https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108

Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок

А. А. Синюгина[1], А. А. Ишмухаметов[1, 2], Т. К. Дзагурова[1], М. В. Баловнева[1], М. С. Егорова[1], С. С. Курашова[1], Н. А. Коротина[1], О. А. Леонович[1], А. С. Балкина[1], Е. А. Ткаченко*[1, 2]

[1] ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», Москва
[2] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме
Хантавирусы являются высоко патогенными для человека возбудителями хантавирусных лихорадок, включая геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, регистрируемую среди людей в странах евразийского континента и заболевание под названием «хантавирусный пульмональный синдром» – в странах Северной и Южной Америк. Совсем недавно распространение хантавирусных заболеваний было обнаружено и в Африке. До сих пор не существует лекарственных препаратов для специфической противовирусной терапии. Наиболее перспективным методом борьбы с хантавирусными лихорадками является специфическая профилактика, то есть вакцинация населения против хантавирусов, обусловливающих эндемичность разных территорий. В этом обзоре обобщены современные данные о существующих и разрабатываемых вакцинах против хантавирусных лихорадок.
Ключевые слова: *геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусный пульмональный синдром, вирус Puumala, вирус Dobrava-Belgrade, вирус Hantaan, вирус Seoul, вирус Amur, вирус Sin Nombre, вирус Andes*
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: *Синюгина А. А., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К. и др. Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 96–108. https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108.*

Vaccines for Prevention of Hantaviral Fevers

*A. A. Sinyugina[1], A. A.Ishmukhametov[1, 2], T. K. Dzagurova[1], M. V. Balovneva[1], M. S. Egorova[1], S. S. Kurashova[1], N. A. Korotina[1], O. A. Leonovich[1], A. S. Balkina[1], E. A. Tkachenko***[1, 2]*
[1] Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Abstract
Hantaviruses are highly pathogenic causative agents of hantaviral fevers, including hemorrhagic fever with renal syndrome, registered among people in countries of the Eurasian continent and a disease called «hantavirus pulmonary syndrome» – in the countries of North and South America. More recently, the spread of hantaviral diseases has been detected in Africa. There are still no drugs for specific antiviral therapy. The most promising method of dealing with hantaviral fevers is specific prophylaxis, that is, vaccination of the population against hantaviruses, which determine the endemicity of different territories. This review summarizes current data on existing and developed vaccines against hantaviral fevers.
Key words: *hemorhagic fever with renal syndrome, hantavirus pulmonary syndrome, virus Puumala, virus Dobrava-Belgrade, virus Hantaan, virus Seoul, virus Amur, virus Sin Nombre, virus Andes*
No conflict of interest to declare.

For citation: *Sinyugina AA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK. et al. Vaccines for Prevention of Hantaviral Fevers. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (5): 96–108 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108.*

* *Для переписки: Евгений Александрович Ткаченко, руководитель научного направления Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495) 841-9035, evgeniytkach@mail.ru. © Синюгина А. А. и др.*
** *For correspondence: Tkachenko Evganiy A., scientific supervisor of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, Russian Federation,108819. +7 (495) 841-9035, evgeniytkach@mail.ru. ©Sinyugina A. A. et al.*

На сегодняшний день известны две клинические формы хантавирусной инфекции у людей: в странах Евразии – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) возбудителями которой являются вирусы *Puumala*, *Dobrava-Belgrade*, *Hantaan*, *Seoul*, *Amur*; в странах Северной и Южной Америки – хантавирусный пульмональный синдром (ХПС), вызываемый, главным образом, хантавирусами *Sin Nombre* и *Andes*. Источником заражения людей и природными хозяевами возбудителей хантавирусных лихорадок являютя дикие мышевидные грызуны. Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости ГЛПС и ХПС, расширение ареала и участившиеся случаи вспышек, ассоциированных с новыми, ранее не известными хантавирусами, свидетельствует о возрастающей медицинской и социальной значимости проблемы хантавирусных лихорадок. До сих пор не существует эффективных методов лечения хантавирусных инфекций, которые были бы направлены на элиминацию возбудителя. Профилактика заболеваний посредством дератизации в эффективна лишь отчасти, а во многих эндемичных районах и вовсе невозможна. Поэтому необходимо, чтобы комплекс профилактических мер включал в себя безопасную и эффективную вакцинацию против возбудителей, характерных для разных эндемичных территорий.

Инактивированные хантавирусные вакцины на основе субстратов ткани мозга лабораторных животных

Чрезвычайно высокая заболеваемость ГЛПС в середине 80-х годов прошлого века в азиатских странах, особенно в Китае и Корее, и отсутствие специфических средств лечения послужили основанием для создания вакцинных препаратов против хантавирусов, циркулирующих среди мышевидных грызунов и вызывающих ГЛПС в этих странах.

Приняв за основу технологию изготовления коммерческой вакцины против японского энцефалита, разработанную в 1976 г. [1], были приготовлены и испытаны 10 модификаций инактивированной мозговой вакцины против ГЛПС (табл. 1).

Большинство таких вакцин содержали инактивированные формалином либо β-пропиолактоном хантавирусы, которые были культивированы в мозговой ткани лабораторных животных.

В Южной Корее для производства первых вакцин использовали суспензию мозговой ткани новорожденных крыс, инфицированных штаммом ROK 84-105 вируса *Hantaan* [2,3]. Этот штамм был выделен из крови больного ГЛПС в культуре клеток Vero-E6, проходил 7–10 пассажей через мозг новорожденных крыс (титр – 7 $\log_{10}$ LD_{50}/мл) и мышей (титр – 9.2 $\log_{10}$ LD_{50}/мл). Через 7–8 дней мозговая ткань собиралась, к ней добавляли раствор хлорида натрия с фосфатным буферным раствором, а затем полученную вируссодержащую суспензию центрифугировали при 10000 g в течение 15 минут. В дальнейшем для преципитации клеточных белков и жиров к надосадочной жидкости добавляли протамин сульфат. Полученную смесь подвергали центрифугированию, ультрафильтрации и ультрацентрифугированию при 40 000 g в течение двух часов при температуре 4 °С, после чего

Таблица 1. Инактивированные мозговые вакцины против хантавирусов
Table 1. Inactivated brain hantavirus vaccines

Страна Country	Хантавирус Hantavirus	Субстрат мозговой ткани Brain tissue substrate	Инактивация Inactivation	Состояние разработки Development status
Япония Japan	Seoul	Новорожденные мыши Newborn mice	Формалин Formalin	Доклинические исследования Preclinical studies
Ю. Корея S. Korea	Hantaan	Новорожденные крысы Newborn rat	- „ -	Клинические исследования Clinicai studies
- „ -	- „ -	Новорожденные мыши Newborn mice	- „ -	Промышленное производство Industrial production
- „ -	Puumala	Новорожденные хомяки Newborn hamsters	- „ -	Клинические исследования Clinicai studies
- „ -	Puumala-Hantaan	- „ -	- „ -	- „ -
С. Корея N. Korea	Hantaan	Новорожденные крысы Newborn rat	Формалин Formalin	Промышленное производство Industrial production
- „ -	- „ -	Новорожденные хомяки Newborn hamsters	- „ -	Доклинические исследования Preclinical studies
Китай China	Hantaan	Новорожденные мыши Newborn mice	β-пропиолактон β-propiolacton	Промышленное производство Industrial production
- „ -	Seoul	- „ -	- „ -	Доклинические исследования Preclinical studies
Россия Russia	Hantaan	Новорожденные мыши Newborn mice	Формалин Formalin	Доклинические исследования Preclinical studies

в надосадочную жидкости для инактивации вируса вносили 0,05% раствор формалина. Затем инактивированная вакцина смешивалась с адъювантом – гидроксидом алюминия.

На этапах приготовления вакцины концентрация вирусного антигена определялась с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Иммуногенность вакцины была изучена при ее интраперитонеальном введении мышам линии Balb/c. Через 2 или 4 недели после иммунизации мышей у них забиралась кровь для определения титров антител к хантавирусам непрямым методом иммунофлуоресценции (МФА), ИФА и в реакции нейтрализации с использованием культуры клеток.

В других странах технологии изготовления вакцинных препаратов на основе хантавирусов, культивируемых в мозговой ткани лабораторных животных, в целом, осуществлялось в соответствии с указанной выше методикой.

Так, для получения вакцины в Японии использовали головной мозг мышей, инфицированных вирусом *Seoul* [4]; в Северной Корее – головной мозг новорожденных крыс и хомяков, инфицированных вирусом *Hantaan* [5–7]; в Китае – головной мозг новорожденных мышей, инфицированных вирусами *Hantaan* или *Seoul* [8,9]; в России – новорожденных мышей, инфицированных вирусом *Hantaan* [10]. В Китае для инактивации вируса в вакцине применяли β-пропиолактон [11].

На модели лабораторных мышей по результатам МФА, ИФА и реакции нейтрализации было установлено, что экспериментальные вакцины на основе хантавирусов, размноженных в тканях головного мозга лабораторных животных, вызывали удовлетворительный иммунный ответ.

Было показано, что южнокорейская коммерческая инактивированная вакцина Hantavax™ на основе вируса *Hantaan*, размноженного в мозговой ткани мышей линии ICR, способствовала развитию эффективного иммунитета против ГЛПС у мышей и людей [12,13]. Через месяц после подкожного введения Hantavax™ у 64 добровольцев наблюдали продукцию антител к хантавирусу, выявляемую по результатам МФА (79%) и ИФА (62%) [12]. Через месяц после второй вакцинации уровень сероконверсии увеличился до 97%. Титры нейтрализующих антител после первого введения вакцины обнаруживались у 13% добровольцев и у 75% после ревакцинации.

С течением времени титры антител постепенно снижались, и уже через год после иммунизации по результатам МФА и ИФА серодиагностика была позитивной только в 37% и 43% случаев соответственно. После проведения ревакцинации у 94% и 100% привитых определялось нарастание титра нейтрализующих антител, что свидетельствовало о развитии интенсивного иммунного ответа. Приблизительно у 50% первично вакцинированных добровольцев нейтрализующие антитела продолжали вырабатываться в течение года после повторного введения. В другом исследовании было показано, что после повторной иммунизации продукция нейтрализующих антител наблюдалась у 33% реципиентов [14]. На основании этого был сделан вывод о необходимости повторного введения вакцины через год после первичной иммунизации для поддержания высокого уровня антител. После ревакцинации персистенция антител определялась на протяжении двух лет.

В Южной Корее с 1991 г. по 1998 г. вакциной Hantavax™ было иммунизировано более 5 млн человек [13]. Вакцинация способствовала значительному снижению общего числа больных, госпитализированных с диагнозом ГЛПС: с 1234 (1991 г.) до 415 случаев (1997 г.) [13]. Результаты изучения длительности персистенции поствакцинальных антител показали, что титр нейтрализующих антител после 2-х иммунизаций был невысоким, поэтому рекомендовалась ревакцинация через 2–6 месяцев. В 1996, 1997 гг. в эндемичных по ГЛПС районах Югославии вакциной Hantavax™ было дважды первично иммунизировано и через год ревакцинировано 2000 человек. В контрольной группе было зарегистрировано 25 случаев ГЛПС и ни одного случая в группе вакцинированных [15,16].

После иммунизации китайской инактивированной мозговой вакциной на основе вируса *Hantaan*, через две недели по результатам МФА антитела были обнаружены у 84%, а через год – у 18% вакцинированных, нейтрализующие – у 51% и 10% соответственно [8]. Через две недели, один и два года после ревакцинации уровень сероконверсии по результатам МФА составил 83%, 42% и 13%, а в реакции нейтрализации – 62%, 41% и 25% соответственно. После введения 30 добровольцам китайской инактивированной мозговой вакцины на основе вируса *Seoul* результаты ИФА и реакции нейтрализации показали индукцию высоких титров специфических антител [11].

Через три недели после повторной иммунизации северокорейской инактивированной вакциной на основе субстрата мозговой ткани лабораторных крыс, инфицированных вирусом *Hantaan*, по результатам МФА и подавления непрямой гемагглютинации антитела присутствовали у 78,1% и 88,8% вакцинированных соответственно. Нейтрализующие антитела не были обнаружены. Тем не менее, в Северной Корее при иммунизации 1,2 млн человек было показано, что эта вакцина обладала высокой профилактической эффективностью (88–100%) [7], что может быть также объяснено выработкой тканевого протективного иммунитета, высокоэффективного при хантавирусной инфекции [17,18].

В 1990-е годы были разработаны вакцины на основе мозгового субстрата новорожденных хомяков, инфицированных вирусом *Puumala* [15,19]. В состав однокомпонентной вакцины «PUUVAX»

входил инактивированный формалином штамм К-27 вируса *Puumala*, изолированный от больного ГЛПС из России (Республика Башкортостан). В одной дозе этой вакцины в 0,5 мл содержалось 5120 иммуноферментных единиц (ELISA) вирусного антигена. Введение вакцины «PUUVAX» хомякам вызывало, по данным МФА и реакции нейтрализации, продуцирование антител в высоких титрах к вирусу *Puumala* [15].

Кроме того, была разработана бивалентная вакцина, в 1 мл которой содержалось по 5120 иммуноферментных единиц антигена вирусов *Hantaan* и *Puumala*. По результатам МФА и реакции нейтрализации, иммунизация хомяков этой вакциной способствовала выработке антител у этих животных, причем в реакции нейтрализации титр антител был более высоким, чем при иммунизации однокомпонентными вакцинами Hantavax™ и «PUUVAX» [15]. Для изучения иммуногенности и эффективности комбинированной вакцины ее дважды вводили хомякам в количестве 1,0 мл с интервалом в месяц. С помощью МФА и реакции нейтрализации определяли антитела к следующим пяти хантавирусам: *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* и *Sin Nombre*. Через 30 дней после первой иммунизации животных по результатам МФА титры антител составили 78,4; 68,8; 68,8; 37,9 и 15,6, реакции нейтрализации – 65,4; 12; 6,1; 65,6 и 0,5 соответственно. Через 30 дней после повторного введения вакцины с помощью МФА определялись титры антител к вирусам *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* и *Sin Nombre* на уровне 686,9; 567,5; 550,4; 516,3 и 430,9, в реакции нейтрализации – 710,8; 41,9; 24,3; 409,9 и 1,6 соответственно. Ни у одного из привитых хомяков после заражения вирусами *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* не было выявлено виремии, а также вирусной РНК при исследовании лёгочной ткани методом гнездовой ОТ-ПЦР. Напротив, виремия определялась при заражении вирусом *Sin Nombre*, а в легочной ткани был обнаружен соответствующий вирус. По результатам МФА и реакции нейтрализации у вакцинированных хомяков после инфицирования вирусами *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Puumala* не было выявлено значительного повышения титра антител. При этом у животных после инфицирования вирусом *Sin Nombre* в реакции нейтрализации было выявлено снижение титра антител к этому вирусу [12].

Бивалентной вакциной на основе вирусов *Hantaan* и *Puumala* были иммунизированы 10 добровольцев и двум другим была трёхкратно с интервалами в месяц введена подкожно вакцина «PUUVAX» в различных дозах. После второй и третьей вакцинации с помощью МФА и в реакции нейтрализации титры антител против гомологичных хантавирусов составили 1:128–1:2048 и 1:10–1:640, соответственно [13,15].

Введение мозговых вакцин, инактивированных формалином или β-пропиолактоном, сопровождалось в основном местными реакциями в виде уплотнения и отека кожных тканей. Серьезных жалоб со стороны пациентов не поступало, а вышеуказанные реакции купировались самостоятельно [13,15]. Тем не менее имело место сообщение о случае развития токсического эпидермального некролиза с вовлечением в патологический процесс органов зрения [20]. В целом отсутствие серьезных побочных эффектов при применении культивируемых в мозговой ткани лабораторных животных на основе хантавирусов вакцин, свидетельствует о том, что они хорошо переносятся человеком.

Инактивированные хантавирусные вакцины на основе клеточных культур

В разработке технологии изготовления вакцин на основе хантавирусов, выращенных в культуре клеток, принимали участие, главным образом исследователи из Китая, а также, в меньшей степени, из Южной Кореи и России. В качестве субстрата использовались, в основном, четыре первичные культуры клеток: клетки почки сирийского хомяка, *Thomasomys aureus* (КПСХ), почки монгольской песчанки, *Meriones unguiculatus* (КПМП), почки полевой мыши, *Alaetagulus pumillio kerr* (КППМ) и клетки куриных эмбрионов (ККЭ), а также перевиваемые линии клеток почки африканской зеленой мартышки – Vero и Vero-E6 (табл. 2).

При использовании культур клеток КПСХ [21], КПМП [8], ККЭ [22] и Vero-E6 [23] были получены четыре однокомпонентные вакцины против вируса *Hantaan*. На основе культур КПСХ [11], КПМП [24] и КППМ [25] были разработаны три вакцины против вируса *Seoul*. Кроме того, при использовании культур КПСХ [26], КПМП [27] и Vero [28] были получены три комбинированные двухкомпонентные вакцины против вирусов *Hantaan* и *Seoul*, а на основе культуры клеток Vero была изготовлена комбинированная двухкомпонентная вакцина против вирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* [29,30].

Технология изготовления вакцин на основе хантавирусов, размноженных в культурах клеток, состояла из следующих этапов: выделение вируса, осветление (низкоскоростное центрифугирование), ультрафильтрация, инактивация вируса формалином или β-пропиолактоном, очистка посредством зонального центрифугирования или аффинной хроматографии на сефарозе, стерилизующая фильтрация, сорбция на гидроксиде алюминия и испытание полученного вакцинного препарата. Двухкомпонентные вакцины получали смешиванием образцов на начальных этапах.

Иммуногенность вакцин такого типа была изучена на мышах, крысах и хомяках с использованием методов: МФА, ИФА, реакции нейтрализации и реакции торможения гемагглютинации. Эффективность протективной активности определяли по результатам заражения хантавирусами предварительно иммунизированных хомяков или песчанок. По результатам этих экспериментов было установлено,

Таблица 2. Инактивированные культуральные вакцины против хантавирусов
Table 2. Inactivated cell culture hantavirus vaccines

Страна Country	Хантавирус Hantavorus	Субстрат клеток Cell substrate	Инактивация Inactivation	Состояние разработки Development status
Китай China	*Hantaan*	Почек сирийского хомяка Syrian hamster kidney	Формалин Formalin	Клинические исследования Clinical studies
- „ -	Seoul	- „ -	- „ -	Промышленное производство Industrial production
- „ -	*Hantaan-Seoul*	- „ -	- „ -	- „ -
- „ -	Hantaan	Почек монгольской песчанки Kidney Mongolian gerbils	β-пропиолактон β-propiolacton	Промышленное производство Industrial production
- „ -	Seoul	- „ -	- „ -	Клинические исследования Clinical studies
- „ -	*Hantaan-Seoul*	- „ -	- „ -	Промышленное производство Industrial production
- „ -	*Seoul*	Почек полевой мыши Field mouse kidney	- „ -	Клинические исследования Clinical studies
- „ -	*Hantaan*	Куриного эмбриона Chicken embryo	Формалин Formalin	Клинические исследования Clinical studies
- „ -	*Hantaan-Seoul*	Линии клеток Vero Vero cells	β-пропиолактон β-propiolacton	Промышленное производство Industrial production
Ю.Корея S. Korea	*Hantaan*	Линии клеток Vero-E6 Vero-E6 cells	Формалин Formalin	Доклинические исследования Preclinical studies
Россия Russia	*Puumala-Dob/ Kurk*	Линии клеток Vero Vero cells	- „ -	Доклинические исследования Preclinical studies

что практически все испытанные вакцинные препараты обеспечивали защиту от гомологичных вирусов [11,31].

К настоящему времени на людях были испытаны только те культуральные инактивированные вакцины, которые были разработаны и произведены в Китае. В результате клинических исследований было показано, что при трехкратном введении вакцины в реакции нейтрализации определялся 90–100% уровень сероконверсии [32 –34]. Через две недели после первичной иммунизации показатель сероконверсии достигал 51–82%, а через год снижался до 10–12%. После повторного введения вакцины уровень сероконверсии повышался до 62–80%, а затем через один и два года после ревакцинации опускался до 41% и 23–31% соответственно. Уровень сероконверсии по результатам МФА был выше. Таким образом, после первого введения вакцины вскоре происходило значительное снижение титров антител, специфичных к хантавирусам. После ревакцинации, проведенной через год, наблюдался выраженный подъем продукции антител, а затем к концу второго года происходило медленное снижение их уровня. При этом антитела по-прежнему обеспечивали защиту от вируса [35].

В масштабном исследовании на людях были подвергнуты сравнению 3 вакцины:

1) на основе клеток КПСХ, инфицированных вирусом *Seoul*,
2) на основе клеток КПМП, инфицированных вирусом *Hantaan*,
3) на основе клеток мозговой ткани новорожденных мышей, инфицированных вирусом *Hantaan*.

По протоколу вакцинации при первичной иммунизации первую вакцину вводят три раза с интервалами в 28 и 14 дней, после чего через год проводят ревакцинацию. Первичная иммунизация второй вакциной проводится посредством трехкратного введения в 0, 7 и 14 дни с последующей ревакцинацией через год. Иммунизация третьей вакциной трёхкратна с интервалами в две недели с последующей ревакцинацией через год.

Из 55 000 трёхкратно вакцинированных человек побочные эффекты в целом наблюдались у 2,6% привитых, включая 7,3% после иммунизации третьей вакциной, 3% – первой вакциной и 1,9% – третьей [35].

В настоящее время в Китае разрешена продажа четырех инактивированных вакцин на основе хантавирусов, размноженных в культуре клеток, и одной вакцины на основе вируса, размноженного в мозговой ткани лабораторных мышей. Эти вакцины успешно применяют в высоко эндемичных по ГЛПС районах страны с 1995 г. (в 2007 г. была принята Государственная программа по вакцинации населения против ГЛПС). Было показано, что массовая вакцинация безопасна и эффективна [36]. В настоящее время в Китае для профилактики ГЛПС ежегодно производят и применяют около двух миллионов доз инактивированных вакцин [37].

Кроме первичных культур клеток экспериментальная вакцина была разработана на основе вируса

Hantaan, размноженного в линии перевиваемых клеток Vero-E6, культивируемых на микроносителях [23]. При иммунизации мышей этой вакциной уровень нейтрализующих антител был в пять раз выше, чем при использовании вакцины Hantavax™.

Следует отметить, что ни одна из разработанных к настоящему времени вакцин против ГЛПС не получила одобрения для применения в странах Европы. Согласно результатам исследований на животных, иммунизация вакцинами на основе вирусов *Hantaan* или *Seoul* не в состоянии предотвратить развитие инфекции, вызванной вирусом *Puumala* [38,39]. По разным причинам попытки технологической разработки вакцины против ГЛПС на основе вируса *Puumala* заканчивались безуспешно, в основном из-за трудностей размножения и получения высоко титражного урожая этого вируса в культурах клеток. К тому же, применение мозговых вакцин не соответствует нормам Евросоюза.

В связи с одновременной циркуляцией хантавирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* в странах Европы и на территории Европейской части России эффективной для применения в Европе могла бы быть только вакцина, содержащая антигены обоих этих вирусов [30,40]. Подобные экспериментальные вакцины были разработаны в России. Так, на основе перевиваемой линии клеток Vero были разработаны технологии изготовления инактивированных формалином двух вакцинных препаратов: моновакцины с использованием вируса *Puumala* и двухкомпонентной вакцины на основе двух вирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* [29,30].

Вакцинный штамм вируса *Puumala* был изолирован в культуре клеток Vero-E6 во время вспышки ГЛПС в Башкортостане в 1997 г. от больного ГЛПС [41], а затем адаптирован к размножению в высоких титрах в культуре клеток Vero с применением питательной среды без добавления сыворотки крови. Вакцинный штамм вируса *Dobrava/Belgrad* был изолирован от больного ГЛПС во время вспышки заболевания в Липецкой области в 2006 г. и адаптирован к росту в культуре клеток Vero с применением питательной среды без добавления сыворотки крови [29]. Этот штамм, согласно генетическим и антигенным свойствам, принадлежит к генотипу *Kurkino* хантавируса *Dobrava/Belgrad* [42,43].

С целью определения антигенов хантавирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad* были разработаны два вида диагностических ИФА тест-систем [44]. Для выявления антигена вируса *Puumala* использовались моноклональные антитела к гликопротеинам оболочки этого вируса, а для вируса *Dobrava/Belgrad* и других хантавирусов – моноклональные антитела к белкам нуклеокапсида вирусов *Dobrava/Belgrad* и *Puumala*. С помощью этих диагностикумов в комбинированной вакцине выявляли специфические хантавирусные антигены.

Технология изготовления вакцины состояла из следующих этапов: сбор вирусного материала в виде культуральной жидкости клеток Vero, инфицированных вирусами *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*; осветляющая фильтрация; концентрирование посредством ультрафильтрации в тангенциальном потоке; очистка с использованием аффинной хроматографии на сефарозе 6FF; инактивация 0,04% раствором формалина; объединение моновалентных полуфабрикатов вакцины; добавление в качестве адъюванта гидроксида алюминия.

Комплексная аттестация экспериментальной комбинированной вакцины на основе вирусов *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*, получившей название Комби-ГЛПС-Вак [29,45], показали ее соответствие требованиям, предъявляемым к иммунобиологическим препаратам, вводимым людям. Иммунизация мышей линии Balb/c вакциной Комби-ГЛПС-Вак индуцировала выработку антител к вирусам *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*, в том числе вируснейтрализующих со средними титрами 1:136 и 1: 120 соответственно.

Рекомбинантные и ДНК-овые хантавирусные вакцины

Помимо инактивированных цельновирионных вакцин, к настоящему времени авторами предприняты попытки создания рекомбинантных генно-инженерных хантавирусных вакцин. К ним относятся четыре вакцины на основе субклонированных кДНК, представляющих M- и S-сегменты РНК вируса *Hantaan*, встроенных в геном вируса оспавакцины [39,46] и в геном вируса *Sindbis* [47], а также вирусов *Seoul* и *Sin Nombre*, встроенных в геном цитомегаловируса [48,49].

На лабораторных животных было продемонстрировано, что введение N белка, гликопротеинов G1 и G2 вируса *Hantaan*, экспрессированных в бакуловирусной системе и векторами вируса оспавакцины, вызывает развитие иммунитета к вирусу *Hantaan* [39,50,51]. Также было показано, что при иммунизации вакциной на основе антигенов вируса *Hantaan*, экспрессированных векторами вируса оспавакцины, образуется перекрестный иммунитет к вирусу *Seoul* [39,51]. Такая вакцина была изучена в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы II на 142 добровольцах. Только у 72% вакцинированных определялись нейтрализующие антитела к вирусу *Hantaan* [52]. Вследствие выявления ограниченного уровня сероконверсии и возможного развития побочных эффектов при применении вакцины испытание было прекращено [40,53].

На модели сирийских хомяков было показано, что иммунизация рекомбинантным аденовирусом, экспрессирующим белок N и гликопротеины G1 или G2 вируса *Andes*, защитила животных от инфицирования летальной дозой гомологичного вируса [54]. Также при введении способного к репликации рекомбинантного аденовируса собак, экспрессирующего гликопротеины G1 или G2 вируса *Seoul*, наблюдалось образование нейтрализующих антител и формирование иммунитета к вирусу *Seoul* [55,56].

При испытании на волонтерах препаратов, сконструированных на основе встроенных в геном вируса осповакцины сегментов генома *Hantaan,* было установлено, что среди ранее привитых против оспы, процент выявления вируснейтрализующих антител к вирусу *Hantaan* составлял лишь 26%, в то время как у непривитых – 72% [52]. Очевидно, низкие показатели иммунного ответа на хантавирус – следствие некорректного выбора носителя, но вовсе не отсутствие перспективы у самой идеи создания рекомбинантной вакцины.

В последнее десятилетие интенсивно разрабатывается новый класс противовирусных вакцин – так называемых ДНК-вакцин [57,58]. Их отличают одновременно гуморальный и клеточный защитный эффект, а также безопасное производство (когда речь идет о хантавирусах), снятие проблемы транспортировки готовых препаратов, связанной с необходимостью соблюдать холодовую цепь и другие условия. В общем виде эти вакцины представляют собой гены протективных белков, способные контролировать в клетках вакцинируемого организма синтез протективных белков, обусловливающих формирование защитного иммунного ответа. Применительно к хантавирусам подобная ДНК-вакцина на основе вируса *Seoul* разработана в США [59,60].

ДНК-вакцина, экспрессирующая гликопротеины вирусов *Hantaan* и *Puumala*, была введена 28 добровольцам трансдермально с помощью частиц, несущих ДНК [40,61]. Согласно полученным данным, у вакцинированных происходила выработка значительного количества нейтрализующих антител против обоих хантавирусов.

Известно о разработке аэрозольной ДНК-вакцины (ПЭА + рДНК), которая содержит комплексы полиэтиленимина с рекомбинантной ДНК, экспрессирующей ген гликопротеина G1 с помощью промотора цитомегаловируса. Такая вакцина была введена мышам линии Balb/c посредством ультразвукового аэрозольного генератора [62]. Кроме того, мышам с помощью интраперитонеальной инъекции ввели адъювант – протеогликан природного происхождения. Протокол иммунизации включал в себя первичную двукратную вакцинацию и однократную ревакцинацию. По результатам ИФА, у мышей аэрозольная ДНК-вакцина (ПЭИ + рДНК) способствовала продукции IgM, IgG и IgA, специфических к вирусу *Puumala*.

Экспериментальные вакцины на основе ДНК, экспрессирующей гены гликопротеинов оболочки вирусов *Hantaan* или *Puumala*, были изучены в клиническом исследовании первой фазы, в котором было задействовано три группы по девять человек [63]. Иммунизация добровольцев осуществлялась трехкратно с интервалами в четыре недели с помощью метода трансэпидермального введения частиц золота, несущих к-ДНК М сегмента (Gn и Gc) вирусов *Hantaan* (штамм 76-118), *Puumala* (штамм P360) или двумя вакцинами сразу. В одной дозе вакцины содержалось 8 μг ДНК и 4 мг золота. При ее введении серьезных нежелательных явлений не возникало. Наблюдались такие неспецифические реакции, как слабость, головная боль, недомогание, миалгия и лимфаденопатия. Наличие нейтрализующих антител оценивалось по результатам исследования образцов крови, взятых в 0, 28, 56, 84, 140 и 180 дни. У добровольцев, которым вводили вакцину либо против вируса *Hantaan*, либо против вируса *Puumala*, нейтрализующие антитела были выявлены у 30% и 44% привитых соответственно. У добровольцев, иммунизированных обеими вакцинами, антитела определялись в сумме у 56% добровольцев к одному из вирсов и только у 22% к обоим вирусам одновременно [63]. Мультиэпитопная химерная ДНК-вакцина была создана на основе вирусов *Seoul*, *Hantaan* и *Puumala* [64]. Вакцина была испытана на мышах линии Balb/c. По данным авторов, химерная вакцина способствовала формированию выраженного гуморального и клеточного иммунитета (по результатам выработки γ интерферона и пролиферации спленоцитов), однако нейтрализующие антитела были выявлены только к вирусам *Hantaan* и *Seoul*.

В работе американских учёных [65] приводятся результаты 1-й стадии клинических испытаний ДНК-вакцин против *Puumala*, *Hantaan* и комбинированной *Puumala* + *Hantaan* с введением вакцины внутримышечно с помощью инжектора, вызывающего электропорацию (в отличие от внутрикожного введения этой же вакцины) [63,66]. Такой метод введения вакцины позволил увеличить однократно вводимую дозу до 2 мкг ДНК (вместо 8 мкг при внутрикожном введении) [67]. Сероконверсия к вирусу *Puumala* при иммунизации гомологичной, также как и комбинированной вакцинами была выше, чем при внутрикожном ее введении. Сероконверсия к гомологичным вирусам при иммунизации моновакцинами была выше, чем при внутрикожном ее введении. В то же время, при введении комбинированной вакцины иммунный ответ на вирус *Hantaan* был значительно ниже (3 привитых из 9 к вирусу ХТН, 7 из 9 к вирусу *Puumala*) [68]. В попытке преодолеть интерференцию между вакцинами, в опытах на хомячках увеличивали соотношение *Hantaan*:*Puumala* в комбинированной вакцине (2:1, 10:1), однако это не изменило результат. Комбинированная вакцина индуцировала продуктивные антитела к вирусу *Puumala*, но не *Hantaan*. В связи с этим, была предпринята попытка оптимизации кодонов экспрессии ДНК *Hantaan*. Для проверки иммуногенности кодон-оптимизированной конструкции ДНК *Hantaan* -вакцины были иммунизированы хомячки (моно *Hantaan*, *Puumala* и *Hantaan* + *Puumala*). После иммунизации моно *Hantaan* вакциной нейтрализующие антитела были выявлены к вирусам *Hantaan*, *Dobrava/Belgrad*, *Seoul*, но не к *Puumala*. После иммунизации моно *Puumala* вакциной нейтрализующие антитела вырабатывались к *Puumala*

и в низких титрах к *Dobrava/Belgrad* и *Seoul*, но не к *Hantaan*. После иммунизации комбинированной вакциной приблизительно равный иммунный ответ был получен ко всем четырем вирусам [65]. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Известно о разработке мультиэпитопной химерной ДНК-вакцины против вирусов *Seoul*, *Hantaan* и *Puumala* [64]. У лабораторных животных после введения вакцины выявляли активизацию гуморального и клеточного иммунитета против всех трёх вирусов.

Несмотря на обнадеживающие результаты, ДНК-вакцины против хантавирусных инфекций в клинических испытаниях показали невысокую иммуногенность. Кроме этого, остается опасение, что ДНК, вводимая извне, может интегрировать в хозяйскую ДНК. Это повышает риск малигнизации клеток, геномной нестабильности, дисрегуляции клеточного роста [69]. В то же время, ДНК-вакцины могут применяться и, возможно, успешно, для получения антител с лечебной целью (использование трансгенных животных с гуманизированной иммунной системой в качестве доноров антител) [70–72].

Заключение

Разработка хантавирусных вакцин обусловлена, прежде всего, наличием эндемичных по хантавирусным лихорадкам географических территорий с заболеваемостью людей. Так, в вакцинопрофилактике ГЛПС нуждаются жители стран Евразии, в особенности стран с высоким уровнем заболеваемости – Китай, Россия, Северная и Южная Корея, Финляндия, Швеция, Германия. В странах Южной и Северной Америки, где уровень заболеваемости ХПС значительно ниже, необходимость вакцинации против этой инфекции не столь выражена.

С учетом количества населения, подвергаемого возможному риску заражения хантавирусными лихорадками, можно говорить, что потенциальная потребность в хантавирусных вакцинах в Западном полушарии, по всей вероятности, исчисляется десятками миллионов доз, а в Евразии – превышает сто миллионов доз [73]. Очевидно, что экономически целесообразно было бы осуществлять разработку технологии изготовления вакцинных препаратов, одновременно высокоэффективных как для профилактики ГЛПС, так и ХПС. Теоретически вакцина против хантавирусных инфекций должна обеспечивать долговременную защиту от всех эпидемиологически значимых хантавирусов, циркулирующих в эндемичном регионе, причем схема вакцинаци не должна превышать трех прививок с минимальным интервалом между ними. Побочные эффекты при использовании такой вакцины не должны быть выраженными, и желательно, чтобы ее можно было использовать одновременно с вакцинами против других инфекций [73].

Аэрозольный механизм заражения возбудителями ГЛПС и ХПС вызывает необходимость проведения исследований с хантавирусами в лабораториях с высоким уровнем биологической безопасности, что представляет определенные трудности при разработке вакцинных препаратов. Преодолеть их позволяет технология получения вакцин на основе рекомбинантной ДНК. За последние десять лет несколькими группами ученых были опубликованы многообещающие результаты доклинических исследований таких вакцин на моделях мелких лабораторных животных. Тем не менее, для создания вакцины, которая была бы приемлема для вакцинопрофилактики людей, необходимы дальнейшие исследования.

В настоящее время для снижения заболеваемости хантавирусными инфекциями в эндемичных районах могут применяться только инактивированные культуральные вакцины. В целях профилактики ГЛПС (в основном в Китае, Северной и Южной Корее) было использовано несколько миллионов доз таких вакцин, причем серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, что свидетельствует об их хорошей переносимости. Однако для более значимого снижения уровня заболеваемости ГЛПС и ХПС требуются вакцины нового поколения, которые способствовали бы формированию длительного перекрестного иммунитета.

Литература

1. *Oya A. Japanese encephalitis vaccine: the vaccination. International Medical Foundation of Japan 1976; 69–72.*
2. *Lee H.W., Ahn C.N. Development of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. J. Korean Soc Virol. 1988. 18:143–148.*
3. *Lee H.W., Ahn C.N., Song J.W., et al. Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. Arch Virol. 1990. 1(Suppl 1): 35–47*
4. *Yamanishi K, Tanishita O, Tamura M et al. Development of inactivated vaccine against virus causing hemorrhagic fever with renal syndrome. Vaccine. 1988. 6: 278–282.*
5. *Ким Р., Ру Ч., Ким Г.М. с соавт. Специфическая профилактика ГЛПС в КНДР. Тезисы международного симпозиума по ГЛПС. Ленинград, СССР, 1991, С. 16–17*
6. *Kim R, Ryu C, Kim G et al. Antibody formation and epidemiological preventive effect after vaccination with the inactivated vaccine against HFRS. In: Abstract of 2nd symposium on arboviruses in the Mediterranean countries, Dubrovnik, 1989. p 58.*
7. *Kim R.J., Ru C, Kim G.M. The special prevention of HFRS in P.D.R of Korea. Chin Clin Exp Virol. 1991. 4: 487–492.*
8. *Sun Z, Yu Y, Wang W, Wang D. Studies on the purified inactivated epidemic hemorrhagic fever vaccine. Clinical trial of type 1 EHF vaccine in volunteers. In: Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992. pp 109–110.*
9. *Yu Y.X., Dong G.M., Yao X.J. et al. Comparative studies on the immunogenicity of different types of HFRS inactivated. Virol Sin. 1990. 1: 63–66.*
10. *Astakhova T., Slonova R., Minskaya L. et al. The elaboration of inactivated vaccine against HFRS. In: Abstract of 3rd international conference on HFRS and hantaviruses, Helsinki, 1995. p. 62.*
11. *Yu Y.X, Yao X.J, Dong G.M. et al. Antibody response of inactivated HFRS vaccine to homologous and heterologous types of the virus. Chin J Biol. 1990. 3: 14–16.*
12. *Cho H.W., Howard CR. Antibody response in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). Vaccine. 1999 17: 2569–2575.*
13. *Cho H.W., Howard C.R., Lee H.W. Review of an inactivated vaccine against hantaviruses. Intervirology. 2002. 45: 328–333.*
14. *Sohn Y.M., Rho H.O., Park M.S. et al. Primary humoral immuno responses to formalin inactivated hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine (Hantavax): consideration of active immunization in South Korea. Yonsei Med J. 2001. 42: 278–284.*
15. *Lee H.W., Chu Y.K., Woo Y.D. et al. Vaccine against haemorrhagic fever with renal syndrome. In: Saluzzo JF, Dodet B (eds) Factors in the emergence and control of rodent-borne diseases. Elsevier, Paris, 1999: 267–272.*

16. Bozovic B, Lee H.W., Samardzic S. et al. Follow-up of immune response of the vaccines by Hantavax vaccine in endemic foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001, p 235.
17. de Carvalho N.C, Gonzalez Delia Valle M. et al. A Cross-protection against challenge with Puumala virus after immunization with nucleocapsid proteins from different hantaviruses. Virology. 2002. 76 (13): 6669–6677.
18. Dargeviciute A, Brus S.K., Sasnauskas K. et al. Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model. Vaccine. 2002. 20 (29–30): 3523–3531.
19. Lee H.W., Chu Y.K., Cui Y.S. et al. Immune reaction of the vaccinated hamster with combination Hantaan-puumala vaccine. J Korean Soc Virol. 1997. 27: 39–47
20. Hwang Y.H., Kang M.S., Lim K.O., Lee S.M. Toxic epidermal necrolysis with ocular involvement following vaccination for hemorrhagic fever with renal syndrome. Yonsei Med. J. 2012. 53 (1): 228–230.
21. Song G, Huang Y et al. Human trial of a bivalent inactivated GHKC vaccine against HFRS. In: Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992. p. 103.
22. Dong G., An Q., Zhihue Y., Wenxue L. Efficacy of a chicken embryo tissue culture inactivated HFRS vaccine used in a clinical trial. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses 2001, France, p. 239.
23. Choi Y., Ahn C.J., Seong K.M. et al. Inactivated Hantaan virus vaccine derived from suspension culture of Vero cells. Vaccine. 2003. 21: 1867–1873.
24. Li D, Dong G. Vaccines against hantaviruses in China. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001. p. 121.
25. Zhao T.G., Ying S et al. Effective appraisement of inactivated vaccine against HFRS prepared from Meriones unguiculatus and Alaetagulus pumillio kerr kidney culture. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 104.
26. Song G, Huang YC, Hang CS. Preliminary human trial of inactivated golden hamster kidney cell vaccine against HFRS. Vaccine. 1992. 10: 214–216.
27. Liu W.M., Song G, Zhang Q.F. Comparative studies on inactivating methods for production of inactivated cell culture vaccine against epidemic hemorrhagic fever. Chin J Virol. 1992. 3: 141–146.
28. Hang C.S., Xie Y.X., Wang S.W. Advances on development of purified bivalent vaccine against HFRS prepared on Vero cells. In: Abstract of 6th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Seoul, 2004. p. 152.
29. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Набатников П.А., Малкин А.Е., Коротина Н.А. и др. Разработка экспериментальной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Медицинская вирусология. 2009. 26: 194–196.
30. Ткаченко Е.А., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К. и др. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Ремедиум. 2015. 6: 47–53.
31. Hao F.Y., Hui L.G., Zhao X.L. Efficacy test for inactivated epidemic hemorrhage fever vaccine using golden hamsters. Chin. J. Biol. 1996. 9: 69–72.
32. Ren K., Lu Q.X., Song G. Serological efficacy of the inactivated golden hamster kidney cell vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in human trial. Chin J Exp Clin Virol. 1996. 10: 10–15.
33. Zhu Z.Y., Zeng R.F., Yu X.Y. Efficacy of inactivated EHF vaccine in clinical trial. Virol Sin. 1991. 6: 315–319.
34. Yu Y.X., Liu W.X., Nei Z.L. Neutralizing antibody response in humans immunized with Meriones gerbil kidney tissue culture inactivated HFRS vaccine assessed by two methods. Virol. Sin. 1992. 7: 176–180.
35. Chen H.X., Wang N., Zhang Y. Evaluation of the efficacy of vaccines against HFRS and study on their antibody dependent immunization enhancement and immunological strategy. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 87.
36. Li D. Trends of HFRS epidemiology and the expanded program on immunization with hantavirus vaccines in China. In: Abstract of 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 82.
37. Zhang Y.Z, Zou Y., Fu Z.F, Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. Emerg Infect Dis. 2010. 16 (8):1195–1203.
38. Schmaljohn C.S. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. Expert Rev Vaccines. 2012. 11 (5): 511–513.
39. Chu Y.K., Jennings G.B., Schmaljohn C.S. (1995) A vaccinia virus-vectored Hantaan virus vaccine protects hamsters from challenge with Hantaan and Seoul viruses but not Puumala virus. J. Virol. 69 (10): 6417–6423.
40. Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. Vaccine. 2009. 27: 61–64.
41. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Башкирцев В.Н., и др. Выделение и идентификация штаммов хантавирусов-возбудителей ГЛПС в европейской части России. Медицинская вирусология. 2008. 25: 142–150.
42. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. Emerg Infect Dis. 2008. 14: 617–625.
43. Дзагурова Т.К., Морозов В.Г., Юничева Ю.В. и др. Этиологическая роль генотипов вируса Добрава в структуре заболеваемости ГЛПС. Медицинская вирусология. 2009. 26: 165–167.
44. Дзагурова Т.К., Солопова О.Н., Свешников П.Г., Коротина Н.А. и др. Разработка иммуноферментной тест-системы на основе моноклональных антител для определения специфической активности вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Вопр. вирусол. 2013. 1: 40–44.
45. Бархалёва О.А., Воробьёва М.С., Ладыженская И.П., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. Вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Биопрепараты. 2011. 1: 27–30.
46. Schmaljohn C., Hasty S., Dalrymple J. Preparation of candidate vaccinia-vectored vaccines for HFRS. Vaccine, 1992; 10: 10–13.
47. Kamrud K., Nelle T., VanderZanden L. et al. Evaluation of naked DNA and alphavirus-based hantavirus vaccines. Abstracts of 4th Intern. Confer. on HFRS and Hantaviruses. Atlanta, USA, 1998, P. 95.
48. Hooper J., Kamrud K., Elgh F. et al. Development and testing of DNA vaccines against hantaviruses. Am. J. of Trop. Med. and Hyg. 1998; 59 (Supplement 3): 124–125.
49. Bharadwaj M., Lyons C., Wortman B., Hjelle B. Genetic immunization with Sin Nombre virus cDNAs induces T cell proliferative responses and antibodies in Balb/C mice. Am J of Trop. Med. and Hyg.. 1998; 59 (Supplement 3), P. 124.
50. Yoshimatsu K., Yoo Y.C., Yoshida R. Protective immunity of Hantaan virus nucleocapsid and envelope protein studied using baculovirus-expressed proteins. Arch. Virol. 1993; 130 (3–4): 365–376.
51. Schmaljohn C.S., Chu Y.K., Schmaljohn A.L., Dalrymple J.M. Antigenic subunits of Hantaan virus expressed by baculovirus and vaccinia virus recombinants. Virology. 1990. 64 (7): 3162–3170.
52. McClain D.J., Summers P.L., Harrison S.A. et al. Clinical evaluation of a vaccinia-vectored Hantaan virus vaccine. J. Med. Virol. 2000; 60: 77–85.
53. Hammerbeck C.D., Wahl-Jensen V, Hooper J.W. Hantavirus. In: Barrett ADT, Stanberry L.R. (eds) Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. Academic Press/Elsevier, London, 2009: 379–412.
54. Safronetz D, Hegde N.R., Ebihara H. et al. Adenovirus vectors expressing hantavirus proteins protect hamsters against lethal challenge with Andes virus. J Virol. 2009. 83: 7285–7295.
55. Yuan Z.G., Li X.M., Mahmmod Y.S., Wang X.H. A single immunization with a recombinant canine adenovirus type 2 expressing the seoul virus Gn glycoprotein confers protective immunity against seoul virus in mice. Vaccine. 2009; 27: 5247–5251.
56. Yuan Z.G., Luo S.J., Xu H.J. Generation of E3-deleted canine adenovirus type 2 expressing the Gc glycoprotein of Seoul virus by gene insertion or deletion of related terminal region sequences. J. Gen. Virol. 2010; 91: 1764–1771
57. Giese M. DNA-antiviral Vaccines: New developments and Approaches – a review. Virus Genes 1998; 17 (3): 219–32.
58. Lai W.C., Bennett M. DNA vaccines. Crit. Rev.Immunol 1998; 18 (5): 449–84.
59. Hooper J., Kamrud K., Elgh F., Custer D., Schmaljohn C. DNA vaccination with hantavirus M segment elicits neutralizing antibodies and protects Seoul virus infection. Virology. 1999; 255: 269–278.
60. Kamrud K., Hooper J., Elgh F., Schmaljohn C. Comparison of the protective efficacy of naked DNA, DNA-based Sindbis replicon, and packaged Sindbis replicon vectors expressing hantavirus structural genes in hamsters. Virology, 1999; 263: 209–219.
61. Boudreau E., Sellers K., Rusnak J. et al. Phase 1 clinical study on the safety, tolerability and immunogenicity of Hantaan and Puumala DNA vaccines. In: Abstracts of the 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 83.
62. Filatov F, Tkachenko E, Schmaljohn C, Hooper J et al. Immune response to aerosol delivery of the cloned hantavirus genes. In: Abstracts of 7th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Buenos Aires, 2007. p. 187.
63. Boudreau E.F., Josleyn M., Ullman D. A Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for hemorrhagic fever with renal syndrome. Vaccine. 2012; 30: 1951–1958.
64. Zhao C., Zhao Y.S, Wang S. Immunogenicity of a multiepitope DNA vaccine against hantavirus. Hum Vaccines Immunother. 2012; 8 (2): 208–215.
65. Schmaljohn C.S, Spik K.W, Hooper J.W. DNA vaccines for HFRS: laboratory and clinical studies. Virus Res. 2014. 187: 91-6.
66. Kwilas S., Kishimori J.M., Josleyn M. et al. A Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) DNA Vaccine Delivered Using a Spring-powered Jet Injector Elicits a Potent Neutralizing Antibody Response in Rabbits and Nonhuman Primates. Current Gene Therapy. 2014; 14: 200–210.
67. McCoy J.R., Mendoza J.M., Spik K.W. et al. Schmaljohn C.S., Sardesai N.Y., Broderick K.E. A multi-head intradermal electroporation device allows for tailored and increased dose DNA vaccine delivery to the skin. Hum Vaccin Immunother. 2015; 11 (3): 746–54.
68. Hooper J.W., Moon J.E., Paolino K.M. et al. Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for haemorrhagic fever with renal syndrome delivered by intramuscular electroporation. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 (5): 110–117.
69. Cichutek K. DNA vaccines: development, standardization and regulation. Intervirology. 2000; 43: 331–8.
70. Haese N., Brocato R.L., Henderson T. et al. Antiviral Biologic Produced in DNA Vaccine/ Goose Platform Protects Hamsters Against Hantavirus Pulmonary Syndrome When Administered Post-exposure. PLOS Neglected Trop Dis. 2015; 1: 19.

71. Hooper J.W., Brocato R.L., Kwilas S. A. et al. DNA vaccine–derived human IgG produced in transchromosomal bovines protect in lethal models of hantavirus pulmonary syndrome. Sci Transl Med. 2014. 26; 6 (264): 264–70.
72. Kobak L., Raftery M.J., Voigt S. et al. Hantavirus-1 induced pathogenesis in mice with a humanized immune system. J. Gen. Virol. 2015. 96: 1258–63.
73. Hjelle B. Vaccines against hantaviruses. Expert Rev Vaccines. 2002. 1: 373–384.

References

1. Oya A. Japanese encephalitis vaccine: the vaccination. International Medical Foundation of Japan 1976; 69–72.
2. Lee H.W., Ahn C.N. Development of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. J. Korean Soc Virol. 1988. 18: 143–148.
3. Lee H.W., Ahn C.N., Song J.W., et al. Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. Arch Virol. 1990. 1(Suppl 1): 35–47
4. Yamanishi K, Tanishita O, Tamura M et al. Development of inactivated vaccine against virus causing hemorrhagic fever with renal syndrome. Vaccine. 1988. 6: 278–282.
5. Kim R., Ru Ch., Kim GM et al. Specific prevention of HFRS in the DPRK. Abstracts of the international symposium on HFRS. Leningrad, USSR, 1991:. 16–17. (In Russ.).
6. Kim R, Ryu C, Kim G et al. Antibody formation and epidemiological preventive effect after vaccination with the inactivated vaccine against HFRS. In: Abstract of 2nd symposium on arboviruses in the Mediterranean countries, Dubrovnik, 1989. p. 58.
7. Kim R.J., Ru C, Kim G.M. The special prevention of HFRS in P.D.R of Korea. Chin Clin Exp Virol. 1991. 4: 487–492.
8. Sun Z, Yu Y, Wang W, Wang D. Studies on the purified inactivated epidemic hemorrhagic fever vaccine. Clinical trial of type 1 EHF vaccine in volunteers. In: Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992. pp. 109–110.
9. Yu Y.X., Dong G.M., Yao X.J. et al. Comparative studies on the immunogenicity of different types of HFRS inactivated. Virol Sin. 1990. 1: 63–66.
10. Astakhova T., Slonova R., Minskaya L. et al. The elaboration of inactivated vaccine against HFRS. In: Abstract of 3rd international conference on HFRS and hantaviruses, Helsinki, 1995. p. 62.
11. Yu Y.X, Yao X.J, Dong G.M. et al. Antibody response of inactivated HFRS vaccine to homologous and heterologous types of the virus. Chin J Biol. 1990. 3: 14–16.
12. Cho H.W., Howard CR. Antibody response in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). Vaccine. 1999 17: 2569–2575.
13. Cho H.W., Howard C.R., Lee H.W. Review of an inactivated vaccine against hantaviruses. Intervirology. 2002. 45: 328–333.
14. Sohn Y.M., Rho H.O., Park M.S. et al. Primary humoral immuno responses to formalin inactivated hemorrhagic fever with renal syndrome vaccine (Hantavax): consideration of active immunization in South Korea. Yonsei Med J. 2001. 42: 278–284.
15. Lee H.W., Chu Y.K., Woo Y.D. et al. Vaccine against haemorrhagic fever with renal syndrome. In: Saluzzo JF, Dodet B (eds) Factors in the emergence and control of rodent-borne diseases. Elsevier, Paris, 1999: 267–272.
16. Bozovic B, Lee H.W., Samardzic S. et al. Follow-up of immune response of the vaccines by Hantavax vaccine in endemic foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001, p 235.
17. de Carvalho N.C, Gonzalez Delia Valle M. et al. A Cross-protection against challenge with Puumala virus after immunization with nucleocapsid proteins from different hantaviruses. Virology. 2002. 76 (13): 6669–6677.
18. Dargeviciute A, Brus S.K., Sasnauskas K. et al. Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model. Vaccine. 2002. 20 (29–30): 3523–3531.
19. Lee H.W., Chu Y.K., Cui Y.S. et al. Immune reaction of the vaccinated hamster with combination Hantaan-puumala vaccine. J Korean Soc Virol. 1997. 27: 39–47
20. Hwang Y.H., Kang M.S., Lim K.O., Lee S.M. Toxic epidermal necrolysis with ocular involvement following vaccination for hemorrhagic fever with renal syndrome. Yonsei Med. J. 2012. 53 (1): 228–230.
21. Song G, Huang Y et al. Human trial of a bivalent inactivated GHKC vaccine against HFRS. In: Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing, 1992. p. 103.
22. Dong G., An Q., Zhihue Y., Wenxue L. Efficacy of a chicken embryo tissue culture inactivated HFRS vaccine used in a clinical trial. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses 2001, France, p. 239.
23. Choi Y., Ahn C.J., Seong K.M. et al. Inactivated Hantaan virus vaccine derived from suspension culture of Vero cells. Vaccine. 2003. 21: 1867–1873.
24. Li D, Dong G. Vaccines against hantaviruses in China. In: Abstract of 5th international conference on HFRS, HPS, and hantaviruses, Veyrier-du-Lac, France, 2001. p. 121.
25. Zhao T.G., Ying S et al. Effective appraisement of inactivated vaccine against HFRS prepared from Meriones unguiculatus and Alaetagulus pumillio kerr kidney culture. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 104.
26. Song G, Huang YC, Hang CS. Preliminary human trial of inactivated golden hamster kidney cell vaccine against HFRS. Vaccine. 1992. 10:.214–216.
27. Liu W.M., Song G, Zhang Q.F. Comparative studies on inactivating methods for production of inactivated cell culture vaccine against epidemic hemorrhagic fever. Chin J Virol. 1992. 3: 141–146.
28. Hang C.S., Xie Y.X., Wang S.W. Advances on development of purified bivalent vaccine against HFRS prepared on Vero cells. In: Abstract of 6th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Seoul, 2004. p. 152.
29. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Nabatnikov PA et al. et al.. Development of an experimental vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical virology. 2009. 26: 194–196. (In Russ.).
30. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK et al. Development of an experimental-industrial technology for the production of a vaccine for the prevention of hemorrhagic fever with renal syndrome. Remedium. 2015. 6: 47–53. (In Russ.).
31. Hao F.Y., Hui L.G., Zhao X.L. Efficacy test for inactivated epidemic hemorrhage fever vaccine using golden hamsters. Chin. J. Biol. 1996. 9: 69–72.
32. Ren K., Lu Q.X., Song G. Serological efficacy of the inactivated golden hamster kidney cell vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in human trial. Chin J Exp Clin Virol. 1996. 10: 10–15.
33. Zhu Z.Y., Zeng R.F., Yu X.Y. Efficacy of inactivated EHF vaccine in clinical trial. Virol Sin. 1991. 6: 315–319.
34. Yu Y.X., Liu W.X., Nei Z.L. Neutralizing antibody response in humans immunized with Meriones gerbil kidney tissue culture inactivated HFRS vaccine assessed by two methods. Virol. Sin. 1992. 7: 176–180.
35. Chen H.X., Wang N., Zhang Y. Evaluation of the efficacy of vaccines against HFRS and study on their antibody dependent immunization enhancement and immunological strategy. In: Abstract of 4th international conference on HFRS and hantaviruses, Atlanta, 1998. p. 87.
36. Li D. Trends of HFRS epidemiology and the expanded program on immunization with hantavirus vaccines in China. In: Abstract of 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 82.
37. Zhang Y.Z, Zou Y., Fu Z.F, Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. Emerg Infect Dis. 2010. 16 (8):1195–1203.
38. Schmaljohn C.S. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. Expert Rev Vaccines. 2012. 11 (5): 511–513.
39. Chu Y.K., Jennings G.B., Schmaljohn C.S. (1995) A vaccinia virus-vectored Hantaan virus vaccine protects hamsters from challenge with Hantaan and Seoul viruses but not Puumala virus. J. Virol. 69 (10): 6417–6423.
40. Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. Vaccine. 2009. 27: 61–64.
41. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Bashkirtsev VN, et al. Isolation and identification of strains of Hantavirus-pathogens of HFRS in the European part of Russia. Medical virology. 2008. 25: 142–150. (In Russ.).
42. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. Emerg Infect Dis. 2008. 14:617–625
43. Dzagurova TK, Morozov VG, Yunicheva YuV et al. The etiological role of the genotypes of the Dobrava virus in the morbidity structure of HFRS. Medical virology. 2009. 26: 165–167. (In Russ.)
44. Dzagurova TK, Solopova ON, Sveshnikov PG, Korotina N.A. et.al. Development of an ELISA test system based on monoclonal antibodies to determine the specific activity of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. Vopr. virusol. 2013. 1: 40–44 (In Russ.)
45. Barkhaleva OA, Vorobyova MS, Ladyzhenskaya IP, Tkachenko EA, Dzagurova TK. Hemorrhagic fever vaccine with renal syndrome. Biological products. 2011. 1: 27–30. (In Russ.).
46. Schmaljohn C., Hasty S., Dalrymple J. Preparation of candidate vaccinia-vectored vaccines for HFRS. Vaccine, 1992; 10: 10–13.
47. Kamrud K., Nelle T., VanderZanden L. et al. Evaluation of naked DNA and alphavirus-based hantavirus vaccines. Abstracts of 4th Intern. Confer. on HFRS and Hantaviruses. Atlanta, USA, 1998, P. 95.
48 Hooper J., Kamrud K., Elgh F. et al. Development and testing of DNA vaccines against hantaviruses. Am. J. of Trop. Med. and Hyg. 1998; 59 (Supplement 3): 124–125.
49. Bharadwaj M., Lyons C., Wortman B., Hjelle B. Genetic immunization with Sin Nombre virus cDNAs induces T cell proliferative responses and antibodies in Balb/C mice. Am J of Trop. Med. and Hyg.. 1998; 59 (Supplement 3), P. 124.
50. Yoshimatsu K., Yoo Y.C., Yoshida R. Protective immunity of Hantaan virus nucleocapsid and envelope protein studied using baculovirus-expressed proteins. Arch. Virol. 1993; 130 (3–4): 365–376.
51. Schmaljohn C.S., Chu Y.K., Schmaljohn A.L., Dalrymple J.M. Antigenic subunits of Hantaan virus expressed by baculovirus and vaccinia virus recombinants. Virology. 1990. 64 (7): 3162–3170.
52. McClain D.J., Summers P.L., Harrison S.A. et al. Clinical evaluation of a vaccinia-vectored Hantaan virus vaccine. J. Med. Virol. 2000; 60: 77–85.
53. Hammerbeck C.D., Wahl-Jensen V, Hooper J.W. Hantavirus. In: Barrett ADT, Stanberry L.R. (eds) Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. Academic Press/Elsevier, London, 2009: 379–412.
54. Safronetz D, Hegde N.R., Ebihara H. et al. Adenovirus vectors expressing hantavirus proteins protect hamsters against lethal challenge with Andes virus. J Virol. 2009. 83: 7285–7295.

55. Yuan Z.G., Li X.M., Mahmmod Y.S., Wang X.H. A single immunization with a recombinant canine adenovirus type 2 expressing the seoul virus Gn glycoprotein confers protective immunity against seoul virus in mice. Vaccine. 2009; 27: 5247–5251.
56. Yuan Z.G., Luo S.J., Xu H.J. Generation of E3-deleted canine adenovirus type 2 expressing the Gc glycoprotein of Seoul virus by gene insertion or deletion of related terminal region sequences. J. Gen. Virol. 2010; 91: 1764–1771
57. Giese M. DNA-antiviral Vaccines: New developments and Approaches – a review. Virus Genes 1998; 17 (3): 219–32.
58. Lai W.C., Bennett M. DNA vaccines. Crit. Rev.Immunol 1998; 18 (5): 449–84.
59. Hooper J., Kamrud K., Elgh F., Custer D., Schmaljohn C. DNA vaccination with hantavirus M segment elicits neutralizing antibodies and protects Seoul virus infection. Virology. 1999; 255: 269–278.
60. Kamrud K., Hooper J., Elgh F., Schmaljohn C. Comparison of the protective efficacy of naked DNA, DNA-based Sindbis replicon, and packaged Sindbis replicon vectors expressing hantavirus structural genes in hamsters. Virology, 1999; 263: 209–219.
61. Boudreau E., Sellers K., Rusnak J. et al. Phase 1 clinical study on the safety, tolerability and immunogenicity of Hantaan and Puumala DNA vaccines. In: Abstracts of the 8th international conference on HFRS HPS and hantavirus, Athens, 2010. p. 83.
62. Filatov F, Tkachenko E, Schmaljohn C, Hooper J et al. Immune response to aerosol delivery of the cloned hantavirus genes. In: Abstracts of 7th international conference on HFRS, HPS and hantaviruses, Buenos Aires, 2007. p. 187.
63. Boudreau E.F., Josleyn M., Ullman D. A Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for hemorrhagic fever with renal syndrome. Vaccine. 2012; 30: 1951–1958.
64. Zhao C., Zhao Y.S, Wang S. Immunogenicity of a multiepitope DNA vaccine against hantavirus. Hum Vaccines Immunother. 2012; 8 (2): 208–215.
65. Schmaljohn C.S, Spik K.W, Hooper J.W. DNA vaccines for HFRS: laboratory and clinical studies. Virus Res. 2014. 187:91-6.
66. Kwilas S., Kishimori J.M., Josleyn M. et al. A Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) DNA Vaccine Delivered Using a Spring-powered Jet Injector Elicits a Potent Neutralizing Antibody Response in Rabbits and Nonhuman Primates. Current Gene Therapy. 2014; 14: 200–210.
67. McCoy J.R., Mendoza J.M., Spik K.W. et al. Schmaljohn C.S., Sardesai N.Y., Broderick K.E. A multi-head intradermal electroporation device allows for tailored and increased dose DNA vaccine delivery to the skin. Hum Vaccin Immunother. 2015; 11 (3): 746–54.
68. Hooper J.W., Moon J.E., Paolino K.M. et al. Phase 1 clinical trial of Hantaan virus and Puumala virus M-segment DNA vaccines for haemorrhagic fever with renal syndrome delivered by intramuscular electroporation. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 (5): 110–117.
69. Cichutek K. DNA vaccines: development, standardization and regulation. Intervirology. 2000; 43: 331–8.
70. Haese N., Brocato R.L., Henderson T. et al. Antiviral Biologic Produced in DNA Vaccine/ Goose Platform Protects Hamsters Against Hantavirus Pulmonary Syndrome When Administered Post-exposure. PLOS Neglected Trop Dis. 2015; 1: 19.
71. Hooper J.W., Brocato R.L., Kwilas S. A. et al. DNA vaccine–derived human IgG produced in transchromosomal bovines protect in lethal models of hantavirus pulmonary syndrome. Sci Transl Med. 2014. 26; 6 (264): 264–70.
72. Kobak L., Raftery M.J., Voigt S. et al. Hantavirus-1 induced pathogenesis in mice with a humanized immune system. J. Gen. Virol. 2015. 96: 1258–63.
73. Hjelle B. Vaccines against hantaviruses. Expert Rev Vaccines. 2002. 1: 373–384.

Об авторах

- **Александра Александровна Синюгина** – научный сотрудник, руководитель производственного направления Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва, 108819. +7 (495)841-0173, asina.78@mail.ru. ORCID: https://doi.org/ 0000-00026416-2573.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819. +7 8(495)841-9002, ishmukhametov@chumakovs.su. ORCID: https://doi.org/ 0000-0001-6130-4145.
- **Тамара Казбековна Дзагурова** – заведующая лабораторией Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819. +7 (495)841-094, centrglps@yandex.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0002-6656-1682.
- **Мария Владимировна Баловнева** – ведущий научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819. +7 (495)841-094, mashasm@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2198-7521.
- **Мария Сергеевна Егорова** – старший научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819. +7 (495)841-094, masha0787@mail.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0003-3642-6444.
- **Светлана Сергеевна Курашова** – младший научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819. +7 (495)841-094, svetlanak886@yandex.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0001-9934-699X.
- **Наталья Александровна Коротина** – научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819., +7 (495)841-094, ryggik@gmail.com. ORCID: https://doi.org/0000-0002-9038-7717.
- **Оксана Александровна Леонович** – старший научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819. +7 (495)841-094, e-mail:loa-73@mail.ru ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-7463-1505.
- **Евгений Александрович Ткаченко** – руководитель научного направления Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, Москва,108819. +7 (495) 841-9035, evgeniytkach@mail.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0002-6829-1241.

Поступила: 29.06.2019. **Принята к печати:** 12.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Aleksandra A. Sinyugina** – researcher, head of production of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-0173, asina.78@mail.ru. ORCID: https://doi.org/0000-00026416-2573.
- **Aidar A. Ishmukhametov** – general director of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-9002, ishmukhametov@chumakovs.su. ORCID: https://doi.org/0000-0001-6130-4145.
- **Tamara K. Dzagurova** – head of laboratory of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094centrglps@yandex.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0002-6656-1682.
- **Maria V. Balovneva** – leading researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495) 841-094, mashasm@yandex.ru. ORCID: https: //orcid.org/0000-0003-2198-7521.
- **Maria S. Egorova** – senior researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, masha0787@mail.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0003-3642-6444.
- **Svetlana S. Kurashova** – junior researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, svetlanak886@yandex.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0001-9934-699X.
- **Natalya A. Korotina** – researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, ryggik@gmail.com. ORCID: https://doi.org/0000-0002-9038-7717.
- **Oksana A. Leonovich** – senior researcher of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495)841-094, loa-73@mail.ru. ORCID: https: //orcid.org/0000-0002-7463-1505.
- **Evganiy A. Tkachenko** – scientific supervisor of Chumakov Federal scientific center of research and development of immune-and-biological products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495) 841-9035, evgeniytkach@mail.ru. ORCID: https://doi.org/0000-0002-6829-1241.

Received: 29.06.2019. **Accepted:** 12.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.