Аграрный научный журнал. 2022. № 7. С. 59–64.
Agrarian Scientific Journal. 2022;(7):59–64.

ВЕТЕРИНАРИЯ И ЗООТЕХНИЯ

Научная статья
УДК 636.03; 636.082; 636.5.034; 578; 615.371
doi: 10.28983/asj.y2022i7pp59-64

Сбор вируссодержащей аллантоисной жидкости и выход гемагглютинина от инкубационных яиц кур различных кроссов при производстве противогриппозной вакцины «Ультрикс/Ультрикс Квадри»

Павел Евгеньевич Вандышев
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный агротехнологический университет имени П.А. Костычева, г. Рязань, Россия
e-mail: finn10@yandex.ru

Аннотация. Впервые приводятся результаты анализа сбора вируссодержащей аллантоисной жидкости (ВАЖ) и анализируется выход гемагглютинина со стадий сбора и приемки ВАЖ. Для производства противогриппозной вакцины «Ультрикс/Ультрикс Квадри» получали инкубационные яйца от кур различных кроссов. Биоматериал брали от кроссов отечественного и зарубежного производства: Родонит-3, Хайсекс браун, Декалб уайт, Беларусь коричневый, Беларусь аутосексный. Противогриппозную вакцину «Ультрикс/Ультрикс Квадри» получали на биофармацефтической фабрике ФОРТ (Рязанская область). В ходе исследований получены результаты, согласно которым выход вируссодержащей аллантоисной жидкости по годам был не одинаков. Среди изучаемых кроссов лидирующее положение занял Родонит-3. От одного куриного эмбриона получали такой жидкости 8,30–8,83 мл, что выше по сравнению с другими кроссами на 25,8 %. Эта тенденция по всем изучаемым годам сохранилась. Подобная картина получена и по отношению к гемагглютинину. Установлено, что кросс Родонит-3 обладает оптимальными характеристиками в сравнении с кроссами Хайсекс браун, Декалп уайт, Беларусь коричневый, Беларусь аутосексный.

Ключевые слова: вируссодержащая аллантоисная жидкость (ВАЖ); выход гемагглютинина; стадия сбора и приемки ВАЖ; кроссы кур; инкубационные яйца; куриные эмбрионы (КЭ); противогриппозная вакцина.

Для цитирования: Вандышев П. Е. Сбор вируссодержащей аллантоисной жидкости и выход гемагглютинина от инкубационных яиц кур различных кроссов при производстве противогриппозной вакцины «Ультрикс/Ультрикс Квадри» // Аграрный научный журнал. 2022. № 7. С. 59–64. http://dx.doi.org/10.28983/asj.y2022i7pp59-64.

ВЕТЕРИНАРИЯ И ЗООТЕХНИЯ

Научная статья
УДК 636.03; 636.082; 636.5.034; 578; 615.371
https:

VETERINARY MEDICINE AND ZOOTECHNICS

Original article

Collection of virus-containing allantoic fluid and release of hemagglutinin from hatching eggs of chickens of various crosses in the production of the influenza vaccine "Ultrix/Ultrix Quadri"

Pavel E. Vandyshev
Ryazan State Agrotechnological University named after P.A. Kostychev, Ryazan, Russia, e-mail: finn10@yandex.ru

Abstract. For the first time, the results of the analysis of the collection of virus-containing allantoic fluid are presented and the yield of hemagglutinin from the stages of collection and acceptance of virus-containing allantoic fluid is analyzed. For the production of the influenza vaccine “Ultrix/Ultrix Quadri, hatching” eggs were obtained from chickens of various crosses. The biomaterial was taken from crosses of domestic and foreign production: Rhodonite-3, Hisex brown, Dekalb white, Belarus brown, and Belarus autosex. The influenza vaccine "Ultrix/Ultrix Quadri" was obtained at the biopharmaceutical factory FORT (Ryazan region). In the course of the research it was found out that the yield of virus-containing allantoic fluid was not the same over the years. Among the studied crosses, the leading position was taken by Rhodonite-3. From one chick embryo, 8.30–8.83 ml of such a liquid was obtained, which is 25.8% higher compared to other crosses. This trend continued throughout the years studied. A similar result was obtained with respect to hemagglutenin. It has been established that the Rhodonite-3 cross has optimal characteristics in comparison with the Hisex brown, Dekalp white, Belarus brown, Belarus autosex crosses.

Keywords: virus-containing allantoic fluid; release of hemagglutinin; stage of collection and acceptance of virus-containing allantoic fluid; chicken crosses; hatching eggs; chicken embryos; influenza vaccine.

For citation: Vandyshev P. E. Collection of virus-containing allantoic fluid and release of hemagglutinin from hatching eggs of chickens of various crosses in the production of the influenza vaccine "Ultrix/Ultrix Quadri". Agrarnyy nauchnyy zhurnal = Agrarian Scientific Journal. 2022;(7): 59–64. (In Russ.). http://dx.doi.org/10.28983/asj.y2022i7pp59-64.

Введение. Грипп – одно из серьезных заболеваний. Для снижения заболеваемости и смертности, вызываемых вспышками сезонного гриппа, в мире ежегодно производится несколько сотен миллионов доз вакцины. Разработкой противогриппозных вакцин занимались многие ученые [5–9, 12, 13, 17, 18, 19, 22–25].

Преобладающим субстратом для противогриппозной вакцины в настоящее время являются оплодотворенные куриные яйца [14]. Особенности инкубационных яиц в зависимости от генотипа кур изучали Ю.И. Забудский, А.В. Мифтахузиев, А. М. Гертман, И. А. Лыкасова,В. Н. Бурдашкина, А. И. Дарьин, Т. В. Шишкина и др. [2, 4, 11, 19, 20, 21, 25]. Однако в настоящее время генетические особенности объектов, от которых получают биоматериал, применяемый впоследствии для получения вакцины, не принимают во внимание.

© Вандышев П. Е., 2022

Важным моментом при производстве противогриппозных вакцин является сбор вируссодержащей аллантоисной жидкости. Противогриппозную вакцину «Ультрикс/Ультрикс Квадри» выпускают на ООО ФОРТ с 2019 г. (разработка началась с 2017 г.). В 2018 г. на данном предприятии производились вакцины Ультрикс (трехвалентная) и Совигрипп. ФГБУ НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева осуществляет клинические исследования с 2018 г. для определения иммунобезопасности первых трех серий вакцин, выпускаемых на ООО ФОРТ. В Институте гриппа ведутся исследования по всем вакцинам, но генотип кур, от которых получают инкубационные яйца и эмбрионы, не учитывается. Работы С.И. Мирзоевой [10] и других исследователей посвящены совершенствованию технологий получения инкубационного яйца кроссов Хайсекс белый и Хайсекс коричневый, но в них не ведется речь о дальнейшем получении вакцин. Итак, вопрос сбора вируссодержащей аллантоисной жидкости и выхода гемагглютинина со стадий сбора и приемки ВАЖ в зависимости от кур различных кроссов, от которых получают инкубационные яйца для производства противогриппозной вакцины, является в настоящее время актуальным.

Цель данной работы – изучение влияния кроссов кур (Родонит-3, Хайсекс браун, Декалб уайт, Беларусь коричневый, Беларусь аутосексный) на сбор вируссодержащей аллантоисной жидкости и выход гемагглютинина от инкубационных яиц для производства противогриппозной вакцины «Ультрикс/Ультрикс Квадри».

Методика исследований. Работу выполняли на кафедре зоотехнии и биологии Рязанского государственного агротехнологического университета имени П.А. Костычева в 2017–2021 гг. Объектом для исследований послужил биоматериал – инкубационные яйца для культивирования вируса гриппа при производстве вакцин. Биоматериал получали от 5 кроссов отечественного и зарубежного производства: Родонит-3 (птицефабрика Чайка, Россия, Республика Татарстан); Хайсекс браун (Hysex brow), Декалб уайт (Dekalb white) (1-я Минская птицефабрика, Республика Беларусь); Беларусь коричневый, Беларусь аутосексный (БелЗОСП, Республика Беларусь, Минская область), Родонит 3 (ООО «Фермерское хозяйство «Чайка», Россия, Татарстан). Противогриппозную вакцину «Ультрикс/Ультрикс Квадри» получали на биофармацефтической фабрике ФОРТ (Рязанская обл.).

Сбор вируссодержащей аллантоисной жидкости осуществляли по Р.Г Госманову и др. [3], Р.В. Белоусовой и др. [1], И.Я. Строгановой [15]. Сначала вскрывали куриные эмбрионы для определения признаков размножения в них вирусов и получения вируссодержащего материала в соответствии со всеми правилами асептики [16]. Аллантоисную жидкость (до 10 мл) отсасывали пипеткой, по методу Николау. При вскрытии куриных эмбрионов осуществляли бактериологический контроль вируссодержащего материала посевом на МПБ, МПА, МППБ и среду Сабуро. Вируссодержащий материал хранили при температуре –25 °С и ниже.

Гемагглютинин определяли двумя методами: 1) измерение колец преципитации с помощью штангенциркуля; 2) измерение колец преципитации в программе SIAMS.

Количество гемагглютинина в пробе рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{L_c}{L_{ст}} \times ав,$$

где С – содержание гемагглютинина в пробе, мкг/мл; Lc, Lст – расстояния по перпендикуляру на уровне разведения 1:0 от срединной линии до пересечения с кривыми тестируемого и стандартного антигенов соответственно; а – содержание гемагглютинина в стандарте, мкг/мл; в – предварительное разведение пробы.

Результаты исследований. Ключевым моментом в производстве вакцины «Ультрикс», «Ультрикс Квадри» является использование вируссодержащей аллантоисной жидкости, определяющей потенциально возможный объем производства антигенов. Получение данного полупродукта в существенной степени зависит от качества поставляемого сырья – куриного эмбриона (КЭ), возраст 9 дней. В ходе работы были проанализированы данные в 2016–2019 гг., именно в эти годы получали вируссодержащую аллантоисную жидкость (табл. 1–4).

От кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный от одного куриного эмбриона в среднем получали 6,6 мл вируссодержащие аллантоисной жидкости, от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт на 0,4 мл (6,1 %), а от кросса Родонит-3 на 1,7 мл (25,8 %) больше.

В 2017 г. от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный от одного куриного эмбриона в среднем получали 6,77 мл вируссодержащие аллантоисной жидкости, от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт на 0,75 мл (11,1 %), а от кросса Родонит-3 на 1,4 мл (20,7 %) больше (см. табл. 2).

С 2017 г. стали оценивать не только влияние генотипа на выход вируссодержащей аллантоисной жидкости, но также и сезона года. Было проанализировано три периода: декабрь – февраль, март – май и июнь – август. Тенденция по всем кроссам в этом году одна: максимальный показатель выхода отмечался в декабре – феврале (8,5–9,7 мл), а минимальный – в июне – августе (6,0–6,8 мл).

В 2018 г. от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный от одного куриного эмбриона в среднем полу-

Таблица 1

Сбор ВАЖ с 1 КЭ, мл/КЭ (2016 г.)

Птицефабрика	Кросс кур	2016 г.
Чайка	Родонит-3	8,3
1-я Минская	Хайсекс браун Декалб уайт	7,0
БелЗОСП	Беларусь коричневый Беларусь аутосексный	6,6

© Вандышев П. Е., 2022

Таблица 2

Сбор ВАЖ с 1 КЭ, мл/КЭ (2017 г.)

Птицефабрика	Кросс кур	2017 г.			
		декабрь – февраль	март – май	июнь – август	в среднемпо году
Чайка	Родонит-3	9,7	8,3	6,8	8,17
1-я Минская	Хайсекс браун Декалб уайт	8,6	8,0	6,5	7,52
БелЗОСП	Беларусь коричневый Беларусь аутосексный	8,5	7,2	6,0	6,77

Таблица 3

Сбор ВАЖ с 1 КЭ, мл/КЭ (2018 г.)

Птицефабрика	Кросс кур	2018 г.			
		декабрь – февраль	март – май	июнь – август	в среднем по году
Чайка	Родонит-3	8,9	8,3	8,9	8,62
1-я Минская	Хайсекс браун Декалб уайт	7,7	8,3	8,3	8,07
БелЗОСП	Беларусь коричневый Беларусь аутосексный	7,5	7,7	7,3	7,62

чали 7,62 мл вируссодержащей аллантоисной жидкости, от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт на 0,45 мл (5,9 %), а от кросса Родонит-3 на 1,00 мл (13,1 %) больше (см. табл. 3).

В 2018 г. четкой тенденции влияния сезона года на выход вируссодержащей аллантоисной жидкости нет. Большим показателем отличался кросс Родонит-3 (8,9 мл) в периоды декабрь – февраль и июнь – август, Хайсекс браун и Декалб уайт (8,3 мл) – в периоды март – май и июнь – август, Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный (7,7 мл) – в период март – май.

В 2019 г. от кроссов Беларусь коричневый, Беларусь аутосексный, Хайсекс браун и Декалб уайт от одного куриного эмбриона в среднем получали 8,42 мл вируссодержащей аллантоисной жидкости, а от кросса Родонит-3 – на 0,41 мл (4,6 %) больше (см. табл. 4).

В 2019 г. оценивали не только влияние генотипа на выход вируссодержащей аллантоисной жидкости, но также и сезон года. Тенденция по всем кроссам в этом году одна: минимальный показатель – декабрь – февраль (7,6–8,2), а максимальный – июнь – август (8,7–9,6 мл). Следует отметить, что в 2017–2018 гг. тенденция была иная.

Более наглядно описанные тенденции (по данным табл. 1–4) прослеживаются на рис. 1.

Гемагглютинин является основным компонентом гриппозных вакцин, индуцирующим образование защитных антител. Это его свойство лежит в основе работы противогриппозных вакцин. Получение гемагглютинина является основной задачей при производстве противогриппозных вакцин посредством сбора вируссодержащей аллантоисной жидкости. Поэтому важно рассмотреть показатели выхода целевого продукта, гемагглютинина, на стадии приемки и стадии сбора вируссодержащей жидкости. Разница в данных показателях определяется количеством поступившего биоматериала на стадии приемки и стадии сбора, учитывающих технологические потери, которые наблюдаются в ходе процесса заражения и культивирования вируса гриппа.

Способность выдерживать иммубиологическую нагрузку – важный качественный показатель куриных эмбрионов, достигаемый качеством производства биоматериала, особенностями кроссов кур и соблюдением технологических параметров. Сокращение количества технологических потерь до 10–15 % позволяет существенно повысить объем производства противогриппозных вакцин, что очень важно в условиях их сезонного производства.

В 2016 г. выход по целевому показателю, количество гемагглютинина от одного куриного эмбриона, от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт составил в среднем 23,2 мкг, от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный на 13,4 %, а от кросса Родонит-3 на 76,1 % выше.

Таблица 4

Сбор ВАЖ с 1 КЭ, мл/КЭ (2019 г.)

Птицефабрика	Кросс кур	2019 г.			
		декабрь – февраль	март – май	июнь – август	в среднем по году
Чайка	Родонит-3	7,6	8,3	9,6	8,83
1-я Минская	Хайсекс браун Декалб уайт	8,2	8,5	8,7	8,42
БелЗОСП	Беларусь коричневый Беларусь аутосексный				

© Вандышев П. Е., 2022

В 2017 г. выход по целевому показателю от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт составил в среднем 44,0 мкг, от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный – 44,7 мкг, а от кросса Родонит-3 – 37,1 мкг. Анализируя сезоны получения гемагглютинина можно отметить, что в 2017 г. его больше получали в среднем в марте – мае, а меньше всего – в июне – августе.

В 2018 г. выход по целевому показателю от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт составил в среднем 43,2 мкг, от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный – 38,9 мкг, а от кросса Родонит- 3 – 45,7 мкг. Анализируя выход гемагглютинина по сезонам года, картина по сравнению с 2017 г. иная – его больше получили в июне – августе (45,4–60,9 мкг), а меньше – в декабре – феврале (30,4–38,9 мкг).

В 2019 г. выход по целевому показателю от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт, Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный – 63,4 мкг, а от кросса Родонит-3 – 70,2 мкг. Выход гемагглютинина по сезонам года в сравнении с 2018 г. – больше получили в марте – мае (71,2–79,7 мкг), а меньше – в декабре – феврале (47,7–50,2 мкг).

Более наглядно выход целевого белка со стадии приемки ВАЖ по годам и кроссам прослеживается на рис. 2.

Итак, анализ выхода по целевому белку показал, что Родонит- 3 более перспективен по сравнению с другими изучаемыми кроссами, что подтверждают результаты 2016–2019 гг.

Далее мы представляем данные по выходу гемагглютинина со стадии сбора ВАЖ в зависимости от различных кроссов. Наглядно это отражено на рис. 3.

В 2016 г. выход гемагглютинина со стадии сбора ВАЖ от одного куриного эмбриона от кроссов Хайсекс браун и Декалб уайт составил в среднем 26,3 мкг, от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный на 20,9 % (+5,5 мкг) выше, а от кросса Родонит-3 выше на 68,1 % (+17,9 мкг).

В 2017 г. кросс Родонит- 3 несколько уступал как Хайсекс браун и Декалб уайт, так и кроссам Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный.

В 2018 г. выход гемагглютинина со стадии сбора ВАЖ от одного куриного эмбриона от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный составил 45,0 мкг, Хайсекс браун и Декалб уайт – в среднем 26,3 мкг.

В 2019 г. от кроссов Беларусь коричневый и Беларусь аутосексный получено на 20,9 % (+5,5 мкг), а от кросса Родонит-3 – на 68,1 % (+17,9 мкг) выше.

Важным показателем в производстве противогриппозных вакцин является процент брака, т.е. неиспользованных куриных эмбрионов (КЭ), полученных на стадии приемки (оценка целостности, жизнеспособности на стадии овоскоп 1) и втором овоскопировании, осуществляемом после инкубирования вируса гриппа.

В рамках работы проводилась оценка технологических потерь в зависимости от периода производства: декабрь – февраль, март – май, июнь – август, что, в свою очередь, коррелирует с изменением внешних температурных параметров и возрастом поголовья.

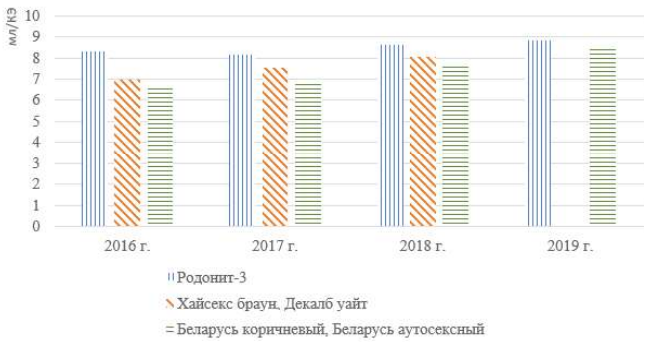

Рис. 1. Сбор ВАЖ с 1 КЭ за период 2016–2019 гг.

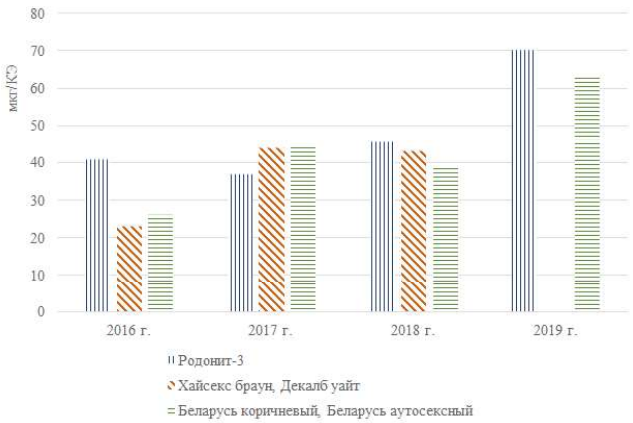

Рис. 2. Выход по целевому белку (ГА) со стадии приемки

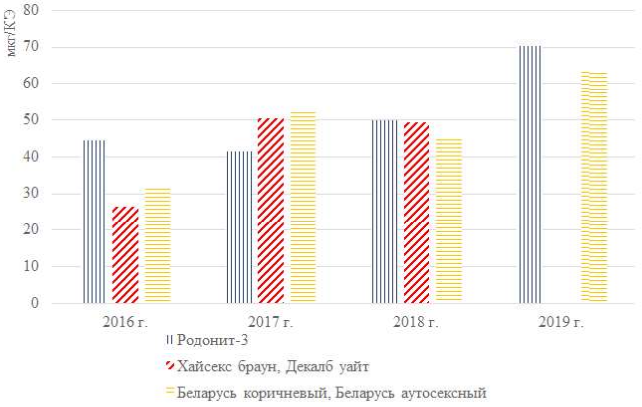

Рис. 3 Выход по целевому белку (ГА) со стадии сбора ВАЖ

Рис. 4. Совокупный брак куриных эмбрионов, %

© Вандышев П. Е., 2022

Полученные нами данные совокупного брака КЭ по годам и периодам исследований свидетельствуют о том, что этот показатель значительно ниже у кросса Родонит-3 – 7,9–10 %, а по другим кроссам он доходил до 19,3 % (рис. 4).

Заключение. Результаты исследований свидетельствуют о том, что по годам выход вируссодержащей аллантоисной жидкости был не одинаков. Оценка данных изучаемых кроссов (Родонит-3, Хайсекс браун, Декалб уайт, Беларусь коричневый, Беларусь аутосексный) показала следующее. Лидирующее положение занял отечественный кросс Родонит-3. В 2016–2019 гг. от одного куриного эмбриона этого кросса получали ВАЖ 8,30–8,83 мл, что выше по сравнению с другими кроссами (Хайсекс браун, Декалб уайт, Беларусь коричневый, Беларусь аутосексный) на 25,8 %. Сходная картина также получена и по выходу гемагглютинина.

Следует отметить, что данная тенденция с годами сохранилась. Однако отмечается повышение в целом выхода вируссодержащей аллантоисной жидкости, что связано с более жестким отбором кур для производства инкубационных яиц, изменением рационов питания, изменением схем вакцинации, обеспечивающих более высокую жизнестойкость поставляемого биоматериала. В 2019 г. разрыв между кроссами по выходу вируссодержащей аллантоисной жидкости от одного куриного яйца сократился до 4,6 %. В доступной литературе данных для сравнения собственных исследований с данными других ученых нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Р. В., Преображенская Э. А., Третьякова И. В. Практикум по ветеринарной вирусологии. М.: КолосС, 2007. 280 с.
2. Бурдашкина В. Н., Дарьин А. И., Шишкина Т. В. Оценка кур материнской формы кросса кобб-500 по воспроизводительным качествам в условиях среднего Поволжья // Нива Поволжья. 2019. № 2 (51). С. 115–121.
3. Госманов Р. Г., Колычев Н. М. Ветеринарная вирусология. М.: КолосС, 2006. 288 с.
4. Забудский Ю.. Репродуктивная функция у гибридной сельскохозяйственной птицы. Сообщение V. Влияние хранения инкубационных яиц // Сельскохозяйственная биология. 2019. Т. 54. № 4. С. 667–680.
5. Ермилова А. Н., Афанасьев С. В., Николашкин А. Н. Разработка технологии выделения вируса гриппа при производстве инактивированных вакцин // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: сб. докл. VI Всерос. науч. конф. молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. Рязань, 2020. С. 173.
6. Катлинский А. В., Шкунова Н. Б., Вандышев П. Е., Афанасьев С. В. Способ получения четырехвалентной вакцины для профилактики гриппа // Патент на изобретение. № заявки: 2020121130. Дата регистрации: 25.06.2020. Дата публикации: 01.09.2021.
7. Колесин И. Д., Житкова Е. М. Модель профилактической эффективности противогриппозной вакцины с поправкой на гипотезу антигенного расстояния // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. № 1. С. 15–18.
8. Красильников И. В., Иванов А. В., Белякова О. В. Способ получения тетравалентной субъединичной противогриппозной вакцины // Патент на изобретение. № RU 2740751 C. № заявки: 2019127120. Год публикации: 2021. Дата регистрации: 28.08.2019. Дата публикации: 20.01.2021.
9. Лиознов Д. А. Результаты клинических исследований первой российской 4-валентой вакцины против гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 4-101. С. 84–89.
10. Мирзоева С. И. Получение инкубационного яйца кроссов Хайсекс белый и Хайсекс коричневый и технология их инкубирования в условиях СХПК «Племптица – Можайское» Вологодского района // Молодые исследователи агропромышленного и лесного комплексов – регионам: материалы III Междунар. молодеж. науч.-практ. конф. Вологда, 2018. С. 52–56.
11. Мифтахутдинов А. В., Гертман А. М., Лыкасова И. А. Актуальные вопросы биотехнологии и ветеринарной медицины: теория и практика. Челябинск, 2018. С. 179.
12. Нечаева Е. А., Радаева И. Ф., Сенькина Т. Ю. Культивирование клеток mdck в бессывороточной питательной среде для получения противогриппозных вакцин // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. 2020. № 1. С. 33–37.
13. Эффективность и безопасность противогриппозных вакцин ультрикс® и совигрипп® у школьников / Ю. В. Пономарева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021. Т. 66. № 4. С. 314.
14. Analysis of the mechanism of mg2+ action on the rnase activity of serratia marcescens endonuclease BioNanoScience / J. Romanova et al. 2017. Vol. 7. No. 2. P. 276–283. DOI 10.1007/s12668-016-0358-y.
15. Строганова И. Я. Куриные эмбрионы и их использование в вирусологии: метод. указания к лабораторным занятиям; Красноярский государственный аграрный университет. Красноярск, 2013. 19 с.
16. Троценко Н. И., Белоусов Р. В., Преображенская Э. А. Практикум по ветеринарной вирусологии. М.: Колос, 1989. 272 с.
17. Харченко Е. П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18. № 5. С. 70–84.
18. Semi-perfusion cultures of suspension MDCK cells enable high cell concentrations and efficient influenza A virus production / T. Bissinger et. al. 2019. T. 37. Vol. 47. P. 7003–7010.
19. Characterization of influenza virus PR8 strain cultured in embryonated eggs by cryo-electron tomography / Q. Chen et. al. // Biochemical andBiophysical Research Communications. 2019. T. 516. Vol. 1. P. 56–62.
20. Che G., de Jong M.C.M. The PB1 gene from H9N2 avian influenza virus showed high compatibility and increased mutation rate after reasserting with a human H1N1 influenza virus / H. Cui et. al. // Virology Journal. 2022. T. 19. Vol. 1.
21. Effects of Avian Eggshell Oiling With Diluted Bitumen Show Subtethal Embryonic Aromatic Compound Exposure / M. D. King et. al. // Environmental Taxicology and Chemistry. 2022. T. 41. Vol. 1. P. 159–174.
22. Technical steps towards enhanced localization of proteins in cultural heritage samples by immunofluorescence microscopy and micro-reflectance imaging spectroscopy / D. Tambburini et al. // Microchemical Journal. 2022. T. 176. No. 107243.
23. Suzuki N., Abe T., Natsuka S. Structual analysis of N-glycans in chicken trahea and lung reveals reveals potential receptors of chicken influenza viruses // Scientific Reports. 2022. T. 12. Vol. 1. No. 2081.
24. The molecular determinants of antigenetic drift in a novel avian influenza A (H9N2) variant virus / Y. Zheng et. al. // Virology Journal. 2022. T. 19. Vol. 1. No. 22.
25. Xu X., Jackson A. R., Gonzalez J. M. The effects of in ovo nicotinamide riboside dose on broiler myogennes.-Poultry Science. 2021. T. 100. Vol. 100. No. 100926.

© Вандышев П. Е., 2022

REFERENCES

1. Belousova R. V., Preobrazhenskaya E. A., Tretyakova I. V. Workshop on veterinary virology. M.: KolosS; 2007. 280 p. (In Russ.).

2. Burdashkina V. N., Darin A. I., Shishkina T. V. Evaluation of maternal chickens of the cobb-500 cross for reproductive qualities in the conditions of the middle Volga region. *Niva Povolzhya*. 2019;2(51): 115–121. (In Russ.).

3. Gosmanov R. G., Kolychev N. M. Veterinary virology. M.: KolosS; 2006. 288 p. (In Russ.).

4. Zabudsky Yu. Reproductive function in hybrid poultry. Message V. Effects of storage of hatching eggs. *Agricultural biology*. 2019;54(4):667–680. (In Russ.).

5. Ermilova A. N., Afanasiev S. V., Nikolashkin A. N. Development of technology for isolation of the influenza virus in the production of inactivated vaccines. Innovative technologies in medicine: the view of a young specialist: Sat. report VI All-Russian. scientific conf. young specialists, graduate students, residents. Ryazan; 2020. P. 173. (In Russ.).

6. Katlinsky A. V., Shkunova N. B., Vandyshev P. E., Afanasiev S. V. A method for obtaining a tetravalent vaccine for the prevention of influenza. Patent for invention. Application No.: 2020121130. Registration date: 06/25/2020. Publication date: 09/01/2021. (In Russ.).

7. Kolesin I. D., Zhitkova E. M. A model of the prophylactic efficacy of an influenza vaccine adjusted for the antigenic distance hypothesis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020;(1):15–18. (In Russ.).

8. Krasilnikov I. V., Ivanov A. V., Belyakova O. V. Method for obtaining a tetravalent subunit influenza vaccine // Patent for invention. No. RU 2740751 C. Application No.: 2019127120. Publication year: 2021. Registration date: 28.08.2019. Publication date: 01/20/2021. (In Russ.).

9. Lioznov D. A. Results of clinical trials of the first Russian 4-valent influenza vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(4-101):84–89. (In Russ.).

10. Mirzoeva S. I. Obtaining hatching eggs of crosses Hisex white and Hisex brown and the technology of their incubation in the conditions of the SHPK "Plemptitsa - Mozhayskoye" of the Vologda region. Young researchers of the agro-industrial and forestry complexes - regions: materials of the III Intern. youth scientific-practical. conf. Vologda; 2018. P. 52–56. (In Russ.).

11. Miftakhutdinov A. V., Gertman A. M., Lykasova I. A. Topical issues of biotechnology and veterinary medicine: theory and practice. Chelyabinsk; 2018. P. 179. (In Russ.).

12. Nechaeva E. A., Radaeva I. F., Senkina T. Yu. Cultivation of mdck cells in a serum-free nutrient medium to obtain influenza vaccines. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: natural and technical sciences*. 2020;(1):33–37. (In Russ.)

13. Efficacy and safety of influenza vaccines Ultrix® and Sovigripp® in schoolchildren / Yu. V. Ponomareva et al. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(4):314. (In Russ.).

14. Analysis of the mechanism of mg2+ action on the rnase activity of serratia marcescens endonuclease BioNanoScience / J. Romanova et al. 2017;7(2):276–283. DOI 10.1007/s12668-016-0358-y.

15. Stroganova I. Ya. Chicken embryos and their use in virology: method. instructions for laboratory classes; Krasnoyarsk State Agrarian University. Krasnoyarsk; 2013. 19 p. (In Russ.).

16. Trotsenko N. I., Belousov R. V., Preobrazhenskaya E. A. Workshop on veterinary virology. M.: Kolos; 1989. 272 p. (In Russ.).

17. Kharchenko E. P. Search for a universal influenza vaccine: opportunities and limitations. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2019;18(5):70–84. (In Russ.).

18. Semi-perfusion cultures of suspension MDCK cells enable high cell concentrations and efficient influenza A virus production / T. Bissinger et. al. 2019;37(47):7003–7010.

19. Characterization of influenza virus PR8 strain cultured in embryonated eggs by cryo-electron tomography / Q. Chen et. al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;516(1):56–62.

20. Che G., de Jong M.C.M. The PB1 gene from H9N2 avian influenza virus showed high compatibility and increased mutation rate after reasserting with a human H1N1 influenza virus / H. Cui et. al. *Virology Journal*. 2022;19.

21. Effects of Avian Eggshell Oiling With Diluted Bitumen Show Subtethal Embryonic Aromatic Compound Exposure / M. D. King et. al. *Environmental Taxicology and Chemistry*. 2022;41(1):159–174.

22. Technical steps towards enhanced localization of proteins in cultural heritage samples by immunofluorescence micr and microreflection imaging spectroscopy / D. Tambburini et al. *Microchemical Journal*. 2022;176(107243).

23. Suzuki N., Abe T., Natsuka S. Structual analysis of N-glycans in chicken trahea and lung reveals reveals potential receptors of chicken influenza viruses. *Scientific Reports*. 2022;12; 1(2081).

24. The molecular determinants of antigenetic drift in a novel avian influenza A (H9N2) variant virus / Y. Zheng et. al. *Virology Journal*. 2022;19;1(22).

25. Xu X., Jackson A. R., Gonzalez J. M. The effects of in ovo nicotinamide riboside dose on broiler myogennes.-Poultry Science. 2021;100;100(100926).

Статья поступила в редакцию 10.06.2022; одобрена после рецензирования 15.06.2022; принята к публикации 17.06.2022.

The article was submitted 10.06.2022; approved after reviewing 15.06.2022; accepted for publication 17.06.2022.

© Вандышев П. Е., 2022