

Научная статья
 УДК 619: [578.834.1+579.843.95]:636.934.57
 doi:10.35694/YARCX.2025.71.3.013

СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ВАКЦИНЫ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2, ПАСТЕРЕЛЛЁЗА НОРОК

Юлия Александровна Каяк

Институт экспериментальной ветеринарии имени С. Н. Вышелесского,
 Минск, Республика Беларусь
 kayak.y@mail.ru, ORCID 0009-0007-3622-0880

Реферат. Статья посвящена разработке технологии изготовления инактивированной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и пастереллёза норок. В процессе разработки вакцины выполнены следующие этапы: подбор, селекционирование и определение антигенной активности вакцинных штаммов бактерии *Pasteurella multocida* и коронавируса SARS-CoV-2 для конструирования вакцины; хранение и поддержание производственных штаммов; отработка режимов культивирования коронавируса для накопления вирусного и бактериального материала; отработка оптимальных методов инактивации коронавируса и бактерии; подбор оптимальных адъювантов; отработка оптимальных соотношений компонентов при конструировании инактивированной вакцины.

Ключевые слова: вакцина, технология, штаммы, коронавирус, пастерелла, адъюванты

MODERN SOLUTIONS FOR FORMULATING OF AN INACTIVATED VACCINE FOR THE PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY THE SARS-CoV-2 VIRUS, MINK PASTEURELLOSIS

Yuliya A. Kayak

S. N. Vyshellessky Institute of Experimental Veterinary Medicine,
 Minsk, Republic of Belarus
 kayak.y@mail.ru, ORCID 0009-0007-3622-0880

Abstract. This article is devoted to the development of a technology for manufacturing an inactivated vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus and mink pasteurellosis. The following stages were completed during vaccine development: selection, breeding and determination of the antigenic activity of vaccine strains of the bacteria *Pasteurella multocida* and SARS-CoV-2 coronavirus for vaccine construction; storage and maintenance of production strains; development of coronavirus cultivation regimes for the accumulation of viral and bacterial material; development of optimal methods for inactivating the coronavirus and bacteria; selection of optimal adjuvants; development of optimal component ratios in vaccine engineering of the inactivated vaccine.

Keywords: vaccine, technology, strains, coronavirus, *Pasteurella*, adjuvants

Введение. Вакцинопрофилактика играет решающую роль в предотвращении инфекционных заболеваний у ценных меховых животных. Это особенно актуально для звероферм, где высокая плотность содержания животных создаёт благоприятные условия для распространения инфекций.

Заболеваемость пастереллёзом людей невелика, однако при наличии иммунного дефицита возможно тяжёлое поражение лёгких или септи-

ческое течение с летальным исходом. Необходимо отметить, что инактивированная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции и пастереллёза норок должна быть адаптирована к актуальным циркулирующим штаммам возбудителей в конкретном регионе. Согласно проведённым исследованиям в Республике Беларусь, у пушных зверей преобладают случаи пастереллёза, вызванные серовариантами А [1; 2].

Современные решения по составлению вакцины инактивированной для профилактики
 коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, пастереллёза норок

В отношении вируса SARS-CoV-2 следует отметить, что восприимчивость к нему не ограничивается норками. Подвержены заражению хорьки, а также представители семейства кошачьих, такие как львы и тигры. Важно подчеркнуть возможность передачи вируса от норок к человеку и наоборот. Что касается хорьков, то у них клиническая картина инфекции протекает в субклинической форме [3].

Согласно информации Всемирной организации здравоохранения животных (ВОЗ), существует доказательство того, что норки способны заражаться коронавирусом SARS-CoV-2 от инфицированных людей. Хотя основным путём передачи вируса является контакт между людьми, ВОЗ отмечает возможность передачи SARS-CoV-2 от норок к людям. Норки могут выступать в роли резервуара для вируса, передавая его друг другу и создавая потенциальный риск передачи вируса человеку. Люди, заразившиеся от норок, могут затем распространять вирус в популяции людей. ВОЗ также подчеркивает возможность обратной передачи вируса от человека к норкам. При этом при передаче между человеком и животными «возможна генетическая модификация вируса». В Дании зафиксировано более ста случаев передачи коронавируса от норок к человеку. В десятках из этих случаев была обнаружена уникальная генетическая вариация вируса с комбинацией мутаций, ранее не встречавшейся. Все случаи зарегистрированы в регионе Северная Ютландия. Клинические проявления заболевания у инфицированных лиц были аналогичны симптомам COVID-19. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, данная вариация вируса характеризуется специфическим набором мутаций, отличающим её от известных штаммов SARS-CoV-2 [4].

Случаи заражения вирусной инфекцией SARS-CoV-2 у норок были зафиксированы не только в Дании, но также в пяти других государствах: Италии, Испании, Нидерландах, Швеции и Соединённых Штатах Америки. По данным Всемирной организации здравоохранения животных, опубликованным в информационном бюллетене в Женеве, Российская Федерация не входит в число стран, где наблюдались подобные случаи. Анализ доступной литературы показал, что с 23 апреля 2020 года, когда впервые была зарегистрирована вспышка SARS-CoV-2 на норковой ферме в Нидерландах, о распространении вируса среди норок сообщалось из нескольких стран, включая Данию, Канаду, Польшу, Францию, Грецию, Италию, Литву, Нидерланды, Испанию, Швецию и США [5].

С 70-х годов XX века область разработки вакцин претерпела значительные преобразования. Наряду с совершенствованием традиционных методов производства классических вакцин, актив-

но развивалось создание так называемых искусственных вакцин. В этот период были открыты два принципиально новых типа вакцин: субъединичные и генно-инженерные, обладающие рядом преимуществ по сравнению с живыми вакцинами или изолированными антигенами микробных клеток. Субъединичные вакцины представляют собой вакцины, составленные из антигенов, полученных путём выделения различных антигенных фракций (полисахаридов, белков, поверхностных и оболочковых антигенов) из микроорганизмов.

Важно отметить, что некоторые бактерии в процессе инфицирования организма покрываются полисахаридной капсулой. Эта капсула позволяет патогенному организму уклониться от воздействия защитной системы хозяина, особенно у молодых особей.

Цель исследования – подбор оптимального соотношения компонентов при конструировании инактивированной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом Sars-CoV-2, и пастереллёза норок.

Материалы и методы исследований. Технология изготовления вакцины инактивированной для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и пастереллёза норок разработана на базе РУП «Институт экспериментальной ветеринарии имени С. Н. Вышеселеского».

Для приготовления вакцины проведены выделение и подбор штаммов *Pasteurella multocida* сероварианта А (КМИЭВ-67) и штамма *Coronavirus of mink SARS-CoV-2* (КМИЭВ-V145), отработка различных оптимальных соотношений компонентов биопрепарата сероварианта А (КМИЭВ-67) со штаммом *Coronavirus of mink SARS-CoV-2* (КМИЭВ-V145). Определили содержание микробных клеток с помощью денситометра. Провели инактивацию полученной биомассы *Pasteurella multocida* сероварианта А формалином в разных концентрациях. Также инактивировали BPL в различных концентрациях биомассу вируса SARS-CoV-2. Контроль качества вакцины проводили по показателям внешнего вида, стерильности, безвредности, реактогенности, иммуногенности; выполнили определение концентрации водородных ионов по общепринятым методам.

Биомассу *Pasteurella multocida* сероварианта А получили путём культивирования в реакторе в жидкой питательной среде с добавлением стерильной сыворотки. Полученную культуру *Pasteurella multocida* очищали методом центрифугирования с использованием высокоскоростной проточной центрифуги. Для отработки метода инактивации бактериосодержащей жидкости нами был использован формалин в различных концентрациях (от 0,1 до 0,5%) с содержанием не менее 36% фор-

мальдегида. Формалин предварительно разводили дистиллированной водой в соотношении 1:1, добавляли, при постоянном помешивании, до 0,5% конечной концентрации в среде. Инактивацию культуры проводили в течение 5–7 суток при температуре от +37°C до +42°C. В процессе инактивации культуры перемешивали несколько раз в сутки. Полноту инактивации проверяли путём посева культур на питательные среды с мясо-пептонным бульоном (МПБ), мясо-пептонным агаром (МПА) в объёме 0,2 см³. Посевы выдерживали в термостате при температуре от +37°C до +38°C в течение 10 суток.

Для отработки метода инактивации вирусосодержащей культуральной жидкости использовали различные концентрации β -Propiolactone (BPL) – от 0,01 до 0,5%. Время инкубирования 16–20 часов при +4°C, при этом после инактивации BPL в течение 2 часов не наблюдалось токсического эффекта, что подтверждено при проведении трёх последовательных пассажей на клетках Vero E6. Оценку полноты инактивации вируса проводили путём двух последовательных пассажей на клетках Vero E6 с использованием вирусосодержащей инактивированной культуральной жидкости и стандартной средой поддержки в соотношении 1:1 с периодом инкубации в течение 5 суток для каждого пассажа.

Нами были выбраны в качестве адьюванта «Montanide ISA 15A VG», гидрат окиси алюминия и раствор алюмокалиевых квасцов. Для первого образца в качестве адьюванта использовали «Montanide ISA 15A VG» в соотношении 15% к 85% антигенной части. Соединение компонентов проводили при комнатной температуре, при этом адьювант добавляли в антигенную часть и перемешивали со скоростью 100 об/мин в течение нескольких минут. Все манипуляции проводились в стерильном боксе с использованием стерильной посуды. В результате была получена эмульсия антигена типа «масло в воде», предназначенная для формирования у пушных животных иммунитета, средней продолжительности.

В другом образце биологического препарата в качестве адьюванта использовали гидрат окиси алюминия. В антигенную составляющую препарата был добавлен стерильный раствор гидроксида в шестой концентрации в объёме 15%.

В третьем образце вакцины использовали 10%-й стерильный раствор алюмокалиевых квасцов в качестве адьюванта, который добавляли в количестве 5% от общего объёма препарата.

Нами были отработаны различные соотношения компонентов «вирус:бактерия» – 1:1, 2:1, 1:2. При соотношении антигена вирусного (2 части) и антигена бактериального (1 часть) подтверждено, что такое соотношение обеспечивает выработку специфических антител в титрах на 0,2–0,4 log₂

выше в сравнении с образцом с соотношением компонентов 1:1.

Оценка безопасности образцов вакцины инактивированной для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и пастереллёза норки проводилась путём однократного подкожного введения дозы 0,5 см³ белым мышам массой 18–20 г. Наблюдение за животными осуществляли в течение 10 дней. Оценку реактогенности вакцины проводили на кроликах при однократном внутримышечном введении с внутренней стороны бедра. Животные находились под наблюдением в течение 10 дней, включая ежедневный клинический осмотр с измерением температуры тела. По истечении 10 дней после инъекции проводилось вскрытие животных с целью оценки состояния места введения вакцины [6; 7; 8].

Результаты исследований. *Подбор вакцинных штаммов.* Вакцину изготовили из *Pasteurella multocida* тип А (штамм КМИЭВ-67) и штамма коронавируса *Coronavirus of mink SARS-CoV-2* (КМИЭВ-V145). Для активации сухой культуры проводили её растворение в небольшом объёме мясо-пептонного бульона (1–2 см³). Полученную суспензию переносили в пробирку с МПБ и инкубировали в течение 18 часов при поддержании температуры в диапазоне от +37°C до +38°C. Последующая обработка культуры включала в себя дважды пересев через каждые шесть часов в среду МПБ. Затем культуру высевали на чашки Петри, содержащие 2%-ный агар МПА, с целью выделения колоний, имеющих исключительно S-форму. В дальнейшем исследования свойств полученных штаммов проводили с этими колониями.

Штамм коронавируса *Coronavirus of mink SARS-CoV-2* (КМИЭВ-V145) культивировали на культуре клеток Vero E6 в питательной среде ДМЕМ с добавлением антибиотика гентамицина в концентрации 50 мкг/мл. Удаление клеточного детрита производилось посредством капсульного мембранного фильтра из полиэфирсульфона. Процедуры концентрирования и очистки проводили с применением системы тангенциальной фильтрации Sartoflow Smart CrossFlow System (Sartorius, Германия) с использованием фильтрующей кассеты Sartocoon Slice 200 ECO. Инфекционная активность вируса по цитопатическому действию (ЦПД) на протяжении десяти последовательных пассажей по титрам была наибольшей на 6 пассаже и составляла 6,7 TCID₅₀ (50%-ная тканевая цитопатическая доза).

Отработка оптимального соотношения. Отработывали различные соотношения компонентов бактериальной и вирусной составляющей. Соотношения бактерии к вирусу брали различные, такие как 1:1, 1:2, 2:1. Оптимальным соотношением *Pasteurella multocida* (КМИЭВ-67) со штаммом *Coronavirus of mink SARS-CoV-2* (КМИЭВ-V145) было соот-

ношение 1:2. Определяли содержание микробных клеток с помощью денситометра по Мак-Фарленду, которая должна была достигать до 6,0 ед. микробных клеток.

Инактивация. Получение биомассы *Pasteurella multocida* (серовара А) осуществляли путём культивирования в жидкой питательной среде с добавлением 5% стерильной сыворотки в реакторе. Полученную 10-часовую культуру *Pasteurella multocida* очищали методом центрифугирования с использованием высокоскоростной проточной центрифуги. Для отработки метода инактивации бактериосодержащей культуральной жидкости использовали различные концентрации формалина с содержанием не менее 36% формальдегида: 0,5%, 0,1%. Формалин предварительно разводили дистиллированной водой в соотношении 1:1 и добавляли при постоянном помешивании до конечной концентрации в среде 0,5%. По окончании роста выросшие культуры подвергали контрольному определению концентрации микробных клеток. Инактивацию культур проводили в течение 5–7 суток при температуре от +37°C до +42°C. В процессе инактивации культуры перемешивали в течение 5 минут несколько раз в сутки. Полноту инактивации проверяли путём посева культур на питательные среды в объёме 0,2 см³ в пробирки с МПБ, МПА. Посевы выдерживали в термостате при температуре от +37°C до +38°C в течение 10 суток. Все посевы в процессе культивирования были стерильными [9; 10].

Для отработки метода инактивации вирусосодержащей культуральной жидкости нами были использованы различные концентрации бета-пропиолактона (BPL, β -Propiolactone): 0,5%, 0,1%, 0,05%, 0,01%. По результатам проведённых исследований было установлено, что для полной инактивации вируса наиболее эффективно использовать 0,05% β -Propiolactone, время инкубирования 16–20 часов при +4°C, при этом после инактивации BPL в течение 2-х часов не наблюдалось токсического эффекта, что подтверждено при проведении трёх последовательных пассажей на клетках Vero E6. Оценку полноты инактивации вируса проводили путём двух последовательных пассажей на клетках Vero E6 с использованием вирусосодержащей инаktivированной культуральной

жидкости и стандартной среды поддержки в соотношении 1:1 с периодом инкубации в течение 5 суток для каждого пассажа.

Таким образом, отработаны условия химической инактивации вируса с последующей оценкой полноты инактивации.

Полученный таким образом инаktivированный препарат вирусосодержащей культуральной жидкости использовался для последующего концентрирования вирусных частиц.

В образце биологического препарата в качестве адъюванта использовали стерильный раствор гидроксала 6%-ной концентрации в объёме 15% гидрат окиси алюминия.

Результаты опыта, представленные в таблице 1, показали, что оптимальным соотношением вирусного и бактериального антигенов в составе вакцины является соотношение: вирусный компонент – 2 части, бактериальный компонент – 1 часть, применение которого позволяет обеспечить выработку специфических антител в титрах на 0,2–0,4 log₂ выше в сравнении с образцом с соотношением монокомпонентов 1:1.

Все три варианта исследуемой вакцины с различными адъювантами соответствуют требованиям стерильности, безвредности и ареактогенности.

Контроль биопрепарата. Контроль качества вакцины проводили по показателям (внешнего вида, стерильности, безвредности, реактогенности, иммуногенности; определяли концентрацию водородных ионов). Контроль стерильности вакцины проводили общепринятым методом. Роста микрофлоры в пробирках с посевами вакцины не обнаружено, что свидетельствует о стерильности препарата.

Из посевов первого эмульгированного образца биопрепарата на 3-й день культивирования дополнительно отсеивали по 0,1 см³ бульона на аналогичные стерильные питательные среды, чтобы исключить ошибку теста от помутнения эмульсией среды. Роста микрофлоры в пробирках с посевами вакцины не обнаружено, что свидетельствует о стерильности инаktivированной вакцины.

Оценка безопасности образцов вакцины инаktivированной для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и пастереллёза норки проводилась путём однократно-

Таблица 1 – Оценка оптимального соотношения вирусного и бактериального антигенов в составе вакцины

Показатель	Группа		
	1-я опытная	2-я опытная	контрольная
Соотношение монокомпонентов	2:1	1:1	Физраствор (на основе гидроокиси алюминия)
Титр антибактериальных антител, log ₂	5,0±0	4,8±0,2	1,8±0,2
Титр противовирусных антител, log ₂	4,0±0	3,6±0,2	0

го подкожного введения дозы 0,5 см³ белым мышам массой 18–20 г. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 10 дней. Для каждого образца использовали по 10 белых мышей.

Реактогенность биопрепарата оценивалась на кроликах при однократном внутримышечном введении в дозе 1,0 см³ с внутренней стороны бедра и судили по местной и общей реакции организма на введение. Животные находились под наблюдением в течение 10 дней, включая ежедневный клинический осмотр с измерением температуры тела. По истечении 10 дней после инъекции проводилось вскрытие животных с целью оценки состояния места введения вакцины. Для каждого образца вакцины использовалось по 2 кролика.

В случае отсутствия каких-либо клинических признаков заболевания и местных реакций на введение препарата по истечении срока наблюдения образец считался неактивным.

Концентрацию водородных ионов в вакцине определяли потенциометрическим методом со-

гласно инструкции, приложенной к прибору. pH вакцины находился в пределах 7,0–7,6, что соответствует требованиям нормативно-правовых актов.

Выводы. 1. Разработана технология изготовления инактивированной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и пастереллёза норок из штаммов *Pasteurella multocida* сероварианта А (КМИЭВ-67) и штамма *Coronavirus of mink SARS-CoV-2* (КМИЭВ-V145), инактивированные формалином в 0,5%-ной концентрации для бактериального антигена и β-пропиолактоном концентрации 0,05% для вирусного антигена, в качестве адъюванта использовали стерильный раствор гидроксала 6%-ной концентрации в объёме 15% гидрат окиси алюминия.

2. Изготовленная инактивированная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, и пастереллёза норок является стерильным, безвредным, ареактивным и иммуногенным биопрепаратом.

Список источников

1. Лях Ю. Г. Распространение пастереллеза в Беларуси и пути его ликвидации // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. 2013. Т. 49, № 2-1. С. 96–101. EDN SDZDRN.
2. Каменщикова Т. М., Малов В. А., Сарксян Д. С. [и др.] Пастереллез человека – малоизученная проблема в медицине // Инфекционные болезни. 2025. Т. 23, № 1. С. 112–118. DOI 10.20953/1729-9225-2025-1-112-118. EDN UHSUER.
3. Baden L. R., Rubin E. J. COVID-19 – The Search for Effective Therapy // The New England journal of Medicine. 2020. Vol. 382, № 19. P. 1851–1852. DOI 10.1056/NEJMe2005477.
4. Каяк Ю. А. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, у норок. Распространение в мире (обзор) / Ю. А. Каяк // Эпизоотология, иммунобиология, фармакология и санитария. 2023. № 2. С. 3–6. EDN KMYRGG.
5. Борисовец Д. С., Каяк Ю. А. Профилактическая эффективность применения вакцины, инактивированной против коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, и пастереллеза норок // Животноводство и ветеринарная медицина. 2025. № 1 (56). С. 53–56. EDN DHVTCR.
6. Борисовец Д. С., Каяк Ю. А., Семижон П. А. [и др.] Изучение безвредности и иммунологических свойств вакцины инактивированной для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, и пастереллеза норок // Актуальные вопросы ветеринарной вирусологии, микробиологии и болезней пчел в современных условиях : материалы Международ. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию со дня рождения доктора ветеринарных наук, профессора Смирновой Нины Ивановны и Дню белорусской науки, Витебск, 07–08 декабря 2023 года. Витебск : Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2024. С. 36–40. EDN PXFUBT.
7. Каширин В. В. Влияние температуры на патогенность *Pasteurella multocida* – природный механизм пастереллеза // Ветеринария. 2014. № 3. С. 28–32. EDN RYDETH.
8. ГОСТ 31926-2013. Межгосударственный стандарт. Средства лекарственные для ветеринарного применения. Методы определения безвредности. Введ. с 01.07.2014. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200103451> (дата обращения: 05.06.2025).
9. Акимов Е. К., Галиуллин А. К. Микробиологические подходы к процессам культивирования культур микроорганизмов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2013. Т. 216. С. 15–20. EDN RGEE0J.
10. ГОСТ 28085-2013. Межгосударственный стандарт. Средства лекарственные биологические для ветеринарного применения. Метод контроля стерильности. Введ. с 01.07.2014. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200104835> (дата обращения: 05.06.2025).

References

1. Lyakh Yu. G. Rasprostranenie pasterelleza v Belarusi i puti ego likvidacii // Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya Vitebskaya ordena Znak pocheta gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny. 2013. T. 49, № 2-1. S. 96–101. EDN SDZDRN.
2. Kamenshchikova T. M., Malov V. A., Sarksyen D. S. [i dr.] Pasterellez cheloveka – maloizuchennaya problema v medicine // Infekcionnye bolezni. 2025. T. 23, № 1. S. 112–118. DOI 10.20953/1729-9225-2025-1-112-118. EDN UHSUER.
3. Baden L. R., Rubin E. J. COVID-19 – The Search for Effective Therapy // The New England journal of Medicine. 2020. Vol. 382, № 19. P. 1851–1852. DOI 10.1056/NEJMe2005477.
4. Kayak Yu. A. Koronavirusnaya infekciya, vyzvannaya virusom SARS-CoV-2, u norok. Rasprostranenie v mire (obzor) / Yu. A. Kayak // Epizootologiya, immunobiologiya, farmakologiya i sanitariya. 2023. № 2. S. 3–6. EDN KMYRGG.
5. Borisovets D. S., Kayak Yu. A. Profilakticheskaya effektivnost' primeneniya vakciny, inaktivirovannoj protiv koronavirusnoj infekcii, vyzvannoj virusom SARS-Cov-2, i pasterelleza norok // Zhivotnovodstvo i veterinarnaya medicina. 2025. № 1 (56). S. 53–56. EDN DHVTCR.
6. Borisovets D. S., Kayak Yu. A., Semizhon P. A. [i dr.] Izuchenie bezvrednosti i immunologicheskikh svoystv vakciny inaktivirovannoj dlya profilaktiki koronavirusnoj infekcii, vyzvannoj virusom SARS-Cov-2, i pasterelleza norok // Aktual'nye voprosy veterinarnoj virusologii, mikrobiologii i boleznej pchel v sovremennykh usloviyakh : materialy Mezhdunarod. nauch.-prakt. konf., posvyashch. 95-letiyu so dnya rozhdeniya doktora veterinarnykh nauk, professora Smirnovoj Niny Ivanovny i Dnyu belorusskoj nauki, Vitebsk, 07–08 dekabrya 2023 goda. Vitebsk : Uchrezhdenie obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoj mediciny», 2024. S. 36–40. EDN PXFUBT.
7. Kashirin V. V. Vliyaniye temperatury na patogennost' Pasteurella multocida – prirodnyj mekhanizm pasterelleza // Veterinariya. 2014. № 3. S. 28–32. EDN RYDETH.
8. GOST 31926-2013. Mezhdunarodnyy standart. Sredstva lekarstvennyye dlya veterinarnogo primeneniya. Metody opredeleniya bezvrednosti. Vved. s 01.07.2014. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200103451> (data obrashcheniya: 05.06.2025).
9. Akimov E. K., Galiullin A. K. Mikrobiologicheskie podhody k processam kul'tivirovaniya kul'tur mikroorganizmov // Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoj mediciny im. N. E. Bauman. 2013. T. 216. S. 15–20. EDN RGEEQJ.
10. GOST 28085-2013. Mezhdunarodnyy standart. Sredstva lekarstvennyye biologicheskie dlya veterinarnogo primeneniya. Metod kontrolya steril'nosti. Vved. s 01.07.2014. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200104835> (data obrashcheniya: 05.06.2025).

Сведения об авторе

Юлия Александровна Каяк – аспирант, Республиканское унитарное предприятие «Институт экспериментальной ветеринарии имени С. Н. Вышелецкого».

Information about the author

Yuliya A. Kayak – postgraduate student, S. N. Vyshel'sky Institute of Experimental Veterinary Medicine.

