



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) B (11) 35175
(51) C12N 7/00 (2006.01)
C12R 1/92 (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 2021/0334.1

(22) 26.05.2021

(45) 02.07.2021, бюл. №26

(72) Кутумбетов Леспек Бекболатович; Керимбаев Аслан Амангельдиевич; Мырзахметова Балжан Шайзадаевна; Орынбаев Мухит Бармакулы; Закарья Кунсулу Дальтоновна; Жугунисов Куандык Даулетбаевич; Султанкулова Куляйсан Турлыбаевна; Касенов Мархабат Мелисбекович; Абдураимов Ергали Оринбасарович; Хайруллин Берик Мухитович; Нурабаев Сергазы Шуратбаевич; Наханов Азиз Куралбаевич

(73) Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан

(56) KZ 34762 B, 08.12.2020

CN 112175913 A, 05.01.2021

RU 2263144 C2, 27.10.2005

CN 1981032 A, 13.06.2007

(54) АТТЕНУИРОВАННЫЙ ШТАММ «SARS-COV-2/НИИПББ-2021» ВИРУСА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СРЕДСТВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ

(57) Изобретение относится к области медицинской вирусологии и может быть использовано при изготовлении средств специфической профилактики и лабораторной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19.

Технический результат, обеспечиваемый изобретением, выражается в получении аттенуированного штамма вируса коронавирусной инфекции COVID-19, обладающего достаточной репродуктивной активностью в культуре клеток Vero, антигенностью, способной стимулировать в организме привитых модельных животных (хорьков и/или кошек и/или сирийских хомячков, белых мышей, обезьян Макак-резус) и человека формирование вирусспецифических антител в титрах от $4,0 \pm 0,5 \log_2$, являющихся показателем иммунности организма против коронавирусной инфекции COVID-19.

Аттенуированный штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» вируса коронавирусной инфекции COVID-19, рода *Coronavirus* семейства *Coronaviridae* депонирован в РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан и входит в коллекцию под коллекционным номером M-2-21/D, используемый для приготовления средств специфической профилактики и лабораторной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19.

(19) KZ (13) B (11) 35175

Изобретение относится к области медицинской вирусологии и может быть использовано при изготовлении средств специфической профилактики и лабораторной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19.

Известен штамм «SARS-CoV-2/KZ_Almaly/04.2020» коронавирусной инфекции COVID-19, используемый при изготовлении средств лабораторной диагностики и специфической профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 и оценке эффективности биологической защиты вакцин против указанной болезни [Кутумбетов Л.Б., Орынбаев М.Б., Закарья К.Д., Керимбаев А.А., Жугунисов К.Д., Султанкулова К.Т., Мырзахметова Б.Ш., Наханов А.К., Касенов М.М., Абдураимов Е.О., Хайруллин Б.М., Копеев С.К. Штамм «SARS-CoV-2/KZ_Almaly/04.2020» коронавирусной инфекции COVID-19, используемый при изготовлении средств лабораторной диагностики и специфической профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 и оценке эффективности биологической защиты вакцин против указанной болезни//Патент РК №34762 от 08.12.2020 г.].

Недостатком известного штамма вируса является наличие инфекционности и, в связи с чем, непригодность к использованию в изготовлении репродуктивной/живой вакцины и необходимость применения условий биологической безопасности третьего уровня.

Задачей изобретения является получение штамма вируса коронавирусной инфекции COVID-19, пригодного для изготовления репродуктивной вакцины и диагностических препаратов без использования условий биологической безопасности третьего уровня.

Технический результат, обеспечиваемый изобретением, выражается в получении штамма вируса коронавирусной инфекции COVID-19, обладающего достаточной репродуктивной, антигенной и иммуногенной активностью, способной стимулировать в организме привитых модельных животных и человека формирование вирусспецифических антител.

Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» коронавируса, используемый для изготовления средств специфической профилактики и лабораторной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19, депонирован в РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» КН МОН РК.

Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» вируса коронавирусной инфекции COVID-19 входит в коллекцию РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» КН МОН РК под коллекционным номером М-2-21/D.

Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» вируса коронавирусной инфекции COVID-19 получен из штамма «SARS-CoV-2/KZ_Almaly/04.2020» вирулентного вируса, происходящего от эпидемического изолята возбудителя, выделенного от больного человека, принимавшего терапевтический курс от коронавирусной инфекции

COVID-19 в инфекционной клинической больнице г. Алматы в 2020 году, путем адаптационной репродукции в культуре клеток Vero (WHO), аттенуации множественными пассажами и клонирования отдельных вирионов с помощью предельных разведений.

Полученный штамм характеризуется следующими признаками

Назначение штамма: штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» вируса коронавирусной инфекции COVID-19 не обладает патогенностью и предназначен для изготовления репродуктивной вакцины и диагностических препаратов.

Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» вируса коронавирусной инфекции COVID-19 обладает способностью активно репродуцироваться *in vitro* в культуре клеток Vero, вызывать в организме привитых модельных животных (белых мышей, сирийских хомяков, хорьков, макак-резусов) и человека формирование специфических антител.

Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» коронавируса получают путем репродукции в культуре клеток Vero.

Морфологические признаки. Размер вирионов коронавируса штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» составляет от 50 до 200 нм.

Культуральные свойства. Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» коронавируса репродуцируется в культуре клеток Vero, накапливается в титрах $10^{6.50}$ - $10^{8.50}$ ТЦД₅₀/см³, вызывающих 50% инфекционный эффект в культуре клеток. Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» коронавируса репродуцируется в культуре клеток Vero с проявлением ЦПД (цитопатогенное действие) и накапливается в максимальных титрах в течение 24-36 ч после инфицирования. Цитопатогенное действие вируса характеризуется округлением инфицированных клеток, в первые 24 ч единичных клеток, а в последующие 24 ч в массовом порядке, и последующей десквамацией их от поверхности твердого субстрата и состава монослоя культуры клеток и переходом в неразрушенном виде в культуральную жидкость.

Антигенные свойства. Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» коронавируса в организме привитых хорьков, сирийских хомяков, кошек, обезьян Макак-резус, человека стимулирует образование вируснейтрализующих антител в титрах от $4,0 \pm 0,5 \log_2$ и выше.

Патогенные свойства: Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» коронавируса аттенуированный и не обладает патогенностью по отношению к модельным животным (хорькам, кошкам, сирийским хомякам, обезьян макак-резус) и человеку при интраназальном, подкожном и внутривенном методах заражения.

Иммуногенные свойства: Штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» вируса коронавирусной инфекции COVID-19, репродуцированный в культуре клеток Vero, в дозе 10^3 ТЦД₅₀/гол и более обладает способностью репродуцироваться в организме привитых модельных животных и человека без проявления патогенности, стимулируя

формирование факторов гуморального иммунитета в виде вируснейтрализующих антител, выявляемых в тесте *in vitro* на 14 сутки.

Животные с вируснейтрализующими антителами приобретают невосприимчивость к заражению вирулентным вирусом SARS-CoV-2 коронарусной инфекции COVID-19 в дозе не менее $10^{4,5}$ ТЦД₅₀/см³.

Стабильность свойств при пассировании: Основные биологические свойства (цитопатогенность, авирулентность, антигенность, иммуногенность) аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронарусной инфекции COVID-19 при пассировании в культуре клеток Vero сохраняются на протяжении не менее 20 пассажей.

Сохраняемость. Штамм вируса коронарусной инфекции COVID-19 «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» в виде культуральной суспензии, высушенной с сахарозо-пептонным-желатиновым стабилизатором, не снижает свою биологическую активность в течение 6 месяцев при температуре $4 \pm 1^\circ\text{C}$ и минус 40°C (срок наблюдения).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

В дальнейшем представлено описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Данные варианты осуществления описаны для лучшего понимания изобретения. Дополнительно следует отметить, что существует возможность проведения модификации представленного способа для его более лучшего осуществления. Ниже представлены примеры возможности осуществления изобретения.

Пример 1. Получение культуральной биомассы аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронарусной инфекции COVID-19 для приготовления средств специфической профилактики и лабораторной диагностики одноименной болезни

Культуральную биомассу аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронарусной инфекции COVID-19 получают репродукцией его в культуре клеток Vero (WHO). Для этого вначале готовят монослойную культуру клеток Vero (WHO) путем выращивания ее в матрасах и/или круговых сосудах и/или клеточных фабриках с использованием питательной среды ДМЕМ с содержанием 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота. Ампулу с культурой клеток извлекают из жидкого азота, содержимое размораживают в водяной бане с температурой 40°C в течение 1-2 минут, асептически вскрывают и размороженную суспензию клеток высевают в матрас с питательной средой ДМЕМ, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота. Перед высевом определяют концентрацию и жизнеспособность размороженных клеток. Концентрация клеток должна быть не менее 10^5 кл/см³ и не менее 90% жизнеспособных. Культуру клеток в матрасе, посеянную после криоконсервации, инкубируют при температуре 37°C до формирования монослоя

клеток. Морфофункциональные показатели культуры клеток устанавливают ежедневной микроскопией. Клетки по морфологии должны быть эпителиоподобными с видимыми ядрами и клеточной оболочкой. В цитоплазме не должно быть вакуолей и зернистости. Через 24 или 48 ч, в зависимости от скорости роста, после высева в матрасах с культурой клеток питательную среду заменяют на свежую. На 2-3 сутки после формирования полного монослоя культуру клеток пересевают в новые матрасы/круговые сосуды/клеточные фабрики в соотношении 1:3-1:4 и получают посевную партию клеток. Из посевной партии культуры клеток путем пересева, также в соотношении 1:3-1:4, получают рабочую биомассу монослойной культуры клеток 1-2 суточного культивирования, которая используется для репродукции целевого вируса.

Для освежения и размножения используют высушенный или криоконсервированный в ампулах или флаконах образец штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021». Ампулы или флаконы в количестве 1-2 штук с вирусом вскрывают асептически. Сухие образцы растворяют стерильной инъекционной водой или питательной средой для культур клеток, вливая в ампулу или флакон в объеме равном объему вируса до сушки. После полного растворения содержимое ампул/флаконов объединяют и используют для заражения культуры клеток. Криоконсервированные образцы размораживают при комнатной температуре, готовят среднюю пробу, объединяя содержимое ампул/флаконов, и используют для заражения культуры клеток.

Для заражения на монослойную культуру клеток, после удаления ростовой питательной среды, наносят размороженную или регидратированную вирусную суспензию штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронарусной инфекции COVID-19 в дозе из расчета 0,01-0,0001 ТЦД₅₀/кл, доливают питательную среду или раствор Хенкса в сосуд в объеме до 5% от общего объема сосуда/матраса/клеточной фабрики и помещают на инкубацию при температуре 37°C в течение 60 минут. Затем содержимое удаляют, вносят поддерживающую питательную среду в объеме от 10% до 20% от общего объема сосуда/матраса/клеточной фабрики с содержанием 5% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота и продолжают культивирование при той же температуре, ежедневно микроскопируя монослой клеток на наличие репродукции вируса. Наличие и репродукцию вируса устанавливают по цитопатогенному действию (ЦПД). При развитии ЦПД вируса у не менее 70% клеток монослоя (2-3 сутки) сосуды с культурой клеток подвергают замораживанию при температуре минус 40°C и ниже в течение от 18 ч. Затем культуральную суспензию в сосудах размораживают при комнатной температуре, объединяют, получая общую культуральную биомассу вируса.

Из общей культуральной биомассы отбирают пробы для определения стерильности и титра вируса.

Вирусная суспензия штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» должна быть стерильной от посторонних микробиологических контаминантов, иметь титр цитопатогенности от $10^{6,0}$ ТЦД₅₀/см³ и выше в культуре клеток Vero (WHO).

Вирусную суспензию, стандартную по стерильности и цитопатогенности, смешивают со стабилизирующей средой, приготовленной заранее, в равных объемных соотношениях, фасуют по 1,0-2,0 см³ в ампулы или флаконы и подвергают сублимационной сушке в асептических условиях.

В качестве стабилизирующей среды для сублимационной сушки вируса используют раствор, содержащий пептон 4%, сахарозу 10% и желатин 1%. Для приготовления этой среды по отдельности в дистиллированной воде готовят раствор сахарозы и пептона в концентрациях 8% и 20%, соответственно. После полного растворения компонентов их стерилизуют кипячением или автоклавированием при 0,5 атм в течение 30 минут. Растворы объединяют в равных объемных соотношениях, при котором содержание компонентов уменьшается двукратно, составляя 4% и 10%. В небольшом объеме дистиллированной воды растворяют желатин, подвергают автоклавированию при 0,5 атм в течение 30 минут и вносят его в горячем виде в смесь раствора сахарозы и пептона. Количество желатина в конечной концентрации к общему объему стабилизатора должно быть в пределах 1%.

Приготовленный в высушенной форме штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 используют в качестве матрикса для получения культуральной биомассы при изготовлении средств специфической профилактики и диагностики.

Пример 2. Стандартизация аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19

Штамм вируса стандартизируют по стерильности от микробиологических контаминантов, цитопатогенности активности в культуре клеток Vero, апатогенности, реверсibilityности, антигенности и иммуногенности на восприимчивых животных – хорьках и/или кошках и/или сирийских хомяках и/или обезьянах макаках-резус.

Определение стерильности. Стерильность определяют по ГОСТ 28085-2013. Вирусная биомасса должна быть стерильной от посторонних микробиологических контаминантов.

Определение цитопатогенного титра вируса. Цитопатогенный титр вируса определяют титрованием в культуре клеток Vero (WHO), приготовленной монослойно в плоскодонных лунках многолуночных (24, 48, 96 лунок) планшетов. Для этого предварительно за 1-2 дня высевают культуру клеток в многолуночные планшеты в посевной концентрации $3-5 \times 10^4$ клеток/см³ и после формирования монослоя клеток на дне лунок используют ее для титрования вируса. По готовности культуры клеток ex tempore готовят 10-

кратные разведения испытуемой культуральной вирусной суспензии/биомассы от 10^{-1} до 10^{-8} на питательной среде ДМЕМ с добавлением 2% эмбриональной сыворотки крови крупного рогатого скота. Каждым разведением вируса заражают культуру клеток в 4-х лунках многолуночного планшета. Титрацию проводят в трех повторностях. Культуру клеток в планшетах с титруемым вирусом помещают при температуре 37°C и в течение 5 дней, начиная со второго, проводят учет результатов титрования. Наличие вируса в каждой лунке устанавливают по ЦПД в монослое клеток, а каждая лунка берется за единицу чувствительного тест-объекта. Титр вируса рассчитывают по методу Рида и Менча.

Титр вируса в культуральной биомассе должен быть не ниже $10^{6,0}$ ТЦД₅₀/см³.

Определение апатогенности вируса на животных. Апатогенность штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 определяют на хорьках и/или кошках и/или сирийских хомяках. Для этого отбирают интактных от коронавирусной инфекции хорьков и/или кошек в возрасте от 6 до 12 месяцев и/или сирийских хомяков 6-8 недель.

Испытуемой вирусной суспензией, содержащей не менее $10^{6,0}$ ТЦД₅₀/см³ аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19, заражают интраназально 4-6 животных одного вида, восприимчивого к одноименной болезни, путем введения интраназально в дозе 0,1-0,3 см³. Одну группу животных из 4-6 голов оставляют в контроле без инокуляции вируса. За всеми (инфицированными и контрольными) животными ведут клиническое наблюдение в течение 14 дней с измерением температуры тела и взвешиванием живой массы. При этом контрольных животных содержат в отдельном помещении, исключая возможность передачи вируса им от животных, привитых испытуемым вирусом.

В период наблюдения фиксируют в специальном журнале все клинические признаки вероятно развивающихся патологий, по которым, вместе с данными термометрии и взвешивания, проводится оценка патогенности возбудителя болезни.

Вирус не должен вызывать каких-либо патологий у привитых животных, у них не должна отмечаться гипер- или гипотермия, а живая масса и ее прирост должны быть в пределах уровня живой массы и ее прироста контрольной группы.

Определение реверсibilityности вируса. Полноту аттенуации и отсутствия возможной реверсии патогенных свойств вируса проверяют путем последовательного пассирования в организме восприимчивых животных. Для этого отбирают интактных от коронавирусной инфекции хорьков и/или кошек в возрасте от 6 до 12 месяцев и/или сирийских хомяков 6-8 недель.

Испытуемой вирусной суспензией, содержащей не менее $10^{6,0}$ ТЦД₅₀/см³ аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19, заражают

интраназально 6-9 животных одного вида, восприимчивого к одноименной болезни, путем введения интраназально в дозе 0,1-0,3 см³.

За животными ведут ежедневное клиническое наблюдение и на 3, 5, 7 сутки убивают по 2-3 животных. От трупов извлекают трахею, бронхи и легкие, готовят из них 40% суспензию на физиологическом растворе хлорида натрия с pH 7,2-7,4, очищают от тканевых частиц центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин и одну ее часть вводят интраназально в дозе по 0,1-0,3 см³/гол второй партии животных того же вида, свободных от коронавирусной инфекции COVID-19. Оставшуюся вторую часть тканевой суспензии исследуют на наличие генома, с помощью ПЦР, и репродуктивного вируса, путем заражения и трехкратного пассирования в культуре клеток Vero.

За животными второй группы ведут также ежедневное клиническое наблюдение и на 3, 5, 7 сутки убивают по 2-3 животных. От трупов извлекают трахею, бронхи и легкие, готовят из них 40% суспензию на физиологическом растворе хлорида натрия с pH 7,2-7,4, очищают от тканевых частиц центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин. Одну часть полученной тканевой суспензии вводят интраназально в дозе по 0,1-0,3 см³/гол третьей партии животных того же вида, свободных от коронавирусной инфекции COVID-19, оставшуюся вторую часть исследуют на наличие генома и репродуктивного вируса, также как и после первого пассажа на животных.

За животными третьей группы ведут также ежедневное клиническое наблюдение и на 3, 5, 7 сутки убивают по 2-3 животных. От трупов извлекают трахею, бронхи и легкие, готовят из них 40% суспензию на физиологическом растворе хлорида натрия с pH 7,2-7,4, очищают от тканевых частиц центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин. Полученную тканевую суспензию исследуют на наличие генома и репродуктивного вируса SARS-CoV-2 штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021».

Аттенуированный вирус считается не реверсильным, в случае отсутствия клинических признаков заболевания у всех животных во всех трех пассажах и отсутствия его репродуктивной формы и генома в ткани легких животных, использованных для третьего пассажа.

Определение антигенности и иммуногенности вируса на животных. Для установления антигенности и иммуногенности используют беспородных белых мышей и/или сирийских хомяков и/или хорьков и/или обезьян Макак-резус. Антигенность и иммуногенность аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 оценивают по наличию и уровню антител, нейтрализующих вирус, в организме модельных животных, привитых целевым вирусом. Для этого модельных животных одного или нескольких видов в количестве 4-6 голов прививают внутримышечно испытуемым вирусом в дозе 10^{3,0} ТЦД₅₀/0,5 см³, предварительно собрав

образцы сыворотки крови. Аналогичное количество животных оставляют в контроле, привив их физиологическим раствором натрия хлорида в дозе 0,5 см³ внутримышечно. Затем за привитыми и контрольными животными ведут клиническое наблюдение с измерением температуры тела и живой массы в течение 21 сутки. По истечению указанного времени от животных собирают образцы сыворотки крови и исследуют их вместе с образцами, собранными перед прививкой, в реакции нейтрализации в монослойной культуре клеток Vero, приготовленной в 96-луночных плоскодонных планшетах.

Для постановки реакции нейтрализации парные образцы сыворотки крови, собранные до и на 21 сутки после прививки, подвергают термоинактивации в водяной бане с температурой 56°C в течение 30 мин, затем каждый образец сыворотки крови смешивают в равных объемных соотношениях с вирусом, имеющим титр цитопатогенности не ниже 10^{5,0} ТЦД₅₀/см³. Смесь выдерживают в течение 60 минут при температуре 37°C или при температуре 4-6°C в течение 18-24 ч и подвергают титрованию в культуре клеток Vero, приготовленной монослоем в плоскодонных многолуночных планшетах. Культуру клеток с титрацией вируса культивируют при температуре 37°C в течение 5 суток, микроскопируя ежедневно состояние монослоя. Учет результатов проводят по ЦПД и устанавливают титр вируса по отдельности в смеси с образцами сыворотки крови, собранными до инфицирования вирусом и образцами сыворотки крови, собранными на 21 сутки после инфицирования. Вычисляют разницу титра вируса, полученной в смеси с парными сыворотками крови каждого животного. Искомая разница (индекс) должна быть не менее 3,0 Ig ТЦД₅₀.

Образец или биомассу аттенуированного штамма «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19, соответствующую по стерильности, цитопатогенному титру в культуре клеток Vero, апатогенности, антигенности и иммуногенности приведенным выше параметрам, используют в технологии изготовления средств специфической профилактики и лабораторной диагностики.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Аттенуированный штамм «SARS-CoV-2/НИИПББ-2021» вируса коронавирусной инфекции COVID-19, рода Coronavirus семейства Coronaviridae депонирован в РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан и входит в коллекцию этого предприятия под коллекционным номером М-2-21/D, используемый для приготовления средств специфической профилактики и лабораторной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19.

35175

Верстка Ф. Сопакова
Корректор Г.Косанова