

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ МОРСКИХ СВИНОК ВАКЦИННЫМ ПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ ВИРУСА ПУУМАЛА

С.С. Курашова¹, М.В. Баловнева¹, А.А. Ишмухаметов^{1,2}, Р.Д. Теодорович¹,
Ю.В. Попова¹, Е.А. Ткаченко¹, Т.К. Дзагурова¹

¹ ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Резюме. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает в РФ ведущее место среди природноочаговых инфекций. Вакцина против ГЛПС находится на стадии доклинических и клинических испытаний. Для возбудителей ГЛПС отсутствует лабораторная модель инфекции, поэтому иммуногенность вакцины определяют по индукции нейтрализующих вирус антител (НАТ). Цель исследования — анализ влияния схемы дозирования иммуногена на динамику титра НАТ на модели морских свинок после введения экспериментального хантавирусного вакцинного препарата (ХВП) на основе вируса Пуумала. Количественная оценка нейтрализующих антител в реакции нейтрализации по 50%-му подавлению фокособразующих единиц (РН/ФОЕ₅₀) в культуре клеток Vero представлена в виде средней геометрической величины титра антител, выраженной в двоичных логарифмах (log₂). Двукратную иммунизацию морских свинок проводили с интервалом 14 дней, бустерное введение — на 182 день, по 0,3 мл в мышечную ткань бедра в неразведенном виде (ХВП-н/р) и в разведении 1/10 (ХВП-1/10). Для определения НАТ кровь отбирали каждые 14 дней. Через 14 дней после первой иммунизации ХВП-н/р НАТ определялись в титре 5,5±0,3, а для ХВП-1/10 — 4,8±0,3 (p < 0,0001). После второй иммунизации ХВП-н/р и ХВП-1/10 максимальное увеличение НАТ наблюдали до 9±0,2 на 42 день, и 6,5±0,2 на 14 день соответственно. В дальнейшем наблюдалось снижение титра НАТ до 6,2±0,3 и 5±0,3 к 308 дню после первой иммунизации. Бустерное введение ХВП-н/р индуцировало повышение уровня НАТ до 9,5±0,3, а ХВП-1/10 — до 6,5±0,3. Стоит отметить, что после бустерного введения наблюдалась индукция статистически значимо более высоких значений НАТ на 238 день после первой иммунизации ХВП-н/р и на 294 день после ХВП-1/10, с последующей тенденцией к их снижению. Результаты исследования свидетельствуют о раннем формировании иммунного ответа, интенсивность которого зависела от дозы вводимого иммуногена. Бустерное введение иммуногена через 3 месяца от начала иммунизации существенно усиливало иммунный ответ пропорционально вводимой дозе иммуногена. Длительное персистирование НАТ после двукратной иммунизации указывает на возможность применения бустерного введения иммуногена через год.

Адрес для переписки:

Курашова Светлана Сергеевна
108819, Россия, Москва, пос. Московский, п. Института
полиомиелита, двлд. 8, корп. 1, ФГАНУ Федеральный научный
центр исследований и разработки иммунобиологических
препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита).
Тел.: 8 965 309-32-41.
E-mail: svetlanak886@yandex.ru

Contacts:

Svetlana S. Kurashova
108819, Russian Federation, Moscow, Settlement "Moskovskiy",
Village of Institute of Poliomyelitis, Premises 8, build. 1, Chumakov
Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-
and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute
of Poliomyelitis).
Phone: +7 965 309-32-41.
E-mail: svetlanak886@yandex.ru

Для цитирования:

Курашова С.С., Баловнева М.В., Ишмухаметов А.А., Теодорович Р.Д.,
Попова Ю.В., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. Гуморальный иммунный
ответ после иммунизации морских свинок вакцинным препаратом
на основе вируса Пуумала // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 5.
С. 971–975. doi: 10.15789/2220-7619-IRE-1956

Citation:

Kurashova S.S., Balovneva M.V., Ishmukhametov A.A., Teodorovich R.D.,
Popova Yu.V., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K. Immune response evaluation
in the guinea pigs after immunization with the experimental Puumala virus
vaccine // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2022, vol. 12, no. 5, pp. 971–975. doi: 10.15789/2220-7619-IRE-1956

Данные эксперимента позволяют подобрать оптимальную схему вакцинации (дозу и время бустерного введения иммуногена). Иммунологическая эффективность и протективная активность такой схемы вакцинации может быть оценена только по результатам клинических испытаний.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, вирус Пуумала, хантавирусный вакцинный препарат, схема вакцинации, нейтрализующие антитела, иммунный ответ.

IMMUNE RESPONSE EVALUATION IN THE GUINEA PIGS AFTER IMMUNIZATION WITH THE EXPERIMENTAL PUUMALA VIRUS VACCINE

Kurashova S.S.^a, Balovneva M.V.^a, Ishmukhametov A.A.^{a,b}, Teodorovich R.D.^a, Popova Yu.V.^a, Tkachenko E.A.^a, Dzagurova T.K.^a

^a Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^b Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. In the Russian Federation, the vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome is at the stage of preclinical and clinical trials. The aim of the study was to analyze an effect of vaccine schedule on neutralizing antibodies (nAB) dynamics in guinea pig models applied with experimental Puumala virus based hantavirus vaccine (HV). Quantitative evaluation of neutralizing antibodies was presented as antibody titer geometric mean expressed in binary logarithms (\log_2) by the 50% reduction of focus-forming units (FRNT₅₀) in Vero cell in the focus reduction neutralization test. The HV dual inoculation to guinea pigs was carried out in 14 day intervals, booster injection was applied on day 182 after the onset, in the thigh muscle tissue by using 0.3 ml undiluted (HV-u/d) and in the 1/10 dilution (HV-1/10). nAB titer on day 14 after the first HV-u/d and HV-1/10 injection was measured to be at titer of 5.5 ± 0.3 and 4.8 ± 0.3 , respectively. After the second injection, the nAB peak was as high as 9 ± 0.2 on day 42 after the first HV-u/f injection, and 6.5 ± 0.2 on day 14 after the HV-1/10 injection. nAB decreased down to 6.2 ± 0.3 and 5 ± 0.3 , respectively, on day 364 after the first injection. The booster HV-u/d and HV-1/10 injection induced increase in nAB up to 9.5 ± 0.3 and 6.5 ± 0.3 , respectively. After the booster injection, it induced significantly higher nAB observed on day 238 after the first HV-u/d injection and delayed up to the 294 day for the HV-1/10. The results of the study indicated the early formation of the immune response, long-term nAB persistence and significantly enhanced immune response after the booster injection on day 182, which indicated a potential for the booster injection a year later. The immunological efficacy and protective activity of the vaccine schedule may be finally assessed according to the results of clinical trials.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, Puumala virus, hantavirus vaccine, vaccination schedule, neutralizing antibodies, immune response.

Введение

Хантавирус Пуумала является одним из шести возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Патогенные хантавирусы в составе рода *Orthohantavirus* входят в семейство *Hantaviridae*, порядок *Bunyavirales* [11]. Более 97% всех случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в России этиологически обусловлены вирусом Пуумала, около 3% — другими 5 возбудителями ГЛПС — вирусами Хантаан, Сеул, Амур, Куркино и Сочи [10], что указывает на ведущую этиологическую роль вируса Пуумала в структуре заболеваемости ГЛПС в России.

Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости ГЛПС, расширение ареала инфекции, отсутствие специфических средств лечения и малая эффективность неспецифической профилактики обуславливают социальную и медицинскую значимость внедрения вакцины для профилактики ГЛПС [10].

Успех вакцинации зависит от качества, величины и длительности генерируемого адап-

тивного иммунного ответа, что в свою очередь зависит от схемы дозирования иммуногена [5].

В последние годы наблюдается тенденция пересмотра схем дозирования вакцин, используемых на регулярной основе, как это произошло с вакциной Превенар 13[®] (Pfizer) для профилактики пневмококковой инфекции, с установленной оптимальной схемой введения двух доз с двухнедельным интервалом и третьей в качестве бустера [6]. Подобному пересмотру подверглись схемы введения вакцин Imovax[®] (Sanofi Pasteur) против полиомиелита, RabAvert[®] (Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH) против бешенства человека с целью сокращения количества доз вакцины с 5 до 4 доз [9]; для Gardasil[®]9 (Merck), четырехвалентной Gardasil[®] (Merck) и двухвалентной Cervarix[®] (GlaxoSmithKline) против вируса папилломы человека — с 3 доз до 2 в возрасте до 15 лет [8].

В этой связи целесообразно подбирать оптимальную схему дозирования вакцин для поддержания приемлемого уровня защитных гуморальных антител до выхода на клиничес-

кие испытания, позволив избежать пересмотра схемы вакцинации в будущем. Как было показано в предыдущих исследованиях, уровень нАТ у мышей BALB/c после иммунизации кандидатными вакцинами для профилактики ГЛПС после двух иммунизаций с двухнедельными интервалами не отличался от такового после трех иммунизаций с тем же интервалом. В результате оптимальной схемой дозирования для последующих экспериментов было принято применение двукратной иммунизации с третьей в виде бустерного введения [7].

Морские свинки (*Cavia porcellus*) представляют собой ценную и подтвержденную экспериментальную модель животных из-за ряда биологических сходств с людьми [2]. Использование морских свинок позволяет сократить количество экспериментальных животных, при этом позволяет увеличить длительность эксперимента до 3 лет. Для возбудителей ГЛПС отсутствует лабораторная модель инфекции, поэтому иммуногенную активность вакцинного препарата определяют по индукции нейтрализующих вирус антител. Таким образом целесообразность проведения экспериментов по оценке иммуногенности вакцинного препарата на морских свинках обусловлена возможностью оценить продолжительность иммунного ответа и влияние бустерного введения вакцины.

Целью данного исследования было изучение динамики нейтрализующих антител в сыворотках крови морских свинок в ответ на введение хантавирусного вакцинного препарата на основе вируса Пуумала с разной схемой дозирования иммуногена.

Материалы и методы

Хантавирусный вакцинный препарат (ХВП) был получен на основе штамма PUU-TKD-VERO вируса Пуумала (ПУУ) по ранее описанной технологии [1]. Хроматографически очищенный на сорбенте Capto Core 700 (GE Healthcare) полуфабрикат с титром вируса $3,7 \pm 0,5$ lg ФОЕ/мл и 2×10^4 копий РНК/мл инактивировали бета-пропиолактоном в разведении 1/6000. ХВП вводили по 0,3 мл в мышечную ткань бедра морских свинок в неразведенном виде (ХВП-н/р) и в разведении 1/10 (ХВП-1/10). Самки морских свинок были случайным образом распределены по 3 в каждой группе, содержались согласно ГОСТ 33216-2014. Иммунизировали свинок по схеме: 2 иммунизации (I-ИМ, II-ИМ) с двухнедельным интервалом и бустерное введение (БВ) на 182 день, забор крови каждые 14 дней от момента первой иммунизации пункцией сердца. Каждая проба сыворотки крови трехкратно исследована в реакции нейтрализации (РН) в культуре

клеток Vero E6. Результат представлен в виде среднегеометрического значения титра (СГТ) нАТ в двоичных логарифмах по 50% редукции числа фокусобразующих единиц (ФОЕ) [3]. Для количественной оценки РНК в вакцинном материале использовали ПЦР в режиме реального времени со штаммоспецифичными праймерами Ufa F_R, и зондом Ufa Z [4].

Статистический анализ. Полученные результаты анализировали в программе GraphPad Prism 9.4.1. Статистическую значимость различий определяли с помощью одностороннего ANOVA с тестом множественных сравнений Тьюка.

Результаты

В контрольных группах, так же, как и в экспериментальных группах, нАТ до иммунизации не выявлены в сыворотках крови, начиная с разведения 1/2. За приемлемый уровень нАТ принимали СГТ выше $4,32 \pm 0,2 \log_2$ (рис.). Нейтрализующие антитела были выявлены у всех животных во всех экспериментальных группах в ответ на введение ХВП.

Через 2 недели после I-ИМ наблюдали статистически значимый подъем титра нАТ по сравнению с контрольной группой. Более выраженный иммунный ответ наблюдали в группе ХВП-н/р (СГТ = $5,5 \pm 0,3$) в сравнении с ХВП-1/10 (СГТ = $4,8 \pm 0,3$) с достоверной статистической разницей в титре нАТ ($p < 0,0001$) (рис.).

После II-ИМ в группе ХВП-н/р максимальное нарастание нАТ зафиксировано на 56 день (СГТ = $9 \pm 0,2$) с постепенным снижением титра к 238 дню до $6,2 \pm 0,2$. На этом уровне антитела оставались до 322 дня с последующим снижением до $5,2 \pm 0,3$ к концу срока наблюдения. Бустерное введение ХВП на 182 день стимулировало иммунный ответ: максимальные титры антител, зафиксированные через 56 дней (238 дней после I-ИМ), достоверно превышали таковые после II-ИМ (СГТ = $9,48 \pm 0,3$) ($p = 0,001$). К концу срока наблюдения уровень нАТ снижался до $7 \pm 0,3$, статистически достоверно превышая таковой без бустерного введения ХВП-н/р (рис., А).

В группе ХВП-1/10 после II-ИМ максимальное нарастание нАТ зафиксировано на 28 день (СГТ = $6,5 \pm 0,3$), к 56 дню наблюдалось снижение титра нАТ и далее, в течение 10 месяцев, наблюдалось некое плато с низким титром нАТ (СГТ = $5 \pm 0,3$). Десятикратное снижение антигенной нагрузки все еще индуцировало иммунный ответ, хотя и на предельно низких значениях титра нАТ (рис., Б). Бустерное введение ХВП-1/10 характеризовалось медленным подъемом нАТ в течение 4-х месяцев до максимальных титров $7,5 \pm 0,2$ (на 294 день после I-ИМ), которые

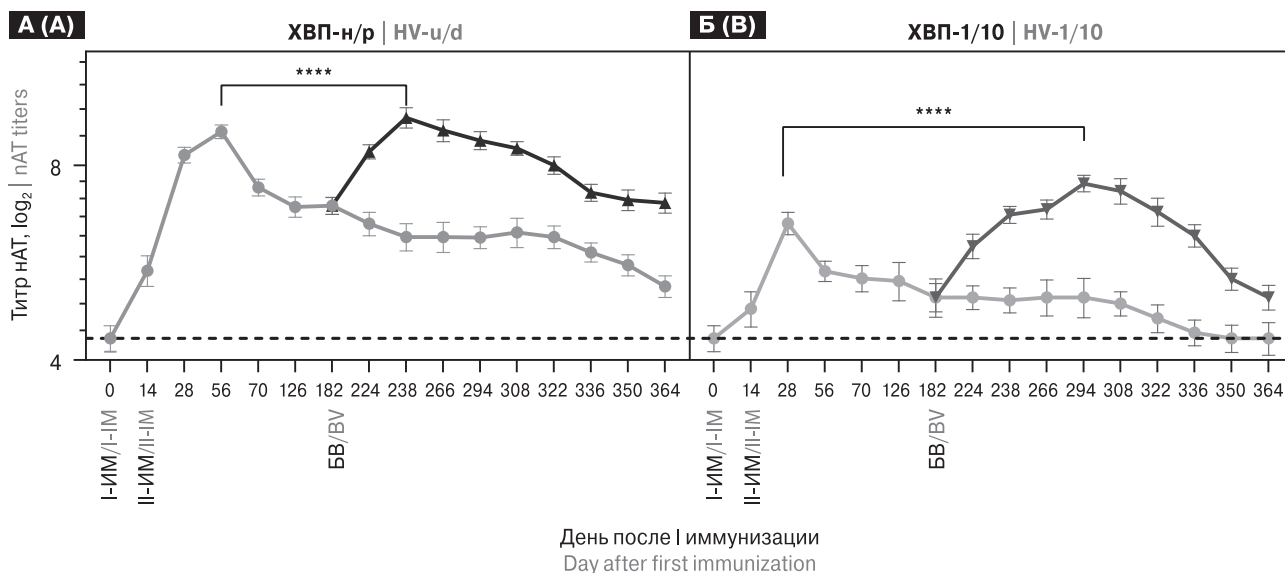


Рисунок. Средние титры nAT в сыворотках крови морских свинок после первой (I-ИМ), второй (II-ИМ) иммунизаций и бустерного введения (БВ)

Figure. Mean nAb titers in guinea pigs blood sera after the first (I-IM), second (II-IM) and booster (BV) inoculation

Примечание. Средние титры nAT в сыворотках крови морских свинок после первой (I-ИМ), второй (II-ИМ) иммунизаций и бустерного введения (БВ). Образцы крови получали в указанные временные интервалы. В дни 0, 14 и 182 образцы крови собирали перед иммунизацией. Экспериментальные группы: А — XВП-н/р; XВП-н/р-БВ; Б — XВП-1/10; XВП-1/10-БВ и контрольная группа (КГ). Титры nAT определяли методом РН/Ф₅₀. ns — несущественно, ****p < 0,0001. Данные показывают средние геометрические титры nAT против вируса Пуумала в группе с 95% доверительными интервалами.

Note. Mean nAT titers in guinea pigs blood sera after the first (I-IM), second (II-IM) immunizations and booster administration (BV). Blood samples were collected at the indicated time intervals. On days 0, 14 and 182, blood samples were collected prior to immunization. Experimental groups: A — HV-u/d; HV-u/d-BV; B — HV-1/10; HV-1/10-BV and control group (CG). nAT titers were measured by the FRNT₅₀ method. ns — not significant, ****p < 0.0001. The data are shown as geometric mean nAb titers against Puumala virus in the group with 95% confidence intervals.

оставались достоверно ниже таковых после бустерного введения XВП-н/р. Также постепенно снижался титр nAT и к концу наблюдения составил $5 \pm 0,2$, сравнившись с титром nAT после двукратного введения XВП-н/р без бустерного введения.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Интенсивность гуморального иммунного ответа прямо пропорциональна дозе вводимого иммуногена.

2. Выраженная динамика нарастания nAT после бустерного введения в сравнении с ответом после I-ИМ и II-ИМ указывает на формирование устойчивой иммунной памяти.

3. Бустерное введение иммуногена можно рассматривать через год от начала иммунизации, принимая во внимание тот факт, что nAT все еще выявляются в эти сроки после двукратной иммунизации. Подтверждение этого положения должно быть получено в ходе клинических испытаний.

4. Для определенных групп населения (дети, пожилые люди, лица, имеющие хронические заболевания) возможно будет целесообразным использование низких доз иммуногена. Ограничением является величина протективной дозы вакцинного препарата, определить которую возможно только по результатам клинических испытаний.

Список литературы/References

1. Бархалева О.А., Воробьева М.С., Ладыженская И.П., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. Вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2011. Т. 41, № 1. С. 27–30. [Barkhaleva O.A., Vorobyeva M.S., Ladzhenskaya I.P., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K. Vaccine against hemorrhagic fever with kidney syndrome. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *Biopreparations*, 2011, vol. 1, pp. 27–30. (In Russ.)]
2. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Использование морских свинок в биомедицинских исследованиях // Международный вестник ветеринарии. 2018. № 1. С. 132–137. [Rybakova A.V., Makarova M.N. The use of guinea pigs in biomedical research. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii = International Veterinary Bulletin*, 2018, vol. 1, pp. 132–137 (In Russ.)]
3. Dzagurova T.K., Klempa B., Tkachenko E.A., Slyusareva G.P., Morozov V.G., Auste B., Kruger D.H. Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus infection outbreak in the European part of Russia. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 12, pp. 4029–4036. doi: 10.1128/JCM.01225-09

4. Egorova M.S., Kurashova S.S., Ishmukhametov A.A., Balovneva M.V., Devyatkin A.A., Safonova M.V., Ozherelkov S.V., Khapchaev Yu.Kh., Balkina A.S., Belyakova A.V., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. Real-time PCR assay development for the control of vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *Probl. Viral.*, 2021, vol. 66, no. 1, pp. 65–73. doi: 10.36233/0507-4088-30
5. Ghimire T.R. The mechanisms of action of vaccines containing aluminum adjuvants: an in vitro vs in vivo paradigm. *Springerplus*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 1–18.
6. Goldblatt D., Southern J., Andrews N. J., Burbidge P., Partington J., Roalfe L., Pinto V.M., Thalasselis V., Plestedd E., Richardson H., Snape M.D., Miller E. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1+1) compared with two primary doses and a booster (2+1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 171–179. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30654-0
7. Kurashova S.S., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Egorova M.S., Balovneva M.V., Nikitin N.A., Evtushenko E.A., Karpova O.V., Markina A.A., Aparin P.G., Tkachenko P.E., Lvov V.L., Tkachenko E.A. Various adjuvants effect on immunogenicity of Puumala virus vaccine. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, vol. 10: 545371. doi: 10.3389/fcimb.2020.545371
8. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Am. J. Transplant.*, 2019, vol. 19, no. 11, pp. 3202–3206. doi: 10.1111/ajt.15633
9. Mittal M.K. Revised 4-dose vaccine schedule as part of postexposure prophylaxis to prevent human rabies. *Pediatr. Emerg. Care*, 2013, vol. 29, no. 10, pp. 1119–1121. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182a63125
10. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtein A.D., Morozov V.G., Siniugina A.A., Kurashova S.S., Balkina A.S., Tkachenko P.E., Kruger D.H., Klempa B. Hemorrhagic fever with renal syndrome Russia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, vol. 25, no. 12, pp. 2325–2328. doi: 10.3201/eid2512.181649
11. Vaheri A., Strandin T., Hepojoki J., Sironen T., Henttonen H., Mäkelä S., Mustonen J. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2013, vol. 11, no. 8, pp. 539–550.

Авторы:

Курашова С.С., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Баловнева М.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Ишмухаметов А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия; руководитель кафедры организации и технологии иммунобиологических препаратов ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;

Теодорович Р.Д., научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Попова Ю.В., научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Ткаченко Е.А., д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

Дзагурова Т.К., д.м.н., зав. лабораторией геморрагических лихорадок ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия.

Authors:

Kurashova S.S., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Balovneva M.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Ishmukhametov A.A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, General Director, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Organization and Research of Immunobiological Technologies, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Teodorovich R.D., Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Popova Yu.V., Researcher, Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Tkachenko E.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Scientific Supervisor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;

Dzagurova T.K., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 24.05.2022
Отправлена на доработку 28.07.2022
Принята к печати 20.08.2022

Received 24.05.2022
Revision received 28.07.2022
Accepted 20.08.2022