

УДК 578.832.1; 578.53; 578.544
DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ77767>



ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНОЙ ЗАМЕНЫ T203I В ГЕМАГГЛЮТИНИНЕ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИРУСОВ ГРИППА А/Н3N2

Е.А. Баженова, Е.А. Степанова, Т.С. Котомина, Н.В. Ларионова, И.В. Киселева, Л.Г. Руденко

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Как цитировать: Баженова Е.А., Степанова Е.А., Котомина Т.С., Ларионова Н.В., Киселева И.В., Руденко Л.Г. Влияние аминокислотной замены T203I в гемагглютине на биологические свойства вирусов гриппа А/Н3N2 // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 3. С. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ77767>

Поступила: 10.08.2021

Добрена: 20.08.2021

Принята: 06.09.2021

Обоснование. Современная живая гриппозная вакцина содержит вакцинные штаммы на основе актуальных эпидемических вирусов гриппа подтипов А/Н1N1, А/Н3N2 и В. Вирусы гриппа А/Н3N2 наиболее сильно подвержены дрейфовым антигенным изменениям, в связи чем данный компонент живой гриппозной вакцины необходимо постоянно обновлять. Вакцинные штаммы живой гриппозной вакцины получают методом классической реассортации донора аттенуации и эпидемического вируса в развивающихся куриных эмбрионах. В процессе подготовки вакцинных штаммов живой гриппозной вакцины отдельные реассортанты могут приобрести различные яично-адаптационные аминокислотные замены в гемагглютине и нейраминидазе, что может повлиять на биологические свойства вакцинного штамма и тем самым снизить его эффективность в составе живой гриппозной вакцины.

Цель — изучение влияния аминокислотной замены T203I в гемагглютине на термостабильность гемагглютина и ростовые характеристики штаммов А/Н3N2.

Материалы и методы. Для исследования были подготовлены три пары вакцинных реассортантов серотипа А/Н3N2, различающиеся по аминокислотной позиции 203 (Thr/Ile) в гемагглютине. Ростовые свойства вакцинных штаммов исследовали путем культивирования реассортантов в развивающихся куриных эмбрионах при температурах 26–40 °С и в культуре клеток MDCK при 33 °С. Термостабильность гемагглютина исследуемых вирусов гриппа оценивали путем определения их способности к агглютинации 1 % куриных эритроцитов после воздействия повышенных температур в диапазоне 37–70 °С.

Результаты. Приобретенная в процессе подготовки вакцинных штаммов аминокислотная замена T203I в гемагглютине не влияет на температурочувствительность вирусов, увеличивает способность штаммов к росту при пониженных температурах. Кроме того, такие штаммы обладают более высокой репродуктивной активностью в культуре клеток MDCK по сравнению со штаммами без данной мутации. Выявлено, что гемагглютинин реассортантов с Ile в позиции 203 значительно более термостабилен, чем с Thr 203.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют, что аминокислотная замена T203I в гемагглютине у современных вирусов гриппа А/Н3N2 улучшает ростовые характеристики *in ovo* и в культуре клеток MDCK, а также повышает термостабильность гемагглютина вирусов.

Ключевые слова: вирус гриппа; живая гриппозная вакцина; реассортация; обратная генетика; биологические свойства; аминокислотная замена T203I.

IMPACT OF AMINO ACID SUBSTITUTION T203I IN HEMAGGLUTININ ON GROWTH CHARACTERISTICS *IN VITRO* AND HEMAGGLUTININ THERMOSTABILITY OF A/H3N2 INFLUENZA VIRUSES

Ekaterina A. Bazhenova, Ekaterina A. Stepanova, Tatiana S. Kotomina, Nataliya V. Larionova, Irina V. Kiseleva, Larisa G. Rudenko

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

To cite this article: Bazhenova EA, Stepanova EA, Kotomina TS, Larionova NV, Kiseleva IV, Rudenko LG. Impact of amino acid substitution T203I in hemagglutinin on growth characteristics *in vitro* and hemagglutinin thermostability of A/H3N2 influenza viruses. *Medical Academic Journal*. 2021;21(3):85–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ77767>

Received: 10.08.2021

Revised: 20.08.2021

Accepted: 06.09.2021

Background: Russian live attenuated influenza vaccines are a three-component preparations that contain vaccine strains based on current epidemic influenza A/H1N1, A/H3N2 and B strains. Recent influenza viruses A/H3N2 are most susceptible to drift antigenic changes, and therefore, this component of the live attenuated influenza vaccines must be constantly updated. Current vaccine strains of live attenuated influenza vaccines are obtained by the method of classical reassortment using selective factors in developing chicken embryos. During the process of preparation of live attenuated influenza vaccine strains, single reassortants can acquire various egg-adaptive amino acid substitutions in hemagglutinin and neuraminidase – the genes responsible for the antigenic correspondence of the vaccine strain to the epidemic parent. These amino acid substitutions can affect the biological properties of the vaccine strain, thereby reducing the effectiveness of this component of live attenuated influenza vaccines.

AIM: The aim of the study was to explore the effect of amino acid substitution T203I in hemagglutinin of A/H3N2 influenza viruses on growth characteristics and hemagglutinin thermostability.

MATERIALS AND METHODS: For the study, three pairs of A/H3N2 vaccine reassortants were prepared. Reassortants differed from each other by amino acid Thr or Ile at position 203 in the hemagglutinin. The growth properties of vaccine strains were assessed by titration in eggs at 26–40°C and in a MDCK cell culture at 33°C. The thermostability of the hemagglutinin of studied influenza viruses was assessed by determining their ability to agglutinate 1% erythrocytes after exposure to elevated temperatures in the range of 37–70°C.

RESULTS: The amino acid substitution T203I in hemagglutinin in reassortants obtained on the basis of current influenza A/H3N2 viruses acquired during the preparation of vaccine strains does not affect the temperature sensitivity of viruses. It was shown that viruses with an egg-adaptive substitution T203I in hemagglutinin have more pronounced cold-adapted phenotype and a higher reproductive activity in MDCK cell culture, compared to strains without this mutation. It was found that hemagglutinin of reassortants with 203 Ile is more thermostable than with 203 Thr.

CONCLUSIONS: Our data indicate that the amino acid substitution of T203I in hemagglutinin in current influenza A/H3N2 viruses does not have a negative effect on biological properties, but improves growth characteristics in eggs and MDCK cells, as well as the thermostability of viruses.

Keyword: influenza virus; live attenuated influenza vaccine; reassortment; reverse genetics; growth properties; amino acid substitutions T203I.

Обоснование

Грипп — острое вирусное респираторное заболевание, характеризующееся высокой заболеваемостью и смертностью среди населения, что определяет его высокую социально-экономическую значимость для здравоохранения. Ежегодно вирусы гриппа вызывают эпидемии, а раз в 10–40 лет — пандемии, что связано с высокой антигенной изменчивостью вируса. Наиболее эффективным средством защиты против гриппа является вакцинопрофилактика инактивированными и живыми вакцинами. Ежегодно Всемирная организация здравоохранения дает рекомендации по составу гриппозных вакцин на Южное и Северное полушарие. Наиболее часто модифицируемый компонент гриппозных вакцин — компонент А/Н3N2, это связано с его очень высокой антигенной изменчивостью. В последние годы замечено, что достаточно часто у вакцинных штаммов, принадлежащих серотипу А/Н3N2, в процессе подготовки reassortants появляется аминокислотная замена в позиции 203.

Цель нашей работы — изучение влияния данной аминокислотной замены на такие важные для вакцинных штаммов характеристики, как их ростовые свойства и степень термостабильности гемагглютинина.

Материалы и методы

Штаммы вируса гриппа

В работе были использованы три штамма сезонных вирусов гриппа А/Н3N2 (A/Brisbane/190/2017, A/Switzerland/8060/2017, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016) и шесть reassortants на основе донора аттенуации живой гриппозной вакцины (ЖГВ) А/Ленинград/17/134/57 и данных вирусов (табл. 1). Reassortants отличались между собой аминокислотной позицией 203 в гемагглютинине (Thr/Ile). Два из них вошли в состав ЖГВ на 2015/2016, 2016/2017, 2017/2018 эпидемические по гриппу сезоны.

Вирусы культивировали в 10–11-дневных развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ). Reassortants получали методом классической reassortации в РКЭ по стандартной методике [1]. Reassortants с вакцинной формулой генома отбирали методами ПЦР и последующего секвенирования генов. Reassortants методом обратной генетики получали по протоколу, описанному в работе И.Н. Исаковой-Сивак и соавт. [2]. Гены гемагглютинина и нейраминидазы из материала эпидемических вирусов клонировали в вектор для обратной генетики вируса гриппа (pCIPolISapIT) по сайтам рестрикции SapI, затем проводили сборку вирусов гриппа по методике [2] методом электропорации

Таблица 1 / Table 1

Реассортанты вирусов гриппа А/Н3N2 и А/Ленинград/17/134/57, использованные в исследовании
Reassortants obtained on the basis of influenza viruses A/H3N2 and A/Leningrad/17/134/57 used in the study

Вирус-родитель	Реассортант	203	Метод получения
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	Sing/3571	Ile	КР
	Sing/12	Thr	ОГ
A/Brisbane/190/2017	Br/7178	Ile	КР
	Br/825	Thr	ОГ
A/Switzerland/8060/2017	Swit/51203	Ile	КР
	Swit/51	Thr	КР

Примечание. КР — классическая reassortация; ОГ — обратная генетика.

Оценка фенотипических свойств изученных реассортантов в развивающихся куриных эмбрионах и культуре клеток MDCK
Assessment of the phenotypic properties of the studied reassortants in egg and MDCK cell culture

Название вируса	Титр в РКЭ, lg ЭИД ₅₀ /мл			РСТ в РКЭ, lg ЭИД ₅₀ /мл		Фенотип	Титр в MDCK, lg ТЦИД ₅₀ /мл
	33 °С	40 °С	26 °С	40 °С	26 °С		
Br/7178 (203I)	8,4	≤1,2	5,7	≥7,2	2,7	<i>ts, ca</i>	6,0
Br/825 (203T)	7,7	≤1,2	4,2	≥6,5	3,5	<i>ts, ca</i>	3,1
Swit/51203 (203I)	8,2	≤1,2	5,7	≥7,0	2,5	<i>ts, ca</i>	6,8
Swit/51 (203T)	8,5	≤1,2	5,0	≥7,3	3,5	<i>ts, ca</i>	5,6
Sing/3571 (203I)	8,5	≤1,2	6,0	≥7,3	2,5	<i>ts, ca</i>	6,4
Sing/12 (203T)	7,9	≤1,2	4,7	≥6,7	3,2	<i>ts, ca</i>	4,9

Примечание. РСТ — разность репродуктивной активности при оптимальной температуре и при пониженной до 26 °С либо повышенной до 40 °С температуре инкубации; РКЭ — развивающиеся куриные эмбрионы; ЭИД₅₀ — средняя эмбриональная инфекционная доза; ТЦИД₅₀ — доза, ингибирующая репродукцию вируса на 50 %.

клеток Vero набором из 8 плазмид, кодирующих гены вирусов гриппа. Генетическую последовательность подтверждали с помощью секвенирования по методу Сэнгера [3] с использованием автоматического капиллярного ДНК-секвенатора 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) в соответствии с протоколом производителя.

Активность репродукции вирусов гриппа в РКЭ при разных температурах оценивали по результатам их титрования в РКЭ при перmissive (33 °С), повышенной (40 °С, *ts*-фенотип) и пониженной (26 °С, *ca*-фенотип) температуре инкубации. Ростовые характеристики вакцинных вирусов гриппа оценивали в культуре клеток MDCK при температуре 33 °С в атмосфере 5 % CO₂ в течение 3 сут. Инфекционную активность рассчитывали по методу Рида и Менча [4] и выражали в lg ЭИД₅₀/мл (ЭИД₅₀ — средняя эмбриональная инфекционная доза) либо в lg ТЦИД₅₀/мл (ТЦИД₅₀ — доза, ингибирующая репродукцию вируса на 50 %).

Степень термостабильности гемагглютини-на определяли по потере гемагглютинирующей активности после воздействия неоптимальных температур. Методика аналогична описанной С. Scholtissek [5]. Вирусосодержащий материал для проведения реакции предварительно был разведен фосфатно-солевым буферным раствором (рН 7,4) в соотношении 1 : 5 и прогрет в течение 20 мин при температуре 37–70 °С. Далее определяли титр вируса в реакции гемагглютинации с 1 % куриными эритроцитами.

Статистический анализ данных производили с использованием GraphPad Prism v.7.

Результаты исследования

Оценка ростовых и фенотипических свойств реассортантов

Инфекционный титр всех исследованных вирусов в РКЭ при оптимальной температуре (33 °С) был выше 7,5 lg ЭИД₅₀/мл. Все исследованные реассортанты обладали *ts*- и *ca*-фенотипами в РКЭ. Таким образом, независимо от аминокислоты в 203-й позиции, ростовые и фенотипические свойства всех реассортантов соответствовали требованиям, предъявляемым к вакцинным штаммам. Статистически достоверных отличий между титрами вирусов, содержащих и не содержащих замену Т203I в гемагглютинине, обнаружено не было (непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений, $p = 0,50$ для титров при 33 °С, $p = 0,25$ для титров при 26 °С, $p = 0,25$ для титров в культуре клеток MDCK). Тем не менее можно отметить тенденцию к большей выраженности холодоадаптированных свойств у реассортантов с аминокислотной заменой Т203I в гемагглютинине, а также несколько более высокую репродуктивную активность в культуре клеток MDCK (табл. 2).

Оценка термостабильности гемагглютини-на

Реассортанты, у которых аминокислотная последовательность гемагглютини-на полностью совпадала с таковой эпидемического родителя (203T), наследовали ту же степень термостабильности, что и вирус, на основе которого они были получены. Как видно из табл. 3, вирусы гриппа A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 и A/Switzerland/8060/2017, а также реассортанты Sing/12 и Swit/51, полученные на их основе,

Таблица 3 / Table 3

Анализ термостабильности эпидемических вирусов гриппа А/Н3N2 и реассортантов, полученных на их основе, отличающихся между собой аминокислотной заменой Т203I в гемагглютинине
 Analysis of the thermostability of epidemic influenza A/H3N2 viruses and reassortants obtained on their basis, differing in amino acid substitution T203I in hemagglutinin

Название вируса	Титр в реакции гемагглютинации							
	37 °С	50 °С	54 °С	56 °С	58 °С	60 °С	65 °С	70 °С
A/Br/190/2017* (203I)	640	640	640	640	320	<5	<5	<5
Br/7178 (203I)	640	640	1280	1280	160	<5	<5	<5
Br/825 [#] (203T)	160	160	<5	<5	<5	<5	<5	<5
A/Swit/8060/2017 (203T)	320	320	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Swit/51 (203T)	320	320	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Swit/51203 (203I)	640	640	640	640	80	<5	<5	<5
A/Sing/INFIMH-16-009/2016 (203T)	1280	640	160	<5	<5	<5	<5	<5
Sing/3571 (203I)	640	640	640	640	640	40	<5	<5
Sing/12 (203T)	320	320	160	<5	<5	<5	<5	<5

* Данный пассаж дикого вируса содержал аминокислотную замену Т203I в гемагглютинине. [#] Данный реассортант получен на основе дикого вируса А/Br/190/2017, пассаж которого не содержал аминокислотную замену Т203I в гемагглютинине.

в гемагглютинине которых не было яично-адаптационной замены Т203I, характеризовались низкой степенью термостабильности и теряли агглютинирующую активность уже при 54 и 50 °С соответственно. Реассортанты же Sing/3571 и Swit/51203, в гемагглютинине которых была аминокислотная замена Т203I, обладали значительно более высоким уровнем термостабильности; они теряли агглютинирующую активность только при 60 и 58 °С соответственно. Вирус гриппа А/Brisbane/190/2017, популяция которого исходно уже содержала яично-адаптационную замену Т203I, и реассортант Br/7178, полученный на его основе, характеризовались высокой степенью термостабильности и теряли агглютинирующую активность при 58 °С. Реассортант Br/825 (203T) обладал достаточно низким уровнем термостабильности и терял агглютинирующую активность уже при 50 °С.

Обсуждение

Вирусы гриппа Н3N2 — наиболее часто заменяемый компонент противогриппозных вакцин, при этом за счет высокой специфичности к рецепторам Siaα2-6Gal вирусы данного подтипа часто приобретают яично-адаптационные замены. Мы установили, что несколько сезонов подряд в процессе подготовки вакцинных штаммов на основе современных вирусов гриппа А/Н3N2 реассортанты приобретали в процессе пассирования в РКЭ аминокислотную замену Т203I в гемагглютинине. Данных

о влиянии этой замены на отдельные биологические свойства современных вирусов гриппа А/Н3N2 в литературе представлено мало. Поскольку любая аминокислотная замена в гемагглютинине может негативно отразиться на эффективности вакцины, необходимо детальное изучение свойств штаммов в экспериментальных условиях.

Мы исследовали ростовые характеристики штаммов, отличающихся одной позицией в гемагглютинине, в РКЭ (основной субстрат для подготовки ЖГВ) и культуре клеток млекопитающих. Кроме того, мы тестировали термостабильность гемагглютинина этих штаммов, поскольку данная характеристика является специфическим маркером, коррелирующим с трансмиссивностью, вирулентностью и рецепторной специфичностью штаммов, их иммуногенностью и стабильностью вакцинного препарата [5–7].

Полученные нами данные о репродукции штаммов вируса гриппа в РКЭ свидетельствуют, что все исследуемые реассортанты обладали фенотипическими свойствами, необходимыми вакцинному штамму, то есть имели *ts*- и *ca*-фенотип. Однако у реассортантов с аминокислотной заменой Т203I были более выражены холодадаптированные свойства, что очень важно для репродукции вируса во входных воротах инфекции. Таким образом, при выборе вакцинного кандидата они выглядят предпочтительнее. Кроме того, замена Т203I не приводила к снижению способности к репликации в культуре клеток

млекопитающих, что также является важным свойством для ЖГВ.

Термостабильность штаммов гемагглютинина с Пе в позиции 203 также была выше. В работе F. Wen и соавт. [8] замена, увеличивающая термостабильность, приводила и к более высокой иммуногенности. Исходя из полученных нами результатов исследования термостабильности штаммов гемагглютинина можно ожидать, что реассортанты 203I будут более иммуногенны по сравнению со штаммами 203T, поскольку проявляют более выраженные термостабильные эффекты.

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют, что аминокислотная замена T203I в гемагглютинине у современных вирусов гриппа А/Н3N2 не оказывает негативного влияния на ростовые характеристики в РКЭ и культуре клеток MDCK, а наоборот, увеличивает способность штаммов к росту при пониженной температуре и термостабильность гемагглютинина вирусов. В связи с этим при отборе вакцинных кандидатов предпочтительнее реассортанты с яично-адаптационной заменой T203I в гемагглютинине.

Дополнительная информация

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Wareing M.D., Marsh G.A., Tannock G.A. Preparation and characterization of attenuated cold-adapted influenza A reassortants derived from the A/Leningrad/134/17/57 donor strain // *Vaccine*. 2002. Vol. 20, No. 16. P. 2082–2090. DOI: 10.1016/S0264-410X(02)00056-7
2. Isakova-Sivak I., Chen L.M., Matsuoka Y. et al. Genetic bases of the temperature-sensitive phenotype of a master donor virus used in live attenuated influenza vaccines: A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) // *Virology*. 2011. Vol. 412, No. 2. P. 297–305. DOI: 10.1016/j.virol.2011.01.004
3. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. Vol. 74, No. 12. P. 5463–5467. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463
4. Reed L., 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
5. Scholtissek C. Stability of infectious influenza A viruses at low pH and at elevated temperature // *Vaccine*. 1985. Vol. 3, No. 3 Suppl. P. 215–218. DOI: 10.1016/0264-410X(85)90109-4
6. Imai M., Watanabe T., Hatta M. et al. Experimental adaptation of an influenza H5HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets // *Nature*. 2012. Vol. 486, No. 7403. P. 420–428. DOI: 10.1038/nature10831
7. Shelton H., Roberts K.L., Molesti E. et al. Mutations in haemagglutinin that affect receptor binding and pH stability increase replication of a PR8 influenza virus with H5 HA in the upper respiratory tract of ferrets and may contribute to transmissibility // *J. Gen. Virol.* 2013. Vol. 94, No. Pt 6. P. 1220–1229. DOI: 10.1099/vir.0.050526-0
8. Wen F., Li L., Zhao N. et al. A Y161F hemagglutinin substitution increases thermostability and improves yields of 2009 H1N1 influenza A virus in cells // *J. Virol.* 2018. Vol. 92, No. 2. P. e01621–17. DOI: 10.1128/JVI.01621-17

References

1. Wareing MD, Marsh GA, Tannock GA. Preparation and characterization of attenuated cold-adapted influenza A reassortants derived from the A/Leningrad/134/17/57 donor strain. *Vaccine*. 2002;20(16):2082–2090. DOI: 10.1016/S0264-410X(02)00056-7
2. Isakova-Sivak I, Chen LM, Matsuoka Y, et al. Genetic bases of the temperature-sensitive phenotype of a master donor virus used in live attenuated influenza vaccines: A/Leningrad/134/17/57 (H2N2). *Virology*. 2011;412(2):297–305. DOI: 10.1016/j.virol.2011.01.004
3. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74(12):5463–5467. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463
4. Reed L, 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
5. Scholtissek C. Stability of infectious influenza A viruses at low pH and at elevated temperature. *Vaccine*. 1985;3(3 Suppl):215–218. DOI: 10.1016/0264-410X(85)90109-4
6. Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al. Experimental adaptation of an influenza H5HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*. 2012;486(7403):420–428. DOI: 10.1038/nature10831
7. Shelton H, Roberts KL, Molesti E, et al. Mutations in haemagglutinin that affect receptor binding and pH stability increase replication of a PR8 influenza virus with H5 HA in the upper respiratory tract of ferrets and may contribute to transmissibility. *J Gen Virol*. 2013;94(Pt 6):1220–1229. DOI: 10.1099/vir.0.050526-0
8. Wen F, Li L, Zhao N, et al. A Y161F hemagglutinin substitution increases thermostability and improves yields of 2009 H1N1 influenza A virus in cells. *J Virol*. 2018;92(2):e01621–17. DOI: 10.1128/JVI.01621-17

Информация об авторах / Information about the authors

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: sonya.01.08@mail.ru

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

Татьяна Сергеевна Котомина — научный сотрудник лаборатории иммунологии и профилактики вирусных инфекций вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-089X>; eLibrary SPIN: 7613-9715; e-mail: tstretiak@gmail.com

Наталья Валентиновна Ларионова — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей вирусологии отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1171-3383>; eLibrary SPIN: 4709-5010; e-mail: nvlarionova@mail.ru

Ирина Васильевна Киселева — д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией общей вирусологии отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3892-9873>; eLibrary SPIN: 7857-7306; e-mail: irina.v.kiseleva@mail.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

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: sonya.01.08@mail.ru

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

Tatiana S. Kotomina — Researcher. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-089X>; eLibrary SPIN: 7613-9715; e-mail: tstretiak@gmail.com

Nataliya V. Larionova — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1171-3383>; eLibrary SPIN: 4709-5010; e-mail: nvlarionova@mail.ru

Irina V. Kiseleva — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3892-9873>; eLibrary SPIN: 7857-7306; e-mail: irina.v.kiseleva@mail.ru

Larisa G. Rudenko — Dr. Sci. (Med.), 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 А. Баженова / Ekaterina A. Bazhenova
E-mail: sonya.01.08@mail.ru