

УДК 578.22; 615.317; 578.832.1
DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ77556>



СОЗДАНИЕ ВАКЦИННОГО ШТАММА ВИРУСА ГРИППА В С ХИМЕРНЫМ ГЕМАГГЛЮТИНИНОМ ДЛЯ ИНДУКЦИИ КРОСС-ПРОТЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

К.В. Баранов^{1,2}, П.-Ф. Вон¹, Е.А. Степанова¹, Е.А. Баженова¹, Е.В. Крутикова¹, И.Н. Исакова-Сивак¹, Л.Г. Руденко¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Как цитировать: Баранов К.В., Вон П.-Ф., Степанова Е.А., Баженова Е.А., Крутикова Е.В., Исакова-Сивак И.Н., Руденко Л.Г. Создание вакцинного штамма вируса гриппа В с химерным гемагглютинином для индукции кросс-протективного иммунного ответа // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 3. С. 91–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ77556>

Поступила: 07.08.2021

Одобрена: 17.08.2021

Принята: 06.09.2021

Обоснование. Вирусы гриппа вызывают смертельные заболевания и сезонные эпидемии. Основным методом борьбы с ними — регулярные вакцинации до начала следующего эпидемического сезона. Разработка вакцин нового поколения направлена прежде всего на формирование иммунного ответа, способного защитить от широкого спектра вирусов гриппа. Один из перспективных подходов — последовательная вакцинация несколькими химерными штаммами вируса гриппа с идентичными стеблевыми доменами поверхностного белка гемагглютинина.

Цель — получение экспериментального рекомбинантного штамма вируса гриппа В с химерным гемагглютинином, содержащим стеблевую и глобулярные домены от вирусов гриппа В разных генетических линиях, на основе донора аттенуации.

Материалы и методы. Методами генной инженерии получали химерный ген гемагглютинина вируса гриппа на основе генетического материала штаммов гриппа В линий В/Виктория и В/Ямагата. Ген встраивали в вектор для обратной генетики вируса гриппа. Штамм вируса гриппа В с химерным гемагглютинином получали методом трансфекции клеток *Vero* с использованием 8-плазмидной системы. Остальные гены были получены от холодоадаптированного температурочувствительного вируса гриппа — донора аттенуации живой гриппозной вакцины. Оценивали биологические свойства полученного рекомбинантного штамма, его инфекционный титр в развивающихся куриных эмбрионах и культуре клеток MDCK.

Результаты. Был успешно получен рекомбинантный вакцинный штамм, глобулярный домен гемагглютинина которого унаследован от вируса гриппа линии В/Виктория, а стеблевой — от вируса линии В/Ямагата. Вирус активно реплицировался в развивающихся куриных эмбрионах и клетках MDCK, при этом сохранял признаки температурочувствительности и холодоадаптированности, свойственные штаммам живой гриппозной вакцины. Термостабильность химерного гемагглютинина не отличалась существенно от термостабильности гемагглютининов вирус-доноров.

Заключение. Результаты свидетельствуют о возможности создания штамма с химерным гемагглютинином, фрагменты которого унаследованы от разных генетических линий. Ростовые характеристики и биологические свойства штамма делают его перспективным кандидатом для экспериментальной оценки возможности индукции кросс-протективного иммунного ответа посредством последовательной вакцинации вакцинными штаммами с идентичными стеблевыми доменами гемагглютинина.

Ключевые слова: вирус гриппа В; живая гриппозная вакцина; химерный гемагглютинин; универсальная гриппозная вакцина.

CONSTRUCTION OF THE VACCINE STRAIN OF THE INFLUENZA B VIRUS WITH CHIMERIC HEMAGGLUTININ TO INDUCE A CROSS-PROTECTIVE IMMUNE RESPONSE

Konstantin V. Baranov^{1,2}, Pei-Fong Wong¹, Ekaterina A. Stepanova¹, Ekaterina A. Bazhenova¹, Elena V. Krutikova¹, Irina N. Isakova-Sivak¹, Larisa G. Rudenko¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

To cite this article: Baranov KV, Wong P-F, Stepanova EA, Bazhenova EA, Krutikova EV, Isakova-Sivak IN, Rudenko LG. Construction of the vaccine strain of the influenza B virus with chimeric hemagglutinin to induce a cross-protective immune response. *Medical Academic Journal*. 2021;21(3):91–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ77556>

Received: 07.08.2021

Revised: 17.08.2021

Accepted: 06.09.2021

BACKGROUND: Influenza viruses cause worldwide epidemics, and the most effective method to prevent influenza disease is regular vaccinations. The development of new generation vaccines is aimed primarily at the formation of an immune response against a wide range of influenza viruses. One of the promising approaches is sequential vaccination with chimeric influenza viruses with identical stem domains of the hemagglutinin surface protein.

AIM: The development of an experimental vaccine strain of influenza B virus with chimeric hemagglutinin consisting of head and stem domains of influenza B viruses belonging to different genetic lineages.

MATERIALS AND METHODS: A chimeric influenza hemagglutinin gene was obtained by genetic engineering from the genetic material of B/Victoria and B/Yamagata influenza strains. The gene was inserted into the vector for the reverse genetics of the influenza virus. The influenza B virus strain with chimeric hemagglutinin was obtained by transfection of Vero cells using an 8-plasmid system. The rest of the genes were obtained from the attenuated influenza B virus with cold-adapted and temperature-sensitive phenotypes. The biological properties of the obtained recombinant strain, its infectious titer in developing chicken embryos and MDCK cell culture were evaluated.

RESULTS: A recombinant vaccine strain has been successfully rescued. The head domain of the hemagglutinin of the virus is inherited from the B/Victoria influenza virus, and the stem domain from the B/Yamagata virus. The virus actively replicated in eggs and MDCK cells, with temperature-sensitive and cold-adapted phenotypes identical to classical live attenuated influenza vaccine viruses. The thermal stability of the chimeric hemagglutinin did not differ significantly from the thermal stability of the hemagglutinins of the donor viruses.

CONCLUSIONS: The results obtained indicate the possibility of creating a strain with chimeric hemagglutinin, fragments of which are inherited from different genetic lineages. The growth characteristics and biological properties of the strain make it a promising candidate for the experimental evaluation of the possibility of inducing a cross-protective immune response by sequential vaccination with vaccine strains with identical stem hemagglutinin domains.

Keywords: influenza B virus; live attenuated influenza vaccine; chimeric hemagglutinin; universal influenza vaccine.

Обоснование

Вирус гриппа представляет серьезное сезонное заболевание, вызывающее ежегодно, по данным Всемирной организации здравоохранения, около 650 000 смертей [1]. Основной метод борьбы с вирусом гриппа — сезонные вакцинации. Однако их эффективность зависит от точности предсказания потенциально эпидемических штаммов в следующем сезоне, поскольку гриппозные вакцины обладают высокой специфичностью к конкретному штамму. Решением этой проблемы может быть создание вакцинных штаммов, обладающих кросс-протективной активностью, то есть индуцирующих иммунный ответ, и защищающих от широкого спектра различных штаммов. Поверхностный белок гемагглютинин (НА) вируса гриппа является важнейшей мишенью иммунного ответа, антитела к различным участкам НА нейтрализуют инфекционную активность вируса [2]. К стеблевому домену НА формируется значительно меньшее количество антител по сравнению с головным доменом, но он гораздо более консервативен. Последовательная вакцинация несколькими химерными вакцинными штаммами с идентичными стеблевыми доменами НА может привести к индукции кросс-реактивного иммунного ответа ввиду консервативности стеблевого домена НА у разных штаммов гриппа [3–5].

Цель данной работы — проверка возможности создания рекомбинантного штамма вируса гриппа В для живой гриппозной вакцины на основе холодоадаптированного донора аттенуации с химерным НА, стеблевой домен которого унаследован от вируса линии В/Ямагата, а головной — от вируса линии В/Виктория, и изучение его свойств. Такой штамм может быть использован для индукции

антител к стеблевому домену, кросс-реактивных в отношении вирусов гриппа В разных генетических линий.

Материалы и методы

В работе применяли штаммы вирусов гриппа, полученные из музея отдела вирусологии ФГБНУ «ИЭМ»: В/Brisbane/60/2008 (линия В/Виктория), В/Phuket/3073/2013 (линия В/Ямагата), холодоадаптированный донор аттенуации для живой гриппозной вакцины (далее В-ХА).

Генетический сегмент, кодирующий химерный НА, был получен в виде полноразмерной ДНК-копии, встроенной в плазмидный вектор для обратной генетики вирусов гриппа рCIPolISapIT. С помощью полимеразной цепной реакции со специфически подобранными праймерами были амплифицированы участок генетического сегмента НА вируса В/Brisbane/60/2008, кодирующий головной домен НА, и два участка сегмента НА вируса В/Phuket/3073/2013, кодирующие остальные части генетического сегмента НА, в том числе стеблевой домен. С помощью праймеров на концы участков были добавлены сайты рестрикции BsmBI, далее путем рестрикции и последующего совместного лигирования был создан химерный генетический сегмент, который клонировали в вектор рCIPolISapIT по сайтам рестрикции SapI. Полученным материалом плазмидной ДНК (пДНК) трансформировали компетентные клетки *E. coli X-gold*. Из перспективных колоний накапливали бактериальную биомассу и выделяли пДНК с применением коммерческого набора GeneJET Plasmid Miniprep Kit (Thermo Scientific, США).

Плазмиду вместе с вектором, содержащим полноразмерную ДНК-копию генетического

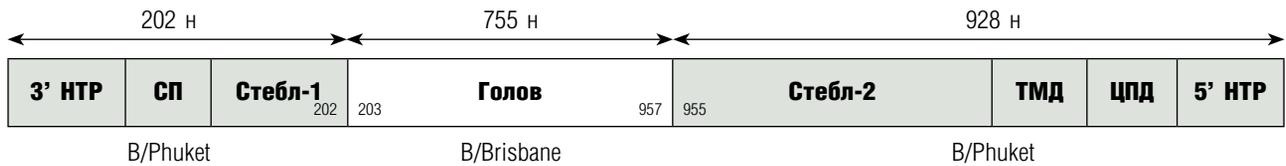


Рисунок. Схема химерного гена гемагглютинаина полученного штамма. Головной домен унаследован от вируса линии В/Виктория, остальные участки от вируса линии В/Ямагата. НТР — нетранслируемые регионы, СП — сигнальный пептид, Стебл-1 и -2 — части, формирующие стеблевой домен гемагглютинаина, Голов — головной домен гемагглютинаина, ТМД — трансмембранный домен, ЦПД — цитоплазматический домен. Цифрами подписана длина фрагментов (в нуклеотидных парах), указаны также конкретные нуклеотидные позиции, фланкирующие участки, нумерация соответствует нумерации в сегментах исходных вирусов

Figure. The scheme of the chimeric hemagglutinin gene of the rescued strain. The head domain inherited from the B/Victoria lineage virus, other gene fragments — from the B/Yamagata lineage virus. НТР — untranslated region, СП — signal peptide, Стебл-1 and -2 — regions coding the hemagglutinin stem domain, Голов — region coding the hemagglutinin head domain, ТМД — transmembrane domain, ЦПД — cytosol domain. The numbers indicate the length (in nucleotide base pairs) of each fragment, as well as nucleotide positions of flanking regions. Index numbers correspond to the segments of original viruses

сегмента нейраминидазы вируса В/Brisbane/60/2008, и шестью плазмидами, содержащими ДНК-копии остальных генетических сегментов вируса В-ХА, использовали для трансфекции клеток Vero с целью получения рекомбинантного штамма.

Вирус накапливали в развивающихся куриных эмбрионах при 32 °С в течение 72 ч. Инфекционную активность вируса проверяли на клетках MDCK и развивающихся куриных эмбрионах. Значения lg ТЦИД₅₀/мл (ТЦИД₅₀ — доза, ингибирующая репродукцию вируса на 50 %) и lg ЭИД₅₀/мл (ЭИД₅₀ — средняя эмбриональная инфекционная доза) рассчитывали по методу Рида и Менча [6].

Термостабильность химерного НА изучали по изменению гемагглютинирующей активности вируса после нагревания вируса до различных температур.

Секвенирование проводили на автоматическом капиллярном секвенаторе ABIPrism 3130xl (Applied Biosystems) с помощью коммерческих наборов BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v3.1 по протоколу производителя.

Антигенные свойства экспериментального штамма оценивали в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с сыворотками, подготовленными против вакцинных штаммов на основе вирусов В/Brisbane/60/2008 и В/Phuket/3073/201.

Результаты исследования

Для получения генно-инженерного штамма с химерным НА на основе вирусов линий В/Виктория и В/Ямагата были выбраны два современных референсных штамма вируса гриппа В/Brisbane/60/2008 (В/Виктория) и В/Phuket/3073/2013 (В/Ямагата). Схематическое изображение генетического сегмента НА, полученного в результате манипуляций, приведено на рисунке. Головной домен гемагглютинаина унаследован от вируса линии В/Виктория, границами домена являются аминокислотные остатки аланина в позициях 42 и 293 (нумерация соответствует В/Виктория). Остальные части генетического сегмента, включающие стеблевой домен, а также трансмембранный

Таблица 1 / Table 1

Репликация рекомбинантного штамма при различной температуре инкубации в развивающихся куриных эмбрионах
Replication of recombinant strain on different temperatures in developing chicken embryos

Температура инкубации, °С	Титр химерного штамма, lg ЭИД ₅₀ /мл	Титр контрольного штамма*, lg ЭИД ₅₀ /мл
26	7,5	5,7
33	8,0	8,5
37	1,2	<1,2
38	<1,0	<1,2
Фенотип	ca, ts [#]	ca, ts

* В качестве контрольного использован вакцинный штамм на основе В/Brisbane/60/2008 с гомологичными доменами гемагглютинаина и нейтрофильной эластазы. ЭИД₅₀ — средняя эмбриональная инфекционная доза. [#]ca — холодадаптированный фенотип (разница титров при 33 и 26 °С ≤3,5 lg ЭИД₅₀), ts — температурочувствительный фенотип (разница титров при 33 и 37 °С ≥4,5 lg ЭИД₅₀).

Таблица 2 / Table 2

Снижение гемагглютинирующей активности изученных штаммов после нагревания
Comparative thermostability of studied viruses detected by haemagglutination activity decreasing after heating

Штамм	Титр в реакции гемагглютинации								
	1:5	37 °С	50 °С	54 °С	56 °С	58 °С	60 °С	65 °С	70 °С
В/Phuket/3073/2013	64*	64	64	64	64	64	16	н/д	н/д
В/Brisbane/60/2008	32	32	32	32	32	32	16/32	н/д	н/д
Bris/ЖГВ [#]	64	64	64	64	64	64	64	н/д	н/д
Химерный штамм	64	64	64	64	64	32	4	н/д	н/д

* В таблице приведен обратный титр по реакции гемагглютинации. н/д — не детектируется. [#] Bris/ЖГВ — В/Brisbane/60/2008-подобный вакцинный штамм.

и цитоплазматический домены, сигнальный пептид и нетранслируемые области, обеспечивающие упаковку сегмента в вирион и необходимые для работы полимеразы, унаследованы от вируса линии В/Ямагата.

На основе полученного химерного генетического сегмента был успешно собран экспериментальный вакцинный штамм. Титр химерного вируса в культуре клеток MDCK при температуре 33 °С составил $7,6 \pm 0,1 \lg \text{ТЦИД}_{50}/\text{мл}$ (среднее \pm среднее квадратичное отклонение). Результаты исследования инфекционной активности в развивающихся куриных эмбрионах при разной температуре инкубации представлены в табл. 1.

Оценку термостабильности химерного НА проводили по гемагглютинирующей активности вируса после нагревания при разных температурах. Результаты, а также аналогичные данные для вирусов В/Brisbane/60/2008, В/Phuket/3073/2013 и В/Brisbane/60/2008-подобного вакцинного штамма (в таблице — Bris/ЖГВ) приведены в табл. 2.

Результаты свидетельствуют, что сконструированный химерный НА незначительно уступает в термостабильности НА родственных штаммов. Таким образом, сочетание доменов от разных доноров в химерном НА не оказывает критического воздействия на его стабильность по сравнению с естественными белками.

Антигенные свойства химерного НА оценивали методом РТГА. Результаты приведены в табл. 3.

Отсутствие подавления гемагглютинации химерного штамма сывороткой, полученной против В/Phuket/3073/2013-подобного штамма, является ожидаемым результатом, поскольку антитела, подавляющие гемагглютинацию, связываются с головным доменом НА, унаследованным химерным вирусом от В/Brisbane/60/2008.

Обсуждение

Среди всех подходов к созданию универсальной гриппозной вакцины довольно часто используют химерные вакцинные штаммы для индукции гуморального иммунного ответа к более консервативным антигенным сайтам. В этой работе был получен вакцинный штамм вируса гриппа с химерным белком НА, домены которого унаследованы от вирусов гриппа В разных генетических линий: головной домен — от В/Brisbane/60/2008 линии В/Виктория, а стеблевой домен — от В/Phuket/3073/2013 линии В/Ямагата. Было обнаружено, что химерная конструкция не препятствует сборке и репликации вирусных частиц. Подобные штаммы уже применяли в успешных вакцинах такого типа против вирусов гриппа А [3, 7] и В [5].

Были изучены биологические свойства полученного штамма и обнаружено, что по ростовым характеристикам и инфекционной активности вирус соответствует вирусам-донорам доменов НА. Было установлено, что рекомбинантный штамм обладает температурочувствительным и холодаадаптированным фенотипами,

Таблица 3 / Table 3

Антигенные свойства химерного вируса по результатам реакции торможения гемагглютинации
The antigenic properties of chimeric virus by HAI

Гипериммунная сыворотка		Титр в РТГА с химерным вирусом
Вирус, против которого получена сыворотка	Титр в РТГА с гомологичным антигеном	
В/Brisbane/60/08-подобный	128	128
В/Phuket/3073/2013-подобный	128	<10

Примечание. РТГА — реакция торможения гемагглютинации.

в генетических сегментах НА и нейраминидазы рекомбинантного штамма отсутствуют мутации. Подтверждено происхождение остальных генетических сегментов от В-ХА-донора аттенуации. Химерный НА практически не уступал в термостабильности естественным НА. По антигенным свойствам, определенным с помощью РТГА, штамм полностью соответствовал штамму-донору головного домена. Для определения способности штамма индуцировать накопление нейтрализующих антител, специфичных к стеблевому домену НА, в дальнейшем будет исследована нейтрализующая активность сывороток, полученных после иммунизации химерным штаммом.

Учитывая биологические свойства созданного штамма, был сделан вывод, что он может выступать в качестве кандидата для изучения возможности индукции кросс-протективного иммунного ответа посредством последовательной иммунизации в исследованиях на животных.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках плановой темы отдела вирусологии ФГБНУ «ИЭМ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [Электронный ресурс] // WHO. Режим доступа: <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>. Дата обращения: 17.08.2021
2. Wang Q., Cheng F., Lu M. et al. Crystal structure of unliganded influenza B virus hemagglutinin // *J. Virol.* 2008. Vol. 82, No. 6. P. 3011–3020. DOI: 10.1128/JVI.02477-07
3. Chen C.J., Ermler M.E., Tan G.S. et al. Influenza A viruses expressing intra- or intergroup chimeric hemagglutinins // *J. Virol.* 2016. Vol. 90, No. 7. P. 3789–3793. DOI: 10.1128/JVI.03060-15
4. Nachbagauer R., Feser J., Naficy A. et al. A chimeric hemagglutinin-based universal influenza virus vaccine approach

induces broad and long-lasting immunity in a randomized, placebo-controlled phase I trial // *Nat. Med.* 2021. Vol. 27, No. 1. P. 106–114. DOI: 10.1038/s41591-020-1118-7

5. Ermler M.E., Kirkpatrick E., Sun W. et al. Chimeric hemagglutinin constructs induce broad protection against influenza B virus challenge in the mouse model // *J. Virol.* 2017. Vol. 91, No. 12. P. e00286–00317. DOI: 10.1128/JVI.00286-17
6. Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints // *American Journal of Epidemiology.* 1938. Vol. 27, No. 3. P. 493–497. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a118408
7. Isakova-Sivak I., Matyushenko V., Kotomina T. et al. Sequential immunization with universal live attenuated influenza vaccine candidates protects ferrets against a high-dose heterologous virus challenge // *Vaccines (Basel).* 2019. Vol. 7, No. 3. P. 61. DOI: 10.3390/vaccines7030061

References

1. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [Internet]. WHO. Available from: <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>. Accessed: 17.08.2021.
2. Wang Q, Cheng F, Lu M, et al. Crystal structure of unliganded influenza B virus hemagglutinin. *J Virol.* 2008;82(6):3011–3020. DOI: 10.1128/JVI.02477-07
3. Chen CJ, Ermler ME, Tan GS, et al. Influenza A viruses expressing intra- or intergroup chimeric hemagglutinins. *J Virol.* 2016;90(7):3789–3793. DOI: 10.1128/JVI.03060-15
4. Nachbagauer R, Feser J, Naficy A, et al. A chimeric hemagglutinin-based universal influenza virus vaccine approach induces broad and long-lasting immunity in a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Nat Med.* 2021;27(1):106–114. DOI: 10.1038/s41591-020-1118-7
5. Ermler ME, Kirkpatrick E, Sun W, et al. Chimeric hemagglutinin constructs induce broad protection against influenza B virus challenge in the mouse model. *J Virol.* 2017;91(12):e00286–00317. DOI: 10.1128/JVI.00286-17
6. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *American Journal of Epidemiology.* 1938;27(3):493–497. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a118408
7. Isakova-Sivak I, Matyushenko V, Kotomina T, et al. Sequential immunization with universal live attenuated influenza vaccine candidates protects ferrets against a high-dose heterologous virus challenge. *Vaccines (Basel).* 2019;7(3):61. DOI: 10.3390/vaccines7030061

Информация об авторах / Information about the authors

Константин Викторович Баранов — студент, отдел вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; студент, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8476-1469>; e-mail: mrk2185@gmail.com

Konstantin V. Baranov — student. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; student. Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8476-1469>; e-mail: mrk2185@gmail.com

Информация об авторах / Information about the authors

Пей-Фон Вон — аспирант, отдел вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-6313>. e-mail: po333222@gmail.com

Екатерина Алексеевна Степанова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8670-8645>; eLibrary SPIN: 8010-3047; e-mail: fedorova.iem@gmail.com

Екатерина Андреевна Баженова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3280-556X>; e-mail: bazhea@mail.ru

Елена Витальевна Крутикова — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0383-2625>; eLibrary SPIN: 6330-6128; e-mail: krutev@mail.ru

Ирина Николаевна Исакова-Сивак — д-р биол. наук, заведующая лабораторией иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2801-1508>; eLibrary SPIN: 3469-3600; e-mail: isakova.sivak@iemspb.ru

Лариса Георгиевна Руденко — д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая отделом вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-9959>; eLibrary SPIN: 4181-1372; e-mail: vaccine@mail.ru

Pei-Fong Wong — Postgraduate student. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-6313>; e-mail: po333222@gmail.com

Ekaterina A. Stepanova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8670-8645>; eLibrary SPIN: 8010-3047; e-mail: fedorova.iem@gmail.com

Ekaterina A. Bazhenova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3280-556X>; e-mail: bazhea@mail.ru

Elena V. Krutikova — Cand. Sci. (Biol.), Researcher. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0383-2625>; eLibrary SPIN: 6330-6128; e-mail: krutev@mail.ru

Irina N. Isakova-Sivak — Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2801-1508>; eLibrary SPIN: 3469-3600; e-mail: isakova.sivak@iemspb.ru

Larisa G. Rudenko — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-9959>; eLibrary SPIN: 4181-1372; e-mail: vaccine@mail.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Екатерина Алексеевна Степанова / Ekaterina A. Stepanova
E-mail: fedorova.iem@gmail.com