

УДК 578.74

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108844>

ВЛИЯНИЕ ТЕПЛОВОЙ ИНАКТИВАЦИИ СЫВОРОТОК КРОВИ ХОРЬКОВ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОТИВОКОРОНАВИРУСНЫХ IgG-АНТИТЕЛ В ИММУНОФЕРМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

А.Д. Гошина¹, В.А. Матюшенко¹, С.А. Дониная¹, И.А. Сычев¹, И.Н. Исакова-Сивак¹,
А.Е. Кательникова^{1, 2}, Л.Г. Руденко¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-производственное объединение «Дом Фармации», Ленинградская область, г. п. Кузьмоловский, Россия

Для цитирования: Гошина А.Д., Матюшенко В.А., Дониная С.А., Сычев И.А., Исакова-Сивак И.Н., Кательникова А.Е., Руденко Л.Г. Влияние тепловой инактивации сывороток крови хорьков на выявление противокоронавирусных IgG-антител в иммуноферментном анализе // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 2. С. 157–162. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108844>

Рукопись получена: 30.05.2022

Рукопись одобрена: 19.06.2022

Опубликована: 30.06.2022

Обоснование. Определение уровней сывороточных антител к новому коронавирусу SARS-CoV-2 — необходимый инструмент оценки гуморального иммунитета для лиц, перенесших COVID-19 или привитых специфическими вакцинами, а также иммунного ответа на вирусные антигены у лабораторных животных. Сыворотки крови инфицированных людей и животных считаются потенциально заразным материалом, а тепловая инаktivация образцов при 56 °C в течение 1 ч — возможным методом снижения риска инфицирования персонала при проведении серологических исследований. Однако эта процедура может повлиять на показатели специфичных к вирусу антител класса IgG и IgM, что затруднит интерпретацию полученных результатов.

Цель работы — оценить влияние тепловой инактивации сывороток крови хорьков на связывание IgG-антител с новым коронавирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Авторы настоящей статьи анализировали три варианта сыворотки крови хорьков, неиммунных и иммунных к SARS-CoV-2: 1) нативные сыворотки крови; 2) сыворотки крови, прогретые при 56 °C в течение 1 ч; 3) сыворотки крови, обработанные рецепторразрушающим ферментом. Образцы изучали в иммуноферментном анализе с подложкой рекомбинантного белка RBD — рецепторсвязывающего домена S-белка SARS-CoV-2 и последующим определением уровней специфичных антител до и после обработок.

Результаты. Показано, что тепловая инактивация сывороток крови неиммунных к SARS-CoV-2 хорьков может приводить к появлению ложноположительных результатов, тогда как обработка рецепторразрушающим ферментом способна нивелировать эффект неспецифического связывания IgG-антител с RBD-доменом S-белка SARS-CoV-2.

Заключение. Структурная перестройка специфичных к SARS-CoV-2 IgG-антител и образование иммуноглобулиновых комплексов при тепловой инактивации сывороток крови может влиять на avidность комплекса антиген — антитело и приводить к появлению ложноположительных результатов при постановке иммуноферментного анализа. Один из возможных методов по снижению риска их появления — обработка сывороток крови рецептор-разрушающим ферментом, нивелирующая эффект тепловой инактивации.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; иммуноферментный анализ; тепловая инактивация; сыворотки крови; рецептор-связывающий домен; рекомбинантный белок.

THE EFFECT OF HEAT INACTIVATION OF FERRETS SERUM SAMPLES ON THE DETECTION OF SARS-CoV-2-SPECIFIC IgG ANTIBODIES IN ELISA

Arina D. Goshina¹, Victoria A. Matyushenko¹, Svetlana A. Donina¹, Ivan A. Sychev¹, Irina N. Isakova-Sivak¹,
Anastasia E. Katelnikova^{1, 2}, Larisa G. Rudenko¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Research and Manufacturing Company “Home of Pharmacy”, Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia

For citation: Goshina AD, Matyushenko VA, Donina SA, Sychev IA, Isakova-Sivak IN, Katelnikova AE, Rudenko LG. The effect of heat inactivation of ferrets serum samples on the detection of SARS-CoV-2-specific IgG antibodies in elisa. *Medical Academic Journal*. 2022;22(2):157–162. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108844>

Received: 30.05.2022

Accepted: 19.06.2022

Published: 30.06.2022

BACKGROUND: Determination of serum antibody levels to the novel coronavirus SARS-CoV-2 is a necessary tool for assessing humoral immunity in COVID-19 patients or individuals vaccinated with specific vaccines, as well as for studying the immune responses to the viral antigens in animal models. Serum specimens of infected humans and animals

Список сокращений

ИФА — иммуноферментный анализ; RDE — рецепторразрушающий фермент; RBD — receptor destroying enzyme, рецепторсвязывающий домен.

are considered potentially infectious material, and therefore heat inactivation of samples at 56 °C for 1 hour is recommended to reduce the risk of infection of personnel during serological studies. However, this procedure may affect the detection of virus-specific IgG and IgM antibodies, making interpretation of the results difficult.

AIM: The goal is to evaluate the effect of heat inactivation of ferret serum samples on the binding of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 antigens.

MATERIALS AND METHODS: Serum samples of SARS-CoV-2 naive and immune ferrets were analyzed in three variants: (1) native sera, (2) serum samples than were heated at 56°C for 1 hour, and (3) serum samples that were treated with receptor-degrading enzyme (RDE). The samples were studied in enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant RBD protein (receptor-binding domain of SARS-CoV-2 S-protein) as a substrate, followed by determination of specific antibody levels before and after treatments.

RESULTS: It has been shown that heat inactivation of the ferrets' naive serum samples can lead to false-positive results, while RDE treatment can neutralize the effect of non-specific binding of IgG antibodies to the RBD domain of the SARS-CoV-2 S protein.

CONCLUSIONS: Structural rearrangement of SARS-CoV-2-specific IgG antibodies and the formation of immunoglobulin complexes during heat inactivation of serum samples can affect the avidity of the antigen-antibody complex and lead to false-positive results when performing enzyme immunoassay. One of the possible methods to reduce the risk of "artifacts" is the treatment of blood sera with RDE, which eliminates the effect of heat inactivation.

Keywords: SARS-CoV-2; enzyme immunoassay; heat inactivation; blood sera; receptor-binding domain; recombinant protein.

Обоснование

Коронавирусы поражают человека и множество видов животных, у которых они способны вызывать респираторные инфекции от легкой до тяжелой степени [1]. В ответ на вызовы пандемии нового коронавируса SARS-CoV-2 ученые всего мира разрабатывают вакцины и эффективные противовирусные препараты [2]. Уже лицензирован ряд вакцин против COVID-19, которые существенно повлияли на эпидемический процесс и способствовали сохранению огромного числа человеческих жизней [3]. Кроме того, большое количество разрабатываемых вакцинных препаратов против COVID-19 сейчас находится на стадии клинических или доклинических испытаний. Важнейший этап разработки любой вакцины — изучение ее иммуногенности как в доклинических исследованиях на лабораторных животных, так и в клинических испытаниях на добровольцах, при этом уровни противовирусных антител чаще всего определяют в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием отдельных вирусных антигенов. При исследованиях гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2 сыворотки крови человека и животных считаются потенциально заразным материалом, поэтому для снижения риска инфицирования персонала рекомендуется тепловая инаktivация образцов при 56 °C в течение 1 ч. Известно, что данная процедура может повлиять на обнаружение вирусспецифических IgG- и IgM-антител в сыворотках крови людей [4–6]. Однако исследования влияния тепловой инаktivации сывороток крови животных, которых используют в доклинических испытаниях вакцин против коронавируса, до сих пор не проводили. Таким образом, цель настоящего исследования — оценка влияния тепловой инаktivации сывороток крови

хорьков на связывание IgG-антител с новым коронавирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В исследовании использовали сыворотки крови 20 хорьков, у которых выявлены SARS-CoV-2-специфические IgG-антитела в ходе скрининга доклинических испытаний вакцинных кандидатов. Образцы предоставлены НПО «Дом Фармации» (Ленинградская область, Россия). В контрольную группу включены образцы сывороток крови 20 неиммунных к SARS-CoV-2 животных, собранные во время доклинических испытаний живой аттенуированной вакцины против низко- и высокопатогенных вирусов гриппа H7N9 [7].

Все исследуемые сыворотки крови хорьков анализировали в трех вариантах: 1) нативные образцы; 2) инаktivированные прогреванием при 56 °C в течение 1 ч; 3) обработанные рецептор-разрушающим ферментом (receptor destroying enzyme, RDE) для удаления неспецифических ингибиторов в нативных сыворотках крови. Обработка сывороток крови хорьков (при необходимости их хранили при –20 °C) проводилась RDE по стандартному протоколу [8] и в соответствии с инструкцией производителя.

Гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2 оценивали с помощью ИФА в 96-луночных планшетах высокой сорбции (MaxiSorp, Thermo, США) с подложкой рекомбинантного белка рецептор-связывающего домена — RBD (АО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия). Белок наносили в концентрации 100 нг на лунку в карбонат-бикарбонатном буфере (pH 9,7) и инкубировали в течение ночи при 4 °C. После блокирования 1 % бычьим сывороточным альбумином, приго-

товленным на фосфатно-солевом буфере (PBS), лунки планшета трехкратно промывали PBS с 0,05 % Tween 20, затем вносили по 50 мкл двукратных разведений сывороток. После инкубации и отмывки в лунки добавляли 50 мкл вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена, в разведении, указанном производителем (Sigma-Aldrich, Германия), и инкубировали при 37 °C в течение 1 ч. Далее планшеты промывали 5 раз PBST (то есть PBS с 0,05 % Tween 20) и добавляли 50 мкл раствора субстрата 1-Step Ultra TMB-ELISA (Thermo, США). После 15-минутной инкубации реакцию останавливали добавлением 25 мкл 1 М H_2SO_4 , а результаты считывали при длине волны 450 нм спектрофотометром xMark Microplate (BioRad, США). Уровни антител выражали значением площади под кривой оптической плотности (ОП) 450, рассчитанным по правилу трапеций. Анализ полученных результатов проводили в приложении GraphPad Prism с помощью однофакторного дисперсионного анализа one-way ANOVA с по-

правкой Тьюки на множественное сравнение. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В настоящем исследовании проводилась оценка потенциального эффекта тепловой инактивации сывороток крови хорьков на результаты выявления SARS-CoV-2-специфических антител в ИФА. Было показано, что обработка нативных сывороток крови хорьков, не имевших контакта с данным возбудителем, может приводить к появлению ложноположительных результатов. Так, прогрев образцов при 56 °C значительно повышал их оптические плотности при постановке ИФА с RBD S-белка нового коронавируса SARS-CoV-2 (см. рисунок, а). Сравнение уровней площадей под кривой ОП450, рассчитанных индивидуально для каждого животного, показало достоверные различия в количестве выявляемых RBD-связывающих IgG-антител

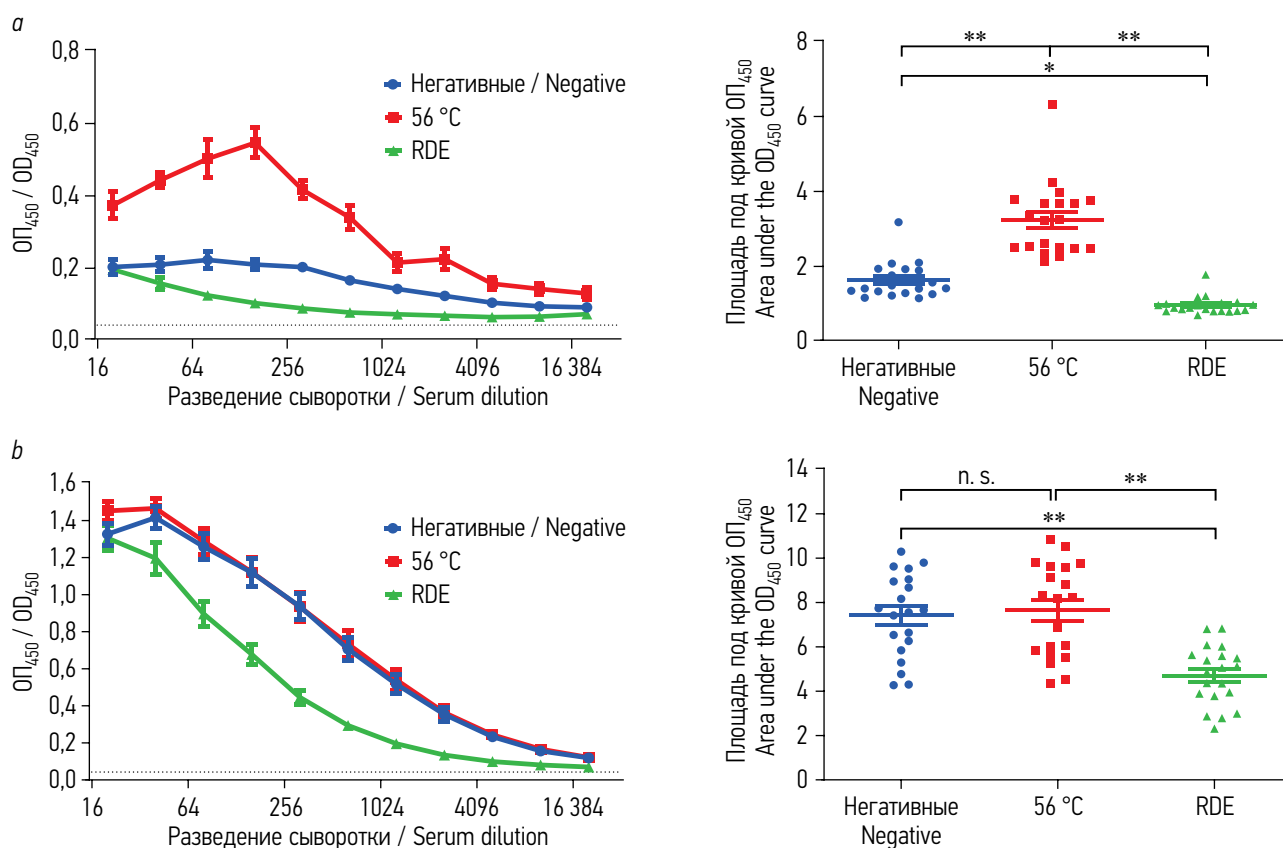


Рисунок. Количество специфических IgG-антител к RBD S-белка SARS-CoV-2 в сыворотках крови неиммунных (а) и иммунных (б) хорьков. ОП — оптическая плотность. Слева представлены графики зависимости средних значений оптической плотности от разведения сывороток в каждой группе; справа — значения площади под кривой. Достоверность различий между исследуемыми группами: n.s. — достоверных различий нет, * $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$

Figure. The amount of specific IgG antibodies against RBD of the SARS-CoV-2 S-protein in the blood sera of naive (а) and immune (б) ferrets. OD — optical density. Left panel shows the mean OD values at specified serum dilution. Right panel shows the area under the curve values. Significance of differences between the studied groups: n.s. — not significant, * $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$

($p < 0,0001$, см. рисунок, *a*). Однако эффект отсутствовал при анализе сывороток крови иммунных хорьков (см. рисунок, *b*). Стоит отметить, что обработка сывороток крови как неиммунных, так и иммунных к SARS-CoV-2 хорьков с помощью RDE значительно снижает уровни выявляемых вирусспецифических IgG-антител ($p < 0,01$, см. рисунок, *b*), что указывает на присутствие в этих сыворотках факторов, неспецифически связывающихся с RBD S-белка коронавируса.

Основной причиной возникновения ложноположительных результатов в ИФА при прогревании сывороток крови могут быть структурная перестройка IgG антител и образование иммуноглобулиновых агрегатов, влияющих на avidность комплекса антиген – антитело [9]. Наличие дисульфидных связей в нативной конформации белков сыворотки крови обеспечивает их термодинамическую стабильность, однако при продолжительном нагревании эти связи могут нарушаться в результате реакции дисульфид-тиолового обмена, что в дальнейшем приводит к денатурации белков. Было показано, что использование метантиосульфата (MTS) в комплексе с глицинамидом может специфически подавлять индуцированную тепловой обработкой реакцию дисульфид-тиолового обмена и повышать термостабильность белков сыворотки крови [10].

При исследовании гуморального иммунного ответа к вирусу гриппа на моделях различных животных (лошади, морские свинки, кролики, свиньи) в сыворотке крови были выявлены неспецифические ингибиторы, представляющие собой термостабильные сиалогликопротеины (например, α -2-макроглобулин), конкурирующие со специфическими антителами за связывание и нейтрализацию вируса гриппа [11]. Реакция торможения гемагглютинации — метод идентификации вируса или специфичных противовирусных антител в иммунной сыворотке крови, основанный на способности вирусных антигенных белков, таких как гемагглютинин вируса гриппа, связывать эритроциты и вызывать агглютинацию. RDE необходим для гидролиза сывороточных сиалосодержащих соединений, способных связываться с молекулой гемагглютинина и мешать детекции специфичных к вирусу антител. Поскольку гемагглютинин вируса гриппа и S-белок коронавируса SARS-CoV-2 обладают сходными структурными и функциональными особенностями, мы предположили, что использование RDE при постановке иммуноферментного анализа с коронавирусом SARS-CoV-2 может также влиять на обнаружение специфичных IgG-антител к антигену в сыворотках крови.

Заключение

Итак, мы показали, что обработка RDE неиммунных и иммунных сывороток крови хорьков нивелирует эффект термической обработки при постановке ИФА с RBD S-белка коронавируса SARS-CoV-2. Именно поэтому при проведении серологических исследований обработку сывороток крови RDE можно применять для предотвращения появления ложноположительных результатов, которые осложняют интерпретацию результатов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 21-75-30003.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом НПО «Дом Фармации» (код исследования № 2.40/21 от 9 июня 2021 г.).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.Д. Гошина, С.А. Донина, И.А. Сычев, А.Е. Кательникова* — проведение экспериментальных исследований, обработка и анализ результатов; *И.Н. Исакова-Сивак, В.А. Матюшенко* — анализ полученных результатов; *Л.Г. Руденко* — общая координация исследований.

Additional information

Funding sources. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Project No. 21-75-30003).

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local ethical committee of the JSC NPO House of Pharmacy (study code No. 2.40/21 dated June 9, 2021).

Authors' contribution. All authors made a significant contribution to the development of the concept and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *A.D. Goshina, S.A. Donina, I.A. Sychev, A.E. Katelnikova* — conducting experimental studies, processing and analysis of the results; *I.N. Isakova-Sivak, V.A. Matyushenko* — analysis of the results; *L.G. Rudenko* — general coordination of research.

Список литературы

1. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 19, No. 3. P. 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7
2. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 19, No. 3. P. 155–170. DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6
3. Valdés-Fernández B.N., Duconge J., Espino A.M., Ruaño G. Personalized health and the coronavirus vaccines — do individual genetics matter? // *BioEssays.* 2021. Vol. 43, No. 9. P. 2100087. DOI: 10.1002/bies.202100087
4. Hu X., An T., Situ B. et al. Heat inactivation of serum interferes with the immunoanalysis of antibodies to SARS-CoV-2 // *J. Clin. Lab. Anal.* 2020. Vol. 34, No. 9. P. e2341. DOI: 10.1002/JCLA.23411
5. Pastorino B., Touret F., Gilles M. et al. Heat inactivation of different types of SARS-CoV-2 samples: What protocols for biosafety, molecular detection and serological diagnostics? // *Viruses.* 2020. Vol. 12, No. 7. P. 735. DOI: 10.3390/v12070735
6. Hu X., Zhang R., An T. et al. Impact of heat-inactivation on the detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody by ELISA // *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 509. P. 288–292. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.032
7. Rudenko L., Kiseleva I., Krutikova E. et al. Two live attenuated vaccines against recent low- and highly pathogenic H7N9 influenza viruses are safe and immunogenic in ferrets // *Vaccines (Basel).* 2018. Vol. 6, No. 4. P. 74. DOI: 10.3390/vaccines6040074
8. Pedersen JC. Hemagglutination-inhibition test for avian influenza virus subtype identification and the detection and quantitation of serum antibodies to the avian influenza virus // *Methods Mol. Biol.* 2008. Vol. 436. P. 53–66. DOI: 10.1007/978-1-59745-279-3_8
9. Muratsugu M. Mechanism of aggregates generated by heating human serum // *Biol. Pharm. Bull.* 1996. Vol. 19, No. 1. P. 132–135. DOI: 10.1248/bpb.19.132
10. Futami J., Miyamoto A., Hagimoto A. et al. Evaluation of irreversible protein thermal inactivation caused by breakage of disulphide bonds using methanethiosulphonate // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 12471. DOI: 10.1038/s41598-017-12748-y
11. Ryan-Poirier K.A., Kawaoka Y. Distinct glycoprotein inhibitors of influenza A virus in different animal sera // *J. Virol.* 1991. Vol. 65, No. 1. P. 389–395. DOI: 10.1128/jvi.65.1.389-395.1991

References

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7
2. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6
3. Valdés-Fernández BN, Duconge J, Espino AM, Ruaño G. Personalized health and the coronavirus vaccines — do individual genetics matter? *BioEssays.* 2021;43(9):2100087. DOI: 10.1002/bies.202100087
4. Hu X, An T, Situ B, et al. Heat inactivation of serum interferes with the immunoanalysis of antibodies to SARS-CoV-2. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(9): e2341. DOI: 10.1002/JCLA.23411
5. Pastorino B, Touret F, Gilles M, et al. Heat inactivation of different types of SARS-CoV-2 samples: What protocols for biosafety, molecular detection and serological diagnostics? *Viruses.* 2020;12(7):735. DOI: 10.3390/v12070735
6. Hu X, Zhang R, An T, et al. Impact of heat-inactivation on the detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody by ELISA. *Clin Chim Acta.* 2020;509:288–292. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.032
7. Rudenko L, Kiseleva I, Krutikova E, et al. Two live attenuated vaccines against recent low- and highly pathogenic H7N9 influenza viruses are safe and immunogenic in ferrets. *Vaccines (Basel).* 2018;6(4):74. DOI: 10.3390/vaccines6040074
8. Pedersen JC. Hemagglutination-inhibition test for avian influenza virus subtype identification and the detection and quantitation of serum antibodies to the avian influenza virus. *Methods Mol Biol.* 2008;436:53–66. DOI: 10.1007/978-1-59745-279-3_8
9. Muratsugu M. Mechanism of aggregates generated by heating human serum. *Biol Pharm Bull.* 1996;19(1):132–135. DOI: 10.1248/bpb.19.132
10. Futami J, Miyamoto A, Hagimoto A, et al. Evaluation of irreversible protein thermal inactivation caused by breakage of disulphide bonds using methanethiosulphonate. *Sci Rep.* 2017;7(1):12471. DOI: 10.1038/s41598-017-12748-y
11. Ryan-Poirier KA, Kawaoka Y. Distinct glycoprotein inhibitors of influenza A virus in different animal sera. *J Virol.* 1991;65(1):389–395. DOI: 10.1128/jvi.65.1.389-395.1991

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Арина Дмитриевна Гошина — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-0171>; e-mail: arina8goshina@gmail.com

Виктория Аркадьевна Матюшенко — научный сотрудник лаборатории иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4698-6085>; Scopus Author ID: 57000245400; e-mail: matyushenko@iemspb.ru

Arina D. Goshina — Junior Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylaxis of Viral Infections, Department of Virology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-0171>; e-mail: arina8goshina@gmail.com

Victoria A. Matyushenko — Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylaxis of Viral Infections, Department of Virology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4698-6085>; Scopus Author ID: 57000245400; e-mail: matyushenko@iemspb.ru

Информация об авторах / Information about the authors

Светлана Александровна Донина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-8341>; Scopus Author ID: 6602276916; e-mail: sveta.donina@gmail.com

Иван Александрович Сычев — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-5662>; ResearcherID: J-6016-2018; Scopus Author ID: 57202008899; e-mail: atheneem@yandex.ru

Ирина Николаевна Исакова-Сивак — д-р биол. наук, заведующая лабораторией иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2801-1508>; ResearcherID: C-1034-2014; Scopus Author ID: 23973026600; e-mail: isakova.sivak@iems.spb.ru

Лариса Георгиевна Руденко — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом вирусологии им. А.А. Смородинцева. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-9959>; ResearcherID: B-5169-2015; Scopus Author ID: 7005033248; e-mail: vaccine@mail.ru

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Научно-производственное объединение «Дом Фармации», Ленинградская область, г. п. Кузьмолровский, Россия
Research and Manufacturing Company "Home of Pharmacy", Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia

Анастасия Евгеньевна Кательникова — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева; руководитель группы иммунобиологических исследований. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3203-9869>; ResearcherID: O-6915-2018; e-mail: katelnikova.ae@doclinika.ru

Svetlana A. Donina — MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylaxis of Viral Infections, Department of Virology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-8341>; Scopus Author ID: 6602276916; e-mail: sveta.donina@gmail.com

Ivan A. Sychev — Junior Research Associate, Laboratory of Immunology and Prophylaxis of Viral Infections, Department of Virology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-5662>; ResearcherID: J-6016-2018; Scopus Author ID: 57202008899; e-mail: atheneem@yandex.ru

Irina N. Isakova-Sivak — Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Immunology and Prophylaxis of Viral Infections, Department of Virology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2801-1508>; ResearcherID: C-1034-2014; Scopus Author ID: 23973026600; e-mail: isakova.sivak@iems.spb.ru

Larisa G. Rudenko — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the A.A. Smorodintsev Department of Virology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-9959>; ResearcherID: B-5169-2015; Scopus Author ID: 7005033248; e-mail: vaccine@mail.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Арина Дмитриевна Гошина / Arina D. Goshina

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: arina8goshina@gmail.com