали исходные титры в 5,3 раза в 1-й группе, 10-кратно во 2-й группе и 3-кратно в 3-й группе. Среднее значение титров антител по трем группам составило  $18,7 \pm 6,12$ , что означает прирост в 4,8 раза от исходного среднего титра 3,9. В группе плацебо кратность прироста антител в этот срок была незначительной и составила 1,7.

В последующие сроки в сыворотке крови животных, привитых вакциной, был зарегистрирован дальнейший рост титров антител. К 21-м суткам в группах было зафиксировано нарастание титра от  $78,2 \pm 25,60$  до  $96,4 \pm 31,35$  со средним значением для всех трех групп  $86,2 \pm 28,89$ . К 28-м суткам титры антител в группах животных с вакцинацией достигли максимальных значений, колебавшихся от  $102,6 \pm 31,35$  до  $132,5 \pm 62,71$ , со средним показателем  $115,2 \pm 39,87$ . Средние значения кратности прироста титров антител по сравнению с исходными составили к 21-м суткам 22,1 и к 28-м суткам 29,5, а по отношению к титрам контрольной группы – 22,6 и 41,1 соответственно. На 35-е сутки этот показатель оставался высоким и составил 39,84. В то время как у контрольных животных за весь период наблюдения прирост антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2, не отмечался.

**Таблица 1.** Динамика титров ВНА в сыворотке крови сирийских хомяков до и после прививки вакциной QazVac

**Table 1.** Dynamics of virus-neutralizing antibody titers in blood serum of Syrian hamsters before and after vaccination with QazVac vaccine

Группа Group №	Серия вакцины Vaccine series	Число животных, абс. Number of animals, abs.	Сроки исследования сыворотки крови, сут Time of serum examination, days				
			0	14	21	28	35
1	QazVac, серия 1 series 1	20	$3,6 \pm 1,4$ (10)	$19,2 \pm 6,4$ (5)	$96,4 \pm 31,35$ (5)	$132,5 \pm 62,71$ (5)	$114,0 \pm 27,3$ (5)
2	QazVac, серия 2 series 2	20	0 (10)	$10,0 \pm 3,2$ (5)	$78,2 \pm 25,60$ (5)	$102,6 \pm 31,35$ (5)	$79,6 \pm 25,97$ (5)
3	QazVac, серия 3 series 3	20	$8,8 \pm 2,8$ (10)	$26,8 \pm 7,84$ (5)	$84,2 \pm 29,73$ (5)	$110,4 \pm 25,60$ (5)	$105,2 \pm 31,4$ (5)
Средние данные по трем группам Average data for the three groups		60	$3,9 \pm 1,9$ (30)	$18,7 \pm 6,12$ (15)	$86,2 \pm 28,89$ (15)	$115,2 \pm 39,87$ (15)	$99,6 \pm 28,22$ (15)
4	Плацебо – физ. раствор Placebo – physical solution	20	$3,06 \pm 1,7$ (10)	$3,86 \pm 1,4$ (10)	$3,8 \pm 1,4$ (10)	$2,8 \pm 0,76$ (10)	$2,5 \pm 0,82$ (10)
Кратность повышения титров антител в опытных группах от уровня титров антител в контрольной группе Multiplicity of the increase in antibody titers in the experimental groups compared to the level of antibody titers in the control group			1,27	4,84	22,68	41,14	39,84

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: ВНА – вируснейтрализующие антитела; титры антител в обратных величинах кратности разведения сыворотки крови; в скобках – число животных.

*Note.* Here and in the table. 2: VNA – virus-neutralizing antibodies; antibody titers in inverse multiples of serum dilution; number of animals in parentheses.

**Таблица 2.** Динамика титров ВНА в сыворотке крови белых мышей категории СПФ после прививки вакциной QazVac**Table 2.** Dynamics of virus-neutralizing antibody titers in serum of SPF white mice after inoculation with QazVac vaccine

Группа Group №	Серия вакцины Vaccine series	Число животных, абс. Number of animals, abs.	Сроки исследования сыворотки крови, сут Time of serum examination, days				
			0	14	21	28	35
1	QazVac, серия 1 series 1	20	0 (20)	4,4 ± 0,96 (5)	89,2 ± 31,4 (5)	104,6 ± 31,4 (5)	98,4 ± 29,4 (5)
2	QazVac, серия 2 series 2	20	0 (20)	8,1 ± 1,71 (5)	112,4 ± 25,7 (5)	129,3 ± 37,11 (5)	119,4 ± 27,8 (5)
3	QazVac, серия 3 series 3	20	0 (20)	5,6 ± 1,19 (5)	97,4 ± 32,9 (5)	106,4 ± 27,6 (5)	113,6 ± 33,6 (5)
Средние данные по трем группам Average data for the three groups		60	0 (60)	6,03 ± 1,54 (15)	99,67 ± 29,6 (15)	113,43 ± 32,03 (15)	110,46 ± 38,8 (15)
4	Плацебо – физ. раствор Placebo – physical solution	20	0 (20)	1,4 ± 0,8 (5)	4,8 ± 1,6 (5)	8,8 ± 3,91 (5)	3,6 ± 0,8 (5)
Кратность повышения титров антител в опытных группах от уровня титров антител в контрольной группе Multiplicity of the increase in antibody titers in the experimental groups compared to the level of antibody titers in the control group			0	4,31	20,76	12,89	30,68

Анализ индивидуальной серопозитивности по антителам на вирус SARS-CoV-2 показал, что у сирийских хомяков, привитых вакциной, уровень сероконверсии составил 100%, т.е. у всех привитых животных формировались вируснейтрализующие антитела, титры которых возрастали с течением времени.

В исследованиях, проведенных аналогичным образом параллельно на белых мышях, были получены также положительные результаты, которые приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в образцах сыворотки крови белых мышей, в отличие от сирийских хомяков, до вакцинации не выявлялись факторы, нейтрализующие вирус SARS-CoV-2. Одно у интактных животных контрольной группы такие факторы были обнаружены в низких титрах после введения плацебо. В группах белых мышей опытных групп, подвергнутых вакцинации, с 14-х суток определялись антитела в невысоких титрах, которые уже в этот срок более чем 4-кратно превышали вируснейтрализующий уровень факторов контрольной группы. В последующие сутки титры антител у привитых вакциной белых мышей увеличились значительно и достигли максимальных значений на 21, 28, 35-е сутки, средние значения титров составляли 99,67 ± 29,61, 113,43 ± 32,03 и 110,46 ± 38,85 соответственно. Серопозитивность среди привитых белых мышей во всех группах составила, как и у сирийских хомяков, 100%. Максимальные титры антител были зарегистрированы на 28-е сутки, их среднее значение составило 113,43 ± 32,03. На 21-е сутки после первой вакцинации титры антител у вакцинированных животных более чем 20-кратно превышали неспецифический фон задержки репродукции вируса, отмечаемый

в контрольной группе, а на 28-е сутки этот показатель был равен 12,9. При этом уровень кратности превышения титров антител в опытной группе по сравнению с контрольной к 35-м суткам был предельно высоким и составил 30,7.

Результаты исследований, полученные при проведении РН, показали, что как у сирийских хомяков, так и белых мышей после иммунизации вакциной QazVac выявляется поствакцинальная серопозитивность в 100% случаев. Вируснейтрализующие антитела в сыворотке крови сирийских хомяков и белых мышей определялись с 14-х суток после вакцинации в титрах 18,7 ± 6,12 у сирийских хомяков и 6,03 ± 1,54 у белых мышей, которые достигали максимальных значений в течение последующих 7–21 сут. У сирийских хомяков максимальные титры антител в этот период колебались в пределах от 86,2 ± 28,89 до 115,2 ± 39,87, а у белых мышей – от 99,67 ± 29,6 до 113,43 ± 32,03. Приведенные данные указывают на то, что беспородные белые мыши обладают достаточной иммунной реактивностью в отношении цельновирионного антигена вируса SARS-CoV-2, находящегося в составе инактивированной вакцины [57, 58]. Однако необходимо подчеркнуть, что иммунная реактивность сирийских хомяков несколько превышала показатели белых мышей, т.к. у первых кратность увеличения титра антител на всех сроках исследования имела большее числовое значение. Однако эта разница до 21-х суток не имела значимого различия. Различие в кратности прироста титра антител отмечалось, начиная с 28-х по 35-е сутки после иммунизации.

Преимуществом беспородных белых мышей категории СПФ является то, что они до использования

в исследованиях гарантированно свободны от вируса SARS-CoV-2 и антител к этому возбудителю. Такое состояние позволяет получать стандартные результаты оценки иммуногенности испытуемого препарата<sup>3,4</sup> [59].

### Обсуждение

Оценка иммуногенной активности вакцины QazVac (QazCOVID-in) проводится по уровню антител, формируемых в организме сирийских хомяков после двукратного введения этого препарата [23]. Этот вид животных был взят в качестве лабораторной модели для стандартизации иммуногенной активности вакцины вследствие его сравнительно высокой восприимчивости к COVID-19 и достаточной иммунной реактивности на возбудитель этой болезни [24–26]. Однако в процессе использования этих животных было отмечено, что в организме ряда из них выявляются гуморальные факторы, нейтрализующие вирус SARS-CoV-2 в титрах, достигающих до 5–6 log<sub>2</sub> (неопубликованные данные). Вероятно, эти факторы являются следствием контакта животных с пандемическим вирусом через корма и/или с обслуживающим персоналом в процессе размножения и выращивания, т.к. животные поставляются частными предпринимателями, которые содержат их в условиях, не обеспечивающих биологическую безопасность от патогенных микроорганизмов, в том числе от коронавирусной инфекции COVID-19. Отсутствие интактности лабораторной модели не дает возможности утвердительно оценивать иммуногенную активность испытуемого препарата, в связи с чем приходится дополнительно подбирать животных, свободных от целевых антител. В таком случае процесс стандартизации вакцины может выйти за пределы регламентного срока. Кроме того, статистический анализ влияния нейтрализующих факторов в организме сирийских хомяков, имевшихся до вакцинации, на последующую иммунную реактивность животного или выработку антител показывает, что имеется корреляция (статистическая значимость разницы) между наличием нейтрализующего фактора SARS-CoV-2 и выработкой антител [54]. Эта статистически достоверная разница выявлялась на уровне значимости  $p = 0,05$  с доверительным интервалом 0,95 [55]. Вышеперечисленное не позволяет стандартизовать иммуногенность препарата по кратности увеличения титра антител с использованием серопозитивных животных.

В этой связи с целью замены сирийских хомяков в испытаниях были использованы беспородные белые мыши, выращенные в условиях, свободных от патогенной микрофлоры. Исследования были проведены

с использованием трех серий вакцины параллельно на указанных двух модельных видах животных.

Результаты исследований показали, что белые мыши так же, как и сирийские хомяки, оказались иммунореактивными на инактивированный антиген вируса SARS-CoV-2 при внутримышечном введении в виде вакцины QazVac, сорбированной на гидрате окиси алюминия. У животных обоих видов, привитых вакциной, с 14-х суток сформировалась серопозитивность 100%. Динамика титров антител у белых мышей близко напоминала таковую у сирийских хомяков. Средние числовые значения титров антител у сирийских хомяков на 14-е сутки в 3,1 раза превышали уровень средних титров антител, выявляемых у белых мышей. Однако кратность увеличения титров антител по сравнению с данными контрольной группы у испытуемых видов животных была одинаковой и равнялась 4,31 у белых мышей и 4,84 у сирийских хомяков. Титры антител в последующие 3 нед (21–35-е сутки) у обоих видов животных имели одинаковую динамику роста до максимальных значений к 28-м суткам и с незначительным снижением к 35-м суткам. Уровень титров антител у сирийских хомяков в эти сроки составлял от  $86,2 \pm 28,89$  до  $115,2 \pm 39,87$ , а у белых мышей – от  $99,67 \pm 29,6$  до  $113,43 \pm 32,03$  и не имел значимых различий. Кратность увеличения титров антител по сравнению с иммунным фоном контрольной группы животных была примерно одинаковой у обоих видов на 21-е сутки. В последующие сроки этот показатель у сирийских хомяков (41,14 и 39,84 на 28-е и 35-е сутки соответственно) значительно превышал таковой, установленный для белых мышей (12,89 и 30,68 на 28-е и 35-е сутки соответственно), что свидетельствовало о сравнительно большей их иммунной реактивности.

Анализ результатов сравнительных испытаний показывает, что белые мыши так же, как и сирийские хомяки, обладают достаточной иммунной реактивностью на прививку инактивированной вакциной QazCOVID-in (QazVac) и в их организме формируются специфические антитела на вирус SARS-CoV-2. Выявленная иммунная реактивность белых мышей, несмотря на сравнительно меньшую выраженность, чем у сирийских хомяков, вполне достаточна для оценки иммуногенной активности испытуемой вакцины. Белые мыши категории СПФ превосходят сирийских хомяков по интактности от антител на вирус SARS-CoV-2. Исходя из приведенных характеристик, беспородные белые мыши категории СПФ могут быть использованы при оценке иммуногенности вакцины QazVac в качестве новой биологической модели. Согласно данным динамики накопления и титров антител, контрольной точкой оценки иммуногенной эффективности вакцины можно обозначить 21-е сутки после первого введения вместо 7 сут после ревакцинации, проводимой с интервалом в 21 сут, т.е. на 35-е сутки после первого введения вакцины. В таком случае срок стандартизации иммуногенности препарата сократится на 14 сут.

<sup>3</sup>Решение Комитета по Биоэтике Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Протокол № 2; 2023.

<sup>4</sup>ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Межгосударственный стандарт; 2014.

### Заключение

1. Проведена оценка иммунной реактивности сирийских хомяков и беспородных белых мышей категории СПФ на иммунизирующий антиген инактивированного вируса SARS-CoV-2 с использованием трех серий вакцины QazVac против коронавирусной инфекции COVID-19 по динамике вируснейтрализующих антител.

2. Согласно результатам исследований, беспородные белые мыши категории СПФ обладают достаточной иммунной реактивностью на введение вакцины QazVac и в их организме формируются специфические антитела на вирус SARS-CoV-2, так же как и у сирийских хомяков, в 100% случаев с 14-х суток после иммунизации. При этом титры вируснейтрализующих антител достигают максимальных значений у обоих видов животных в период с 21-х по 35-е сутки и варьируют у сирийских хомяков в пределах от  $86,2 \pm 28,89$  до  $115,2 \pm 39,87$ , у белых мышей от  $99,67 \pm 29,60$  до  $113,43 \pm 32,03$  и между собой не имеют значимых различий.

3. Согласно результатам сравнительной оценки кратности увеличения титров специфических антител, иммунная реактивность сирийских хомяков и белых мышей в первые 21 сут представляется равнозначной, а в последующие сроки (28–35-е сутки) у сирийских хомяков она значительно превышает таковые показатели у белых мышей.

4. Согласно результатам исследований, у интактных сирийских хомяков часто выявляются факторы гуморального иммунитета, нейтрализующие вирус SARS-CoV-2, в то время как белые мыши категории СПФ являются свободными от антител на возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19. Предварительная специфическая серопозитивность у сирийских хомяков оказывает значимое влияние на уровень формирования поствакцинальных антител, вследствие чего достоверность результатов, получаемых при контроле, становится сомнительной.

5. Полученные данные свидетельствует о том, что иммунная реактивность белых мышей на введение вакцины QazVac по скорости и динамике формирования вируснейтрализующих антител является примерно равнозначной иммунной реактивности сирийских хомяков. В организме белых мышей категории СПФ до введения вакцины, в противовес сирийским хомякам, не содержится факторов гуморального иммунитета, специфичных на вирус SARS-CoV-2. Равнозначная иммунная реактивность с иммунной реактивностью сирийских хомяков и чистота от антител на вирус SARS-CoV-2 показывают превосходство использования белых мышей при оценке иммунизирующей активности вакцин против коронавирусной инфекции COVID-19. Результаты исследований позволяют проводить стандартизацию иммуногенности вакцины на 21-е сутки после первого введения вакцины вместо действующих 35 сут по АНД.

6. Имеется корреляция (статистическая значимость разницы) между наличием нейтрализующего фактора SARS-CoV-2 и выработкой антител [53, 54].

Эта статистически достоверная разница выявлялась на уровне значимости  $p = 0,05$  с доверительным интервалом 0,95 [55]. Степени свободы для t-критерия Стьюдента с двумя независимыми выборками –  $k = 8$  [56]. Применение t-критерия обусловлено малой мощностью выборок ( $n < 30$ ,  $m < 30$ ). Отличие от Z-критерия незначительное с учетом поправки выборочных средних, таких как дисперсия или среднеквадратическое отклонение. Используя распределение параметров для элементов выборки в заданных диапазонах, заключаем, что разница статистически достоверна с уровнем доверия  $1 - p = 0,95$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Young M., Crook H., Scott J., Edison P. COVID-19: Virology, variants, and vaccines. *BMJ Med.* 2022; 1(1): e000040. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000040>
2. Fu Y., Zhao J., Wei X., Han P., Yang L., Ren T., et al. Effectiveness and cost-effectiveness of inactivated vaccine to address COVID-19 pandemic in China: Evidence from randomized control trials and real-world studies. *Front. Public Health.* 2022; 10: 917732. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.917732>
3. Minor P.D. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology.* 2015; 479-480: 379–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032>
4. Subbarao K. Live attenuated cold-adapted influenza vaccines. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2021; 11(9): a038653. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038653>
5. Okamura S., Ebina H. Could live attenuated vaccines better control COVID-19. *Vaccine.* 2021; 39(39): 5719–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.018>
6. Yarosh O.K., Wandeler A.I., Graham F.L., Campbell J.B., Prevee L. Human adenovirus type 5 vectors expressing rabies glycoprotein. *Vaccine.* 1996; 14(13): 1257–64. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00012-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00012-6)
7. Пушко П., Ишмухаметов А.А., Бреденбек П.Дж., Лукашевич И.С. Экспериментальные живые аттенуированные вакцины против желтой лихорадки на основе инфекционных ДНК. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18(1): 18–25. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-18-25> EDN: <https://elibrary.ru/scwjvy>
8. Bugybayeva D., Kydyrbayev Z., Zinina N., Assanzhanova N., Yespembetov B., Kozhamkulov Y., et al. A new candidate vaccine for human brucellosis based on influenza viral vectors: a preliminary investigation for the development of an immunization schedule in a guinea pig model. *Infect. Dis. Poverty.* 2021; 10(1): 13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00801-y>
9. McMenamin M.E., Cowling B.J. CoronaVac efficacy data from Turkey. *Lancet.* 2021; 398(10314): 1873–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02288-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02288-1)
10. Heidary M., Kaviar V.H., Shirani M., Ghanavati R., Motahar M., Sholeh M., et al. A comprehensive review of the protein subunit vaccines against COVID-19. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 927306. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.927306>
11. Bennett J.V., De Castro L.J., Valdespino-Gomez J.L., Garcia-Garcia Mde L., Islas-Romero R., Echaniz-Aviles G., et al. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull. World Health Organ.* 2002; 80(10): 806–12.
12. Ecuwwe E.O. Immunization by inhalation of aerosolized measles vaccine. *Ann. Trop. Ped.* 1990; 10(2): 145–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/02724936.1990.11747422>
13. Liashenko V.A., Krasnova V.P., Youminova N.V. Measles IgA in the nasal washings of adult volunteers and children immunized intranasally with measles vaccine L-16. *Hum. Antibodies.* 1999; 9(3): 143–8.
14. Бектимиров Т.А. Успехи вакцинопрофилактики кори, краснухи и эпидемического паротита за рубежом. *Вакцинация.* 2006; (4): 4–5.
15. Юнасова Т.Н., Бинятова А.С., Федейкина О.В., Саркисян К.А., Мовсесянц А.А., Игнатъев Г.М. и др. Анализ качества отече-

- ственной вакцины для профилактики краснухи. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(2): 90–6. DOI: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-90-96> EDN: <https://elibrary.ru/yuujuh>
16. Шамсутдинова О.А. Живые аттенуированные вакцины для иммунопрофилактики. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(2): 107–16. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-107-116> EDN: <https://elibrary.ru/ysktdf>
  17. Vanaparthi R., Mohan G., Vasireddy D., Atluri P. Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants. *Infez. Med.* 2021; 29(3): 328–38. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-2903-3>
  18. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255): 887–97. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3)
  19. Khoshnood S., Arshadi M., Akrami S., Koupaei M., Ghahramanpour H., Shariati A., et al. An overview on inactivated and live-attenuated SARS-CoV-2 vaccines. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022; 36(5): e24418. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24418>
  20. Zakarya K., Kutumbetov L., Orynbayev M., Abduraimov Y., Sultankulova K., Kassenov M., et al. Safety and immunogenicity of a QazCovid-in® inactivated whole-virion vaccine against COVID-19 in healthy adults: A single-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1 and an open-label phase 2 clinical trials with a 6 months follow-up in Kazakhstan. *EClinicalMedicine*. 2021; 39: 101078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101078>
  21. Khairullin B., Zakarya K., Orynbayev M., Abduraimov Y., Kassenov M., Sarsenbayeva G., et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion vaccine against COVID-19, QazCovid-in®, in healthy adults: A multicentre, randomised, single blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial with a 6-month follow-up. *EClinicalMedicine*. 2022; 50: 101526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101526>
  22. Nabirova D., Horth R., Smagul M., Nukenova G., Yesmagambetova A., Singer D., et al. Effectiveness of four vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection in Almaty, Kazakhstan in 2021: retrospective population-based cohort study. *Front. Public Health*. 2023; 11: 1205159. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1205159>
  23. Zhgunissov K., Zakarya K., Khairullin B., Orynbayev M., Abduraimov Y., Kassenov M., et al. Development of the inactivated QazCovid-in vaccine: protective efficacy of the vaccine in Syrian hamsters. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 720437. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.720437>
  24. Nurpeisova A., Khairullin B., Abitayev R., Shorayeva K., Jekebekov K., Kalimolda E., et al. Safety and immunogenicity of the first Kazakh inactivated vaccine for COVID-19. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2022; 18(5): 2087412. DOI: <https://doi.org/10.1080.21645515.2022.2087412>
  25. Жугунисов К.Д., Керимбаев А.А., Копеев С.К., Мырзахметова Б.Ш., Туысканова М.С., Наханов А.К. и др. Вирус SARS-CoV-2: выделение, культивирование, термостабильность, инaktivация и пассирование. *Вестник КазНУ. Серия биологическая*. 2022; 90(1): 73–89. DOI: <https://doi.org/10.26577/eb.2022.v90.il.07>
  26. Imai M., Iwatsuki-Horimoto K., Hatta M., Loeher S., Halfmann P.J., Nakajima N., et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(28): 16587–95. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>
  27. Kim Y.I., Kim S.G., Kim S.M., Kim E.H., Park S.J., Yu K.M., et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(5): 704–9.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
  28. Bao L., Deng W., Huang B., Gao H., Liu J., Ren L., et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020; 583(7818): 830–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>
  29. Sun S.H., Chen O., Gu H.J., Yang G., Wang Y.X., Huang X.Y., et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(1): 124–33.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.020>
  30. Soldatov V.O., Kubekina M.V., Silaeva Y.Yu., Bruter A.V., Deykin A.V. On the way from SARS-CoV-2 sensitive mice to murine COVID-19 model. *Res. Results Pharmacol.* 2020; 6(2): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.3897/rppharmacology.6.53633>
  31. Schlottau K., Rissmann M., Graaf A., Schön J., Sehl J., Wylezich C., et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens an experimental transmission study. *Lancet Microbe*. 2020; 1(5): e218–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6)
  32. Richard M., Kok A., de Meulder D., Bestebroer T.M., Lamers M.M., Okba N.M.A., et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3496. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>
  33. Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S., Poon V.K., Chan C.C., Lee A.C., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9): 2428–46. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>
  34. Boudewijns R., Thibaut H.J., Kaptein S.J.F., Li R., Vergote V., Seldeslachts J., et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *bioRxiv*. 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>
  35. Sia S.F., Yan L.M., Chin A.W.H., Fung K., Choy K.T., Wong A.Y.L., et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020; 583(7818): 834–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>
  36. Петрова Н.В., Ганина К.К., Тарасов С.А. Изучение чувствительности лабораторных животных к вирусу SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(2): 103–11. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-47> EDN: <https://elibrary.ru/hfvjns>
  37. Takayama K. In vitro and Animal Models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41(8): 513–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.005>
  38. Sun J., Zhuang Z., Zheng J., Li K., Wong R.L., Liu D., et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination and treatment. *Cell*. 2020; 182(3): 734–43.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010>
  39. Golden J.W., Cline C.R., Zeng X., Garrison A.R., Carey B.D., Mucker E.M., et al. Human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice infected with SARS-CoV-2 develop severe and fatal respiratory disease. *JCI Insight*. 2020; 5(19): e142032. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142032>
  40. Martina B.E., Haagmans B.L., Kuiken T., Fouchier R.A.M., Rimmelzwaan G.F., van Amerongen G., et al. SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature*. 2023; 425(6961): 915. DOI: <https://doi.org/10.1038/425915a>
  41. Нагорных А.М., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Акимкин В.Г. SARS, снова SARS и MERS. Обзор животных моделей респираторных синдромов человека, вызываемых коронавирусными инфекциями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(5): 431–44. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-6> EDN: <https://elibrary.ru/zqdsu>
  42. Shi J., Wen Z., Zhong G., Yang H., Wang C., Huang B., et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus-2. *Science*. 2020; 368(6494): 1016–20. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>
  43. Woolsey C., Borisevich V., Prasad A.N., Agans K.N., Deer D.J., Dobias N.S., et al. Establishment of an African green monkey model for COVID-19. *bioRxiv*. 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.100289>
  44. Corbett K.S., Flynn B., Foulds K.E., Francica J.R., Boyoglu-Barnum S., Werner A.P., et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(16): 1544–55. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
  45. Shan C., Yao Y.F., Yang X.L., Zhou Y.W., Gao G., Peng Y., et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in the rhesus macaques. *Cell Res*. 2020; 30(8): 670–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0364-z>
  46. Singh D.K., Ganatra S.R., Singh B., Cole J., Alfson K.J., Clemmons E., et al. SARS-CoV-2 infection leads to acute infection with dynamic cellular and inflammatory flux in the lung that varies across nonhuman primate species. *bioRxiv*. 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.136481>
  47. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J., et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus

- macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>
48. Yu J., Tostanoski L.H., Peter L., Mercado N.B., McMahan K., Mahrokhian S.H., et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020; 369(6505): 806–11. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc6284>
  49. Мырзахметова Б.Ш., Жаппарова Г.А., Бисенбаева К.Б., Тойтанова А.С., Туысканова М.С., Наханова Г.Д. и др. Стандартизация иммуногенности инактивированной вакцины QazVac против коронавирусной инфекции COVID-19 из эпидемиологически актуального штамма. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. 2023; (4): 31–41. DOI: <https://doi.org/10.11134/btp.4.2023.4>
  50. Reed L.J., Muench Simple H.A. Method of estimating fifty per cent endpoints. *Am. J. Epidemiol.* 1938; 27(3): 493–7. DOI: [https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408\(1938\)](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408(1938))
  51. Мырзагалиев А.К., Щербаква И.В. Возможности использования t-критерия Стьюдента для анализа данных медицинских исследований. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014; 4(11): 1275. EDN: <https://elibrary.ru/tgglen>
  52. Guo B., Yuan Y. A comparative review of methods for comparing means using partially paired data. *Stat. Methods Med. Res.* 2017; 26(3): 1323–40. DOI: <https://doi.org/10.1177/0962280215577111>
  53. Туысканова М.С., Жугунисов К.Д., Ozaslan M., Мырзахметова Б.Ш., Кутгумбетов Л.Б. Клинические симптомы/признаки у хомяков при экспериментальном заражении вирусом SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Betacoronavirus). *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(6): 513–25. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-202> EDN: <https://elibrary.ru/kivlek>
  54. Moore D., McCabe G. *Introduction to the Practice of Statistics*. New York: Freeman W.H. and Co; 1989.
  55. Zar J.H. *Biostatistical Analysis*. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall; 1999: 43–5.
  56. Student. The probable error of a mean. *Biometrika*. 1908; 6(1): 1–25.
  57. Хайруллин Б.М., Закарья К.Д., Орынбаев М.Б., Касенов М.М., Султанкулова К.Т., Жугунисов К.Д. и др. Способ получения инактивированной вакцины для профилактики COVID-19. Патент РК № 34761; 2020.
  58. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Первое издание, выпуск 1; 2008.
  59. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.; 2021.
- investigation for the development of an immunization schedule in a guinea pig model. *Infect. Dis. Poverty*. 2021; 10(1): 13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00801-y>
9. McMenamin M.E., Cowling B.J. CoronaVac efficacy data from Turkey. *Lancet*. 2021; 398(10314): 1873–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02288-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02288-1)
  10. Heidary M., Kaviar V.H., Shirani M., Ghanavati R., Motahar M., Sholeh M., et al. A comprehensive review of the protein subunit vaccines against COVID-19. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 927306. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.927306>
  11. Bennett J.V., De Castro L.J., Valdespino-Gomez J.L., Garcia-Garcia Mde L., Islas-Romero R., Echaniz-Aviles G., et al. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull. World Health Organ.* 2002; 80(10): 806–12.
  12. Ecuwwe E.O. Immunization by inhalation of aerosolized measles vaccine. *Ann. Trop. Ped.* 1990; 10(2): 145–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/002724936.1990.11747422>
  13. Liashenko V.A., Krasnova V.P., Youminova N.V. Measles IgA in the nasal washings of adult volunteers and children immunized intranasally with measles vaccine L-16. *Hum. Antibodies*. 1999; 9(3): 143–8.
  14. Bektimirov T.A. Successes of vaccination of measles, rubella and mumps abroad. *Vaktsinatsiya*. 2006; (4): 4–5. (in Russian)
  15. Unasova T.N., Binyatova A.S., Phadeykina O.V., Sarkisyan K.A., Movsesyants A.A., Ignatyev G.M., et al. Analysis of the quality of national vaccine against Rubella. *Voprosy virusologii*. 2018; 63(2): 90–6. DOI: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-90-96> EDN: <https://elibrary.ru/yuujuh> (in Russian)
  16. Shamsutdinova O.A. Live attenuated vaccines for the immunoprophylaxis. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 7(2): 107–16. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-107-116> EDN: <https://elibrary.ru/yusktdf> (in Russian)
  17. Vanaparthy R., Mohan G., Vasireddy D., Atluri P. Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants. *Infesz. Med.* 2021; 29(3): 328–38. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-2903-3>
  18. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255): 887–97. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3)
  19. Khoshnood S., Arshadi M., Akrami S., Koupaei M., Ghahramanpour H., Shariati A., et al. An overview on inactivated and live-attenuated SARS-CoV-2 vaccines. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022; 36(5): e24418. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.24418>
  20. Zakarya K., Kutumbetov L., Orynbayev M., Abduraimov Y., Sultankulova K., Kassenov M., et al. Safety and immunogenicity of a QazCovid-in® inactivated whole-virion vaccine against COVID-19 in healthy adults: A single-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1 and an open-label phase 2 clinical trials with a 6 months follow-up in Kazakhstan. *EClinicalMedicine*. 2021; 39: 101078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101078>
  21. Khairullin B., Zakarya K., Orynbayev M., Abduraimov Y., Kassenov M., Sarsenbayeva G., et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion vaccine against COVID-19, QazCovid-in®, in healthy adults: A multicentre, randomised, single blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial with a 6-month follow-up. *EClinicalMedicine*. 2022; 50: 101526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101526>
  22. Nabirova D., Horth R., Smagul M., Nukanova G., Yesmagambetova A., Singer D., et al. Effectiveness of four vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection in Almaty, Kazakhstan in 2021: retrospective population-based cohort study. *Front. Public Health*. 2023; 11: 1205159. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1205159>
  23. Zhugunissov K., Zakarya K., Khairullin B., Orynbayev M., Abduraimov Y., Kassenov M., et al. Development of the inactivated QazCovid-in vaccine: protective efficacy of the vaccine in Syrian hamsters. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 720437. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.720437>
  24. Nurpeisova A., Khairullin B., Abitayev R., Shorayeva K., Jekebekov K., Kalimolda E., et al. Safety and immunogenicity of the first Kazakh inactivated vaccine for COVID-19. *Hum. Vaccin.*

## REFERENCES

- Immunother.* 2022; 18(5): 2087412. DOI: <https://doi.org/10.1080.21645515.2022.2087412>.
25. Zhugunissov K., Kerimbayev A.A., Kopeev S., Myrzakhmetova B., Tuyskanova M., Nakhanov A., et al. SARS-CoV-2 Virus: isolation, growth, thermostability, inactivation and passages. *Vestnik KazNU. Seriya biologicheskaya.* 2022; 90(1): 73–89. DOI: <https://doi.org/10.26577/eb.2022.v90.il.07> (in Russian)
  26. Imai M., Iwatsuki-Horimoto K., Hatta M., Loeher S., Halfmann P.J., Nakajima N., et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2020; 117(28): 16587–95. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>
  27. Kim Y.I., Kim S.G., Kim S.M., Kim E.H., Park S.J., Yu K.M., et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(5): 704–9.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
  28. Bao L., Deng W., Huang B., Gao H., Liu J., Ren L., et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020; 583(7818): 830–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>
  29. Sun S.H., Chen O., Gu H.J., Yang G., Wang Y.X., Huang X.Y., et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(1): 124–33.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.020>
  30. Soldatov V.O., Kubekina M.V., Silaeva Y.Yu., Bruter A.V., Deykin A.V. On the way from SARS-CoV-2 sensitive mice to murine COVID-19 model. *Res. Results Pharmacol.* 2020; 6(2): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.53633>
  31. Schlottau K., Rissmann M., Graaf A., Schön J., Sehl J., Wylezich C., et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens an experimental transmission study. *Lancet Microbe.* 2020; 1(5): e218–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6)
  32. Richard M., Kok A., de Meulder D., Bestebroer T.M., Lamers M.M., Okba N.M.A., et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3496. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>
  33. Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S., Poon V.K., Chan C.C., Lee A.C., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9): 2428–46. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>
  34. Boudewijns R., Thibaut H.J., Kaptein S.J.F., Li R., Vergote V., Seldslachts J., et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *bioRxiv.* 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>
  35. Sia S.F., Yan L.M., Chin A.W.H., Fung K., Choy K.T., Wong A.Y.L., et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020; 583(7818): 834–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>
  36. Petrova N.V., Ganina K.K., Tarasov S.A. Susceptibility of animal species to experimental SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) infection. *Voprosy virusologii* 2021; 66(2): 103–10. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-47> EDN: <https://elibrary.ru/hfvjns> (in Russian)
  37. Takayama K. In vitro and Animal Models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41(8): 513–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.05.005>
  38. Sun J., Zhuang Z., Zheng J., Li K., Wong R.L., Liu D., et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination and treatment. *Cell.* 2020; 182(3): 734–43.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010>
  39. Golden J.W., Cline C.R., Zeng X., Garrison A.R., Carey B.D., Mucker E.M., et al. Human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice infected with SARS-CoV-2 develop severe and fatal respiratory disease. *JCI Insight.* 2020; 5(19): e142032. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142032>
  40. Martina B.E., Haagmans B.L., Kuiken T., Fouchier R.A.M., Rimmelzwaan G.F., van Amerongen G., et al. SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature.* 2023; 425(6961): 915. <https://doi.org/10.1038/425915a>
  41. Nagornykh A.M., Tyumentsev A.I., Tyumentseva M.A., Akimkin V.G. SARS, SARS again, and MERS. Review of animal models of human respiratory syndromes caused by coronavirus infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2020; 97(5): 431–44. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-6> EDN: <https://elibrary.ru/zqdsu> (in Russian)
  42. Shi J., Wen Z., Zhong G., Yang H., Wang C., Huang B., et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus-2. *Science.* 2020; 368(6494): 1016–20. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>
  43. Woolsey C., Borisevich V., Prasad A.N., Agans K.N., Deer D.J., Dobias N.S., et al. Establishment of an African green monkey model for COVID-19. *bioRxiv.* 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.100289>
  44. Corbett K.S., Flynn B., Foulds K.E., Francica J.R., Boyoglu-Barnum S., Werner A.P., et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(16): 1544–55. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
  45. Shan C., Yao Y.F., Yang X.L., Zhou H.W., Gao G., Peng Y., et al. Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in the rhesus macaques. *Cell Res.* 2020; 30(8): 670–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0364-z>
  46. Singh D.K., Ganatra S.R., Singh B., Cole J., Alfson K.J., Clemmons E., et al. SARS-CoV-2 infection leads to acute infection with dynamic cellular and inflammatory flux in the lung that varies across nonhuman primate species. *bioRxiv.* 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.136481>
  47. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J., et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>
  48. Yu J., Tostanoski L.H., Peter L., Mercado N.B., McMahan K., Mahrokhian S.H., et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science.* 2020; 369(6505): 806–11. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc6284>
  49. Myrzakhmetova B.Sh., Zhapparova G.A., Bissenbayeva K.B., Toytanova A.S., Tuyskanova M.S., Nakhanova G.D., et al. Standardization of immunogenicity of inactivated vaccine QazVac against coronavirus infection COVID-19 from an epidemiologically relevant strain. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology.* 2023; (4): 31–41. DOI: <https://doi.org/10.11134/btp.4.2023.4> (in Russian)
  50. Reed L.J., Muench Simple H.A. Method of estimating fifty per cent endpoints. *Am. J. Epidemiol.* 1938; 27(3): 493–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408>(1938)
  51. Myrzagaliev A.K., Shcherbakova I.V. Possibilities of using the Student's t-test for analyzing medical research data. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii.* 2014; 4(11): 1275. EDN: <https://elibrary.ru/tgglen> (in Russian)
  52. Guo B., Yuan Y. A comparative review of methods for comparing means using partially paired data. *Stat. Methods Med. Res.* 2017; 26(3): 1323–40. DOI: <https://doi.org/10.1177/0962280215577111>
  53. Tuyskanova M.S., Zhugunissov K.D., Ozaslan M., Myrzakhmetova B.Sh., Kutumbetov L.B. Clinical symptoms and signs in hamsters during experimental infection with the SARS-CoV-2 virus (Coronaviridae: Betacoronavirus). *Voprosy virusologii.* 2023; 68(6): 513–25. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-202> EDN: <https://elibrary.ru/kivlek> (in Russian)
  54. Moore D., McCabe G. *Introduction to the Practice of Statistics.* New York: Freeman W.H. and Co; 1989.
  55. Zar J.H. *Biostatistical Analysis.* Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall; 1999: 43–5.
  56. Student. The probable error of a mean. *Biometrika.* 1908; 6(1): 1–25.
  57. Khairullin B., Zakarya K., Orynbayev M., Kassenov M., Sultankulova K., Zhugunissov K., et al. Method for obtaining an inactivated vaccine for the prevention of COVID-19. Patent RK № 34761; 2020. (in Russian)
  58. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. First edition, issue 1; 2008. (in Russian)
  59. Mironov A.N. *Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicinal Products [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv].* Moscow; 2021. (in Russian)

**Информация об авторах:**

**Мырзахметова Балжан Шайзадаевна**<sup>✉</sup> – канд. биол. наук, заведующая лабораторией «Особо опасные инфекционные заболевания» РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан. E-mail: balzhan.msh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4141-7174>

**Жаппарова Гулжан Амировна** – магистр биологии, старший научный сотрудник лаборатории «Особо опасные инфекционные заболевания» РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан. E-mail: gulzhan1003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5382-831X>

**Бисенбаева Карина Бисенбаевна** – магистр биологии, младший научный сотрудник лаборатории «Особо опасные инфекционные заболевания» РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан. E-mail: bisenbayeva.karina@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5788-6074>

**Тойтанова Айжан Сейткаримовна** – магистр биологии, младший научный сотрудник лаборатории «Особо опасные инфекционные заболевания» РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан. E-mail: aizhana-1308@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-9526-3539>

**Туысканова Молдир Сежанкызы** – магистр педагогических наук по специальности биология, младший научный сотрудник лаборатории «Коллекция микроорганизмов» РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан. E-mail: monica\_94@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6565-082X>

**Жугунисов Куандык Даулетбаевич** – PhD, заведующий лабораторией «Коллекция микроорганизмов» РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан. E-mail: kuandyk\_83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4238-5116>

**Кутумбетов Леспек Бекболатович** – д-р вет. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории «Особо опасные инфекционные заболевания» РГП «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» МЗ РК, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан. E-mail: lespek.k@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8481-0673>

**Участие авторов:** Мырзахметова Б.Ш. – планирование исследования, проведение экспериментов, оформление статьи; Жаппарова Г.А. – проведение экспериментов, оформление статьи; Бисенбаева К.Б. – проведение экспериментов; Тойтанова А.С. – проведение экспериментов; Туысканова М.С. – проведение экспериментов; Жугунисов К.Д. – проведение экспериментов, статистическая обработка результатов; Кутумбетов Л.Б. – планирование исследования, статистическая обработка результатов, помощь в оформлении статьи.

Поступила 31.01.2024

Принята в печать 27.03.2024

Опубликована 30.06.2024

**Information about the authors:**

**Balzhan Sh. Myrzakhmetova**<sup>✉</sup> – candidate of biological sciences, head of the laboratory Especially Dangerous Infectious Diseases, Research Institute of Biological Safety Problems, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan. E-mail: balzhan.msh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4141-7174>

**Gulzhan A. Zhapparova** – master of biology, senior researcher of the laboratory Especially Dangerous Infectious Diseases, Research Institute of Biological Safety Problems, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan. E-mail: gulzhan1003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5382-831X>

**Karina B. Bisenbayeva** – master of biology, senior researcher of the laboratory Especially Dangerous Infectious Diseases, Research Institute of Biological Safety Problems, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan. E-mail: bisenbayeva.karina@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5788-6074>

**Aizhan S. Toytanova** – master of biology, senior researcher of the laboratory Especially Dangerous Infectious Diseases, Research Institute of Biological Safety Problems, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan. E-mail: aizhana-1308@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-9526-3539>

**Moldir S. Tuyskanova** – master of pedagogical sciences, majoring in biology, junior researcher of the laboratory Collection of microorganisms, Research Institute of Biological Safety Problems, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan. E-mail: monica\_94@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6565-082X>

**Kuandyk D. Zhugunissov** – PhD, head of the laboratory Collection of microorganisms, Research Institute of Biological Safety Problems, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan. E-mail: kuandyk\_83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4238-5116>

**Lespek B. Kutumbetov** – doctor of veterinary sciences, professor, chief researcher of the laboratory Especially Dangerous Infectious Diseases, Research Institute of Biological Safety Problems, Gvardeyskiy, Republic of Kazakhstan. E-mail: lespek.k@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8481-0673>

**Contribution:** Myrzakhmetova B.Sh. – study planning, conducting experiments, article design; Zhapparova G.A. – conducting experiments; Bisenbayeva K.B. – conducting experiments; Toytanova A.S. – conducting experiments; Tuyskanova M.S. – conducting experiments; Zhugunissov K.D. – conducting experiments, statistical processing of results; Kutumbetov L.B. – study planning, statistical processing of results, assistance in design of the article.

Received 31 January 2024

Accepted 27 March 2024

Published 30 June 2024