

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-6-77-91>

Методы инаktivации вирусов в технологии изготовления цельновирioнных вакцин

М. С. Егорова*, С. С. Курашова, А. Н. Ветрова, Т. К. Дзагурова

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

Резюме

Актуальность. Исследование механизмов инаktivации вирусов остается приоритетным направлением при разработке инаktivированных цельновирioнных вакцин. Критерии выбора подходящего инаktivатора включают: полное устранение вирусной инфекционности и сохранение высокого уровня иммуногенности готового продукта. **Цель.** Рассмотреть данные о ранее известных и новых перспективных инаktivировующих агентах, используемых при разработке цельновирioнных вакцин. **Заключение.** Оптимальный выбор инаktivатора зависит от множества факторов: природы вируса, требуемого уровня безопасности, технологичности производства и свойств готовой вакцины. Традиционно используемые формалин и бета-пропиолактон продолжают доминировать в производстве лицензированных вакцин. Экспериментальные вакцинные препараты, инаktivированные перекисью водорода и физическими методами, показали высокий уровень иммуногенной активности на разных моделях лабораторных животных. Несмотря на позитивные результаты, внедрение нового инаktivировующего агента требует значительных усилий и долгосрочных испытаний для подтверждения его эффективности, и безопасности.

Ключевые слова: вакцины, инаktivаторы, формалин, бета-пропиолактон, ультрафиолетовое облучение, гамма-облучение, перекись водорода, псорален

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Егорова М. С., Курашова С. С., Ветрова А. Н. и др. Методы инаktivации вирусов в технологии изготовления цельновирioнных вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(6):77-91. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-6-77-91>

Methods for Virus Inactivation in the Production Technology of Whole Virion Vaccines

MS Egorova**, SS Kurashova, AN Vetrova, TK Dzagurova

Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The study of virus inactivation mechanisms remains a priority in the development of inactivated whole-virion vaccines. Criteria for selecting a suitable inactivator include complete elimination of viral infectivity and preservation of a high level of immunogenicity in the final product. **Aim.** This work examines the action mechanisms of both classical inactivators (formalin, beta-propiolactone) and UV irradiation. Besides, the article describes the latest promising inactivation approaches by hydrogen peroxide, gamma irradiation and psoralen. **Conclusion.** The inactivator optimal choice depends on many factors: the nature of the virus, the required level of safety, manufacturing technology, and the final vaccine properties. The formalin and beta-propiolactone continue to dominate in the licensed vaccines production. Experimental vaccine preparations inactivated with hydrogen peroxide or by physical methods have shown a high level of immunogenic activity in various laboratory animal models. Despite the positive results, a new inactivating agent introduction requires significant effort and long-term testing to confirm its effectiveness and safety.

Keywords: vaccines, inactivating agents, formalin, beta-propiolactone, ultraviolet irradiation, gamma irradiation, hydrogen peroxide, psoralen

No conflict of interest to declare.

For citation: Egorova MS, Kurashova SS, Vetrova AN, et al. Methods for virus inactivation in the production technology of whole virion vaccines. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(6):77-91 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-6-77-91>

* Для переписки: Егорова Мария Сергеевна, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИ-РИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, Россия, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (977) 354-16-19, egorova_ms@chumakovs.su. ©Егорова М. С. и др.

** For correspondence: Egorova Maria S., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers "Chumakov FSC R&D IBP RAS" (Institute of Poliomyelitis), building 1, household 8, settlement Moskovsky, settlement of the Institute of Poliomyelitis, Moscow, 108819, Russia. +7 (977) 354-16-19, egorova_ms@chumakovs.su. ©Egorova MS, et al.

Введение

Первое сообщение об инаktivации вируса было опубликовано в 1886 г. Дэниел Сэлмон и Теобальд Смит иммунизировали голубей «вирусом» свиной холеры (который впоследствии оказался холероподобной бактерией), инаktivированным нагреванием [1]. Впервые было показано, что иммунизация инаktivированным возбудителем может обеспечить защиту от инфекционного заболевания.

В начале XX века были разработаны первые бактериальные инаktivированные вакцины для человека против брюшного тифа, холеры и чумы [2,3].

Важным этапом разработки технологии цельновирионных вакцин стало открытие процедур культивирования вирусов в куриных эмбрионах, а потом и в культуре клеток *in vitro*, поддерживающих репликацию вирусных патогенов вне организма хозяина, что позволило масштабировать производство вакцин [4]. В 1954 г. Д. Эндерс, Т. Уэллеру и Ф. Роббинс получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие способа размножения полиовируса в культуре клеток, что стало важнейшим прорывом в изучении и профилактике полиомиелита [5].

В 1954 г. американский ученый Д. Солк создал вакцину на основе инаktivированных формалином штаммов полиовируса, которая была безопасной и эффективной против полиомиелита [6].

Сегодня существуют инаktivированные вакцины против многих болезней, включая полиомиелит, бешенство, грипп, хантавирусные лихорадки, гепатит А, COVID-19 [7].

В целом, все цельновирионные инаktivированные вакцины производят по аналогичной технологии: производственный штамм вируса сначала культивируют на субстрате, затем инаktivируют [8,9]. В технологическом процессе изменения в структуре вируса при инаktivации должны быть минимальными, прежде всего это касается белков, входящих в состав капсида и суперкапсидной оболочки вируса [10].

Инаktivацию вирусов проводят химическими и физическими методами или их комбинацией. Описан широкий спектр как хорошо зарекомендовавших себя способов инаktivации с помощью формалина, бета-пропиолактона, облучения ультрафиолетом [11], температурная обработка [12], так и новых с использованием аскорбиновой кислоты [13], производных этиленамина [14], псоралена [15], перекиси водорода [16], гамма-облучения [17].

Инаktivированные вакцины являются надежными и наиболее безопасными при соблюдении двух ключевых условий: полная инаktivация инфекционных свойств вируса и максимальное сохранение его иммуногенности. Инаktivация вируса по тем или иным технологическим причинам может оказаться неполной, что приведет к вспышкам вакциноассоциированных инфекций [18–20].

С другой стороны, вируснейтрализующие эпитопы могут разрушаться во время инаktivации, что приводит к слабой иммуногенной активности вакцины. Следовательно, для оценки способа инаktivации вируса и его влияния на нейтрализующие эпитопы необходим эффективный контроль качества полученного иммуногена [10].

Цель обзора – рассмотрение данных о ранее известных и новых перспективных инаktivированных агентах, используемых при разработке цельновирионных вакцин.

Химические методы инаktivации

Формальдегид

Формальдегид – наиболее общепринятый инаktivированный агент, используемый при производстве вакцин. В 1920-х годах впервые случайно было обнаружено его инаktivированная активность против бактериальных токсинов [21]. В 1930-х годах формальдегид был использован при производстве цельновирионной инаktivированной вирусной вакцины против японского энцефалита [22].

Формальдегид – это альдегид муравьиной кислоты с химической формулой CH_2O , содержащий двойную связь углерода с водородом и изменяющуюся боковую цепь. Формалин – 37 % водный раствор формальдегида (метаналь), стабилизированный метанолом. Формальдегид оказывает свое действие с помощью большого разнообразия модификаций (метильные группы, основания Шиффа и метиленовые мостики), которые приводят к инаktivации, стабилизации или иммобилизации белков с последующей потерей вирусной инфекционности [23].

Формальдегид действует как алкилирующий агент путем сшивания РНК с капсидными белками, образуя меж- и внутримолекулярные метиленовые мостики между первичными аминогруппами [24]. Следует отметить, что реакция формальдегида с аминогруппами обратима, то есть, при удалении избытка реагента из смеси или ее разбавлении, инфекционная активность может быть восстановлена [25].

Процесс взаимодействия формальдегида с вирусом зависит от концентрации реагента (от 0,08 до 0,009 % по массе), температуры (обычно 4, 32 или 37 °C), времени инаktivации (от дней до месяцев) [24,26].

Так, для инаktivации 0,01 % формальдегидом при 37 °C для полиовируса требуется 12 дней [27], для респираторно-синцитиального вируса – 4 дня [28]. Но данная температура неприемлема для таких термолабильных вирусов, как ортохантавирусы [26], поэтому хантавирусы инаktivируют в присутствии 0,01 % раствора формалина при 6 ± 2 °C 30 дней, что соответствует времени термоинаktivации при аналогичных условиях (термоинаktivация хантавирусов при 22 ± 2 °C занимает около 20 дней) [29–31], что значительно увеличивает продолжительность производственного цикла.

Для вируса японского энцефалита SA₁₄-14-2 применяли формалин в конечной концентрации 0,05 % при температуре 22 °C в течение 10 дней [32]. Для инаktivации вируса клещевого энцефалита 0,02 % формальдегидом при 32 °C требуется 3 дня [33]. Для вируса полиомиелита формальдегид используют в конечной концентрации 0,025 % при 37 °C в течение 13 дней [34].

В целом, чем выше концентрация формалина и температура, тем быстрее происходит инаktivация вирусов, но это может негативно сказаться на их иммуногенности, поскольку приводит к деградации белков и разрушению важных эпитопов. Следовательно, время инаktivации должно быть достаточным для полной инаktivации вируса, но не слишком продолжительным, чтобы не нарушить иммуногенность инаktivированного образца [23].

Кроме того, при инаktivации формалином происходит агрегация целевых и нецелевых белков (фрагменты цитоскелета клеток-продуцента вакцины), в результате чего при очистке вируса (гель-фильтрация), балластные белки не отсекаются. Это приводит к увеличению концентрации общего белка и снижению качества вакцинного препарата [30].

Одной из проблем, связанной с применением формалина, является то, что вакцины могут содержать не полностью инаktivированные вирионы, вследствие чего возникают вспышки вакцинно-ассоциированных заболеваний. Так, молекулярный анализ показал, что вспышки ящура в Западной Европе в 1980-х гг. [18] и венесуэльского энцефалита свиней в Центральной Америке в 1970-х гг. являются следствием не полностью инаktivированных вирусов в составе вакцинных препаратов [25]. Это может быть связано со сшивкой белков нуклеокапсида с РНК. Как следствие, РНК не разрушается, и некоторые вирионы не подвергаются инаktivации формальдегидом [35]. Возможно, для полной инаktivации некоторых вирусов необходима более высокая концентрация формалина.

Было отмечено несколько неудач при использовании вакцин, инаktivированных формалином против вирусов респираторно-синцитиального синдрома и кори: повреждение формалином антигенных эпитопов, ответственных за выработку нейтрализующих антител, привело к неадекватному ответу противовирусных антител, утрате защитного иммунитета и развитию атипичных форм заболеваний [16]. Причиной повреждения формалином иммуногенных эпитопов может быть увеличение количества активных карбонильных групп, что ведет к нарушению третичной структуры белков [36,37].

Причиной неполной инаktivации вируса могут быть также технологические нарушения. Так, при производстве инаktivированной формалином полиомиелитной вакцины Солка не учли сложность инаktivирования нефилтрованных взвесей вируса, и две серии препарата, содержавшие живой вирус, были выпущены в продажу. В 1955 г.

вакцинация детей препаратом этих серий привела к развитию у 40 тыс. детей абортивной инфекции, характеризующейся мышечной слабостью, лихорадкой и головной болью, у 51 ребенка – к параличу и у 5 детей зафиксирован летальный исход. Среди членов семей, контактировавших с вакцинированными, было зарегистрировано 113 случаев паралича и 5 летальных случаев [38].

Другим важным аспектом изготовления вакцин, инаktivированных формалином, являются необходимость нейтрализации остаточного формалина и контроль его присутствия в вакцине, что усложняет процесс производства [32].

На данный момент формалин используют в производстве лицензированных вакцин против следующих вирусов: гриппа [39], японского энцефалита [40], гепатита А [41], Хантаан [42], полиомиелита (вакцина Солка) [43] и клещевого энцефалита [44] (табл. 1).

Бета-пропиолактон

β-пропиолактон (БПЛ) был впервые описан в 1915 г. Йохансоном, который изучал соль β-йодопропионовой кислоты. Однако широкое применение этого органического соединения началось только в 1941 г., когда Кунг ввел новый метод синтеза для получения БПЛ из кетена и формалина [63]. Открытие нового метода производства БПЛ привело к быстрому внедрению химического вещества во множество отраслей промышленности. Его использовали в качестве стерилизующего агента для тканевых трансплантатов и плазмы, мономером для полимеризации пластмасс, промежуточного продукта в синтезе пропионовых соединений и инаktivирующего агента при производстве вакцин [64].

БПЛ представляет собой бесцветную жидкость со слегка сладковатым запахом, относится к семейству кольцевых лактонов, состоящих из четырех элементов. Химическая реакционная способность четырехчленного кольца придает органическому соединению его электрофильную природу и, следовательно, способность легко вступать в реакцию с нуклеофилами. БПЛ стабилен в концентрированной жидкой форме, в водных растворах нестабилен из-за быстрого гидролиза, который позволяет ему вступать в реакцию с гидроксильными, амино-, карбоксильными, сульфгидрильными и фенольными группами [63].

Механизм инаktivирующего действия БПЛ заключается в его воздействии в основном на вирусную нуклеиновую кислоту, что вызывает мутации, блокирующие репликацию вируса [65,66]. БПЛ действует путем алкилирования главным образом пуриновых остатков клеточной ДНК и вирусной РНК, вызывая ассоциации внутрипочечных и межпочечных связей, что приводит к ошибкам репликации [67]. Все реакции с БПЛ протекают быстро и стабильно. Реакции алкилирования или ацилирования, осуществляющиеся при взаимодействии

Таблица 1. Лицензированные и кандидатные инактивированные цельновирионные вакцины
Table 1. Licensed and candidate inactivated whole-virus vaccines

Вирус Virus	Название вакцины Vaccine name	Этап регистрации Registration stage	Инактиватор Inactivator	Владелец регистрационного удостоверения/ производитель Registration certificate holder/manufacturer	Источник Source
Грипп Flu	МикроФлю MicroFlu	К** С**	БПЛ BPL	СПбНИИВС ФМБА, ФГУП (Россия)/ НПО МИКРО-ГЕН, АО (Россия) SPbNIIVS FMBA, FGUP (Russia) / NPO MIKROGEN, AO (Russia)	[45]
		К С	H ₂ O ₂		[46]
	γ-Flu	К С	γ		[47]
Японский энцефалит Japanese encephalitis	Дже-Вакс® JE-VAX®	Л* L*	Ф F	BIKEN, Япония BIKEN, Japan	[48]
Гепатит А Hepatitis A	Альгавак® Algavac	Л L	Ф F	БЕКТОР-БИАЛГАМ, АО (Россия) VEKTOR-BIALGAM, AO (Russia)	[45]
	Хаврикс® Havrix®	Л L	Ф F	ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, АО (Россия)/ GlaxoSmithKline Biologicals, s.a. (Бельгия) GlaxoSmithKline Trading, JSC (Russia)/ GlaxoSmithKline Biologicals, s.a. (Belgium)	[45]
	Аваксим 80/160 Avaxim 80/160	Л L	Ф F	SANOFI PASTEUR, S.A. (Франция) SANOFI PASTEUR, S.A. (France)	[45]
	Вакта® Vaqta	Л L	Ф F	MERCK SHARP & DOHME, B.V. (Нидерланды) MERCK SHARP & DOHME, B.V. (Netherlands)	[45]
Полиомиелит Polio	ПолиовакСин PoliovacSin	Л L	Ф F	ИНВАК, ООО (Россия)/ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (Россия) INVAC, LLC (Russia)/ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian academy of Sciences	[45]
	Имовакс Полио Imovax Polio	Л L	Ф F	SANOFI PASTEUR, S.A. (Франция) SANOFI PASTEUR, S.A. (France)	[45]
	Полимилекс® Polimilex	Л L	Ф F	НАНОЛЕК, ООО (Россия) / BILTHOVEN BIOLOGICALS, B.V. (Нидерланды) NANOLEK, LLC (Russia) / BILTHOVEN BIOLOGICALS, B.V. (Netherlands)	[45]
	Полиорикс® Poliorix®	Л L	Ф F	ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, АО (Россия) / GlaxoSmithKline Biologicals, s.a. (Бельгия) или GlaxoSmithKline Biologicals (Франция)	[45]
Клещевой энцефалит Tick-borne encephalitis	Клещ-Э-Вак Tick-E-Vac	Л L	Ф F	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (Россия) Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian academy of Sciences	[45]
	вакцина клещевого энцефалита tick-borne encephalitis vaccine	Л L	Ф F	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (Россия) Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian academy of Sciences	[45]
	ЭнцеВир® EnceVir	Л L	Ф F	НПО МИКРОГЕН, АО (Россия) NPO MIKROGEN, AO (Russia)	[45]

Примечание: *Л – лицензированная вакцина – препарат, прошедший процедуру официальной регистрации уполномоченным государственным органом и получивший разрешение на производство, распространение и медицинское применение на территории конкретной страны или региона. **К – кандидатная вакцина – экспериментальный препарат, находящийся на стадии разработки и тестирования и пока не получивший официального разрешения (регистрации) для массового применения.

Note: *L – Licensed vaccine: a drug that has completed the official registration process with an authorised government agency and has received permission for production, distribution, and medical use within a specific country or region. **C – Candidate vaccine: an experimental drug currently in development and testing that has not yet received official approval (registration) for mass use.

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Вирус Virus	Название вакцины Vaccine name	Этап реги- страции Registration stage	Инак- тиватор Inac- ticator	Владелец регистрационного удостоверения/ производитель Registration certificate holder/manufacturer	Источ- ник Source
Клещевой энце- фалит Tick-borne encephalitis	ФсМЕ-Иммун Fsme-Immun	Л L	Ф F	PFIZER, Inc. (США) PFIZER, Inc. (USA)	[45]
	Энцепур взрос- лый / Encepur adults / и Энце- пур® детский Encepur® children	Л L	Ф F	ГлаксoСмитКляйн Трейдинг, АО (Россия) / GSK Vaccines, GmbH (Германия) GlaxoSmithKline Trading, AO (Russia) / GSK Vaccines, GmbH (Germany)	[45]
Бешенство Rabies	Вакцина антирабическая культуральная концентриро- ванная очищен- ная инакти- вированная сухая / Cultural concentrated purified inactivated dried antirabies vaccine	Л L	Ф F	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Ин- ститут полиомиелита), Россия Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian academy of Sciences	[45]
	Кокав Cocav	Л L	УФ UV	НПО МИКРОГЕН, АО (Россия) NPO MIKROGEN, AO (Russia)	[45]
	Рабипур® Rabipur	Л L	БПЛ BPL	CHIRON BEHRING VACCINES, Private Ltd. (Индия) CHIRON BEHRING VACCINES, Private Ltd. (India)	[45]
	Верораб® Verorab®	Л L	БПЛ BPL	SANOFI PASTEUR, S.A. (Франция) SANOFI PASTEUR, S.A. (France)	[49]
	Рабаверт® RabAvert®	Л L	БПЛ BPL	Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH, Герма- ния Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH, Germany	[50]
	Имовакс movax®	Л L	БПЛ BPL	SANOFI PASTEUR, S.A. (Франция) SANOFI PASTEUR, S.A. (France)	[49]
		К C	H ₂ O ₂		[51]
	Филораб Filorab	К C	БПЛ BPL		[52]
Sars-CoV-2	Коронавак Coronavac	Л L	БПЛ BPL	Sinovac Life Sciences Co., Ltd.(Китай) Sinovac Life Sciences Co., Ltd. (China)	[53]
	КовиВак KoviVak	Л L	БПЛ BPL	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Ин- ститут полиомиелита), Россия Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian academy of Sciences	[45]
	Ozg-3861-01	К C	γ		[54]
	Газковид Gazcovid	К C	Ф F		[55]
Хантаан (ГЛПС) Hantaan	Хантавакс® Hantavax®	Л (в Китае и Корее) L(in China and Korea))	Ф F	KOREA GREEN CROSS CO. Ltd - Сеул, Южная Корея KOREA GREEN CROSS CO. Ltd - Seoul, South Korea	[56]
Пуумала (ГЛПС) Puumala	ПУУВАК PUUVAX	К C	Ф F		[57]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Вирус Virus	Название вакцины Vaccine name	Этап реги- страции Registration stage	Инак- тиватор Inac- ticator	Владелец регистрационного удостоверения/ производитель Registration certificate holder/manufacturer	Источ- ник Source
Пуумала, До- брава/Белград (ГЛПС) Puumala, Dobrava/ Belgrade	Комби-ГЛПС- Вак Combi-GLPS-Vac	К	Ф F		[58, 59]
Пуумала, Доба- ва/Белград, Хан- таан Puumala, Dobrava/ Belgrade, Hantaan	«ГЛПС- ПолиВак» GLPS-PoliVak»	К	Ф F		[60]
Пуумала, Хан- таан Puumala, Hantaan	«ГЛПС-Вак» GLPS-VAK	К	БПЛ BPL		[31]
Денге Dengue		К	Ф F		[61]
		К	Псорален Psoralen		[15]
Западный Нил West Nile	HydroVax- 001WNV	К	H ₂ O ₂		[16]
Эбола Ebola		К	H ₂ O ₂		[62]

с нуклеофильными участками, носят необратимый характер. Исходя из этого, можно предположить, что иммуногенные эпитопы вирусов будут сохранены в большей степени, чем при инаktivировании формальдегидом.

По данным исследования, гидролиз БПЛ происходит в течение 3 часов при pH 6.6 и 2 часов при pH 7.8 до нетоксичной 3-гидроксипропионовой кислоты. Эти продукты распада не токсичны для клеток, так как участвуют в жировом обмене у человека [29,31,68]. Это несомненное преимущество БПЛ перед формальдегидом, остаточный продукт которого необходимо нейтрализовать.

Инаktivация вирусов БПЛ зависит от концентрации инаktivатора, температуры взаимодействия и содержания общего белка в вакцинном препарате. Повышение концентрации БПЛ может привести к снижению антигенной активности [29,67]. Вирус гриппа быстро разрушался при воздействии высоких доз БПЛ, тогда как обработка препаратом в низких концентрациях (0,02–0,08 %) позволяет эффективно инаktivировать вирус, сохранив его иммуногенные свойства [69]. Для инаktivации таких хантавирусов как Хантаан (штамм Z10), использовали концентрацию БПЛ 0,05 % [70], Пуумала и Добрава – 0,02 % [30]. Для инаktivации коронавируса SARS-CoV-2 при производстве вакцины КовиВак БПЛ использовали в концентрации 0,05 % [71].

БПЛ является вторым инаktivирующим агентом, который широко используют как в производстве лицензированных вакцин против вирусов: гриппа [72], бешенства [52], коронавируса [71,73], так и при разработке кандидатных вакцин (см. табл. 1).

Время инаktivации БПЛ значительно короче – от нескольких минут до нескольких часов, по сравнению с днями или месяцами, необходимыми для инаktivации формальдегидом. Дополнительным преимуществом БПЛ является более низкая температура инаktivации, которая может предотвратить термическую деградацию важных эпитопов. Несмотря на очевидные преимущества БПЛ, формальдегид более широко используют в производстве инаktivированных вакцин, возможно, из-за многолетнего опыта его применения, заложившего основу для упрощенного лицензирования [30,31].

Инаktivация перекисью водорода

Окисляющие агенты являются неотъемлемой частью врожденной иммунной системы млекопитающих [74], и использование таких агентов, как перекись водорода (H₂O₂), в качестве противомикробных и антисептических средств хорошо зарекомендовало себя [75]. Использование H₂O₂ при производстве инаktivированных вакцин никогда не рассматривалось, поскольку считалось, что она необратимо повреждает молекулярную структуру белков [76]. Использование H₂O₂ в качестве

инактиватора при создании вакцин было предложено группой исследователей под руководством Amappa I. в 2012 году [16]. Повреждение нуклеиновых кислот, в том числе образование одноцепочечных и двухцепочечных разрывов в геномной РНК или ДНК, является наиболее вероятным механизмом необратимого процесса инаktivации [29,77].

H_2O_2 существенно быстрее инаktivирует ДНК и РНК вирусов с минимальным повреждением эпитопов, по сравнению с БПЛ и формалином, и разлагается на нетоксичные продукты (воду и кислород) [16]. Кроме того, вакцины против вирусов лимфоцитарного хориоменингита, желтой лихорадки, Западного Нила, натуральной оспы и оспы обезьян, инаktivированные H_2O_2 , показали высокий уровень нейтрализующих антител, а также индуцировали Т-клеточный иммунный ответ на модели мышей [16]. В исследовании Dembinski J. L. и др. (2014) сравнивали антигенные и иммуногенные свойства живого вируса гриппа и инаktivированного 3 % H_2O_2 . Было показано, что инаktivированные вирусы сохраняли способность вызывать клеточные и гуморальные иммунные реакции на уровне, аналогичном живым вирусам [46].

Инаktivация вирусов бешенства [51] и гриппа [46] 3 % H_2O_2 происходит в течение 2 часов, при этом сохраняются их антигенные и иммуногенные свойства. В отличие от других химических инаktivаторов, таких как формалин или БПЛ, H_2O_2 может быть существенно или полностью удалена из готового продукта в виде пара в результате лиофилизации, оставляя после себя высокоиммуногенную, стабильную и стерильную вакцину [16,29].

Доклинические испытания вакцины против вируса Западного Нила, инаktivированной H_2O_2 , под названием HydroVax-001WNV продемонстрировали высокий уровень вирус-специфичных нейтрализующих антител на модели 6–12-недельных мышей BALB/c [78,79]. Вакцина была испытана и признана безопасной и иммуногенной для трех видов животных, включая мышей, крыс Sprague-Dawley и нечеловеческих приматов (*Macaca mulatta*) [16,79]. На основании доклинических результатов было проведено испытание фазы I этой вакцины [16]. Хотя результаты показали хороший профиль безопасности, иммуногенность была умеренной и сопоставимой с количеством антител, индуцированных другими кандидатными вакцинами против вируса Западного Нила [80,81]. Было также показано, что иммунизация препаратом на основе вируса лимфоцитарного хориоменингита, инаktivированного 3 % H_2O_2 при 22 °C в течение 4 часов, индуцирует клеточный иммунный ответ у мышей линии C57BL/6 [82]. Была показана индукция гуморального иммунного ответа при иммунизации мышей BALB/c экспериментальным препаратом на основе хантавируса Пуумала, инаktivированного при 22 °C 3 % и 1,5 % H_2O_2 в течение 5 и 30 минут соответственно [31].

На сегодняшний день нет лицензированных вакцин, в которых бы H_2O_2 использовалась в качестве инаktivатора. Исследования продолжают, но внедрение нового инаktivированного агента потребует значительных усилий и долгосрочных испытаний для подтверждения его эффективности и безопасности.

Физические методы инаktivации

Наиболее распространенными физическими методами инаktivации вирусов являются ультрафиолетовое (УФ-) и гамма-лучевое облучение. УФ и гамма-лучи относятся к типу электромагнитного излучения, которое отличается длиной волны и энергией фотонов. Оба вида лучей используются в науке, технике и медицине.

Инаktivация ультрафиолетовым облучением

В зависимости от диапазона длин волн ультрафиолетовое излучение подразделяется на три категории: УФ-А длинноволновые лучи (от 320 до 400 нм), УФ-В средневолновые лучи (от 280 до 320 нм) и УФ-С коротковолновые лучи (от 200 до 280 нм). Коротковолновое УФ-облучение известно как эффективный метод инаktivации вирусов с 1940-х г. [83], и его использование представляет научный и практический интерес в связи с удешевлением и упрощением технологии производства вакцин.

Коротковолновые УФ-лучи считаются бактерицидными в диапазоне 254 нм и могут поглощаться основаниями ДНК и РНК. Это приводит к образованию фотодимеров между соседними пиримидиновыми основаниями, особенно тиминном, вследствие чего нарушаются репликация и транскрипция вируса в клетках хозяина [84,85]. Подобные фотоповреждения могут привести к деградации генома за счет увеличения давления на сахарофосфатный остов нуклеиновых кислот [85–87].

Чувствительность вируса к ультрафиолетовому излучению определяется числом оснований в структуре нуклеиновой кислоты и типом вирусного генома. Чем больше количество пар оснований, тем выше вероятность возникновения фотохимических повреждений. Аналогичное правило применимо и к различиям между РНК- и ДНК-вирусами: наличие урацилов в составе РНК снижает ее чувствительность к воздействию ультрафиолета, по сравнению с ДНК [86]. Двухцепочечные ДНК- и РНК-вирусы проявляют большую устойчивость к УФ-облучению, чем вирусы с одноцепочечным геномом. Возможно, из-за того, что во время инаktivации затрагивается одна цепь, а вторая действует как матрица, помогая ферментам хозяина восстанавливать поврежденную цепь [88].

УФ-облучение может вызывать поперечные связи между вирусным геномом и капсидными белками посредством фотохимической реакции остатков аминокислот (особенно цистеина) с урацилом и\или тиминном [89]. УФ-излучение также может

вызывать структурные изменения в вирусных капсидных белках, что приводит к образованию фотопродуктов. Воздействие УФ-облучения на вирусные белки происходит медленнее, чем на нуклеиновые кислоты. Длительное облучение способствует также окислительной деградации белков, например, посредством образования карбонильных групп, что влияет на клеточные иммунные реакции [90,91]. На полную инактивацию вирусов УФ-лучами влияют следующие параметры: количество белка, прозрачность раствора, расстояние от источника облучения, интенсивность потока, время экспозиции и толщина обрабатываемого слоя [29,92].

В экспериментах по инаktivации вируса гриппа было показано, что для полной инаktivации достаточно 6 минут без значительного повреждения его иммуногенных свойств [95].

Для экспериментальных препаратов на основе хантавирусов Пуумала, Хантаан и Добrava/Сочи, инаktivированных УФ-лучами, при толщине обрабатываемого слоя 3 мм на расстоянии 24 см от источника облучения в течение 3 минут, наблюдали индукцию гуморального иммунного ответа у мышей BALB/c [30,31]. В исследованиях было показано, что хантавирус Син Номбр, обработанный УФ-лучами в минимальной дозе (5 мВт/см²) в течение 10 секунд, необходимой для подавления репликации, индуцировал экспрессию хозяином интерферон-стимулируемых генов, так же, как и после воздействия живого вируса, несмотря на нарушение целостности вирусной РНК [87]. При исследовании уровня экспрессии белков N, Gn и Gc хантавирусов методом вестерн-блот было показано, что УФ-облучение не оказывает значительного влияния на них [94].

УФ-инаktivация вирусов была протестирована при разработке экспериментальных ветеринарных вакцинных препаратов против геморрагической болезни кроликов [96], мышинного лейкоза штамм Cas-Br-M [97] и репродуктивно-респираторного синдрома свиней [98]. УФ-инаktivированный штамм вируса лейкоза мышей Cas-Br-M (UV-Cas) индуцировал сильный клеточный иммунный ответ у новорожденных мышей линии NFS/N [97]. Кроме того, иммунизация свиней УФ-инаktivированным препаратом вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней индуцировала вирусспецифические и вируснейтрализующие антитела, которые были способны снижать вирусемии после заражения [98]. Однако не все препараты, инаktivированные УФ-облучением, защищают от вирусной инфекции. Летальность среди кроликов, иммунизированных УФ-инаktivированным препаратом вируса геморрагической болезни кроликов (7,8 мВт/см²), составила 100 % в течение 82 ч после заражения вирулентным штаммом, при этом антитела отсутствовали [96]. Таким образом, основными проблемами при использовании УФ-лучей остаются риски возможного повреждения продуктов или неспособности проникать в объемные вязкие жидкости [99].

Тем не менее, в настоящее время многие из проблем УФ-облучения становятся решаемы благодаря развитию технологий обработки с использованием реакторов. Есть реакторы непрерывного потока УФ-С лучей на основе спиральных трубок, которые способны инаktivировать посторонние агенты в плотных жидкостях, таких как сыроворотка или плазма крови, при этом одновременно уменьшая повреждение белков [100,101]. Благодаря наличию длинных спиральных трубок вихри Дина обеспечивают непрерывное перемешивание жидкости и равномерно распределяют продолжительность воздействия на нее непрерывного потока УФ-С лучей [102].

На сегодняшний день ультрафиолетовые лучи используются при производстве лицензированной антирабической вакцины КОКАВ против вируса бешенства [103].

Инаktivация гамма-облучением

Гамма-лучи (γ -лучи) – вид ионизирующего излучения, обладающий большой проникающей способностью. Гамма-облучение используют в качестве инаktivатора с 50-х гг. прошлого века. Было показано, что именно генетический материал, а не белковые и липидные оболочки, являются основной мишенью для γ -лучей [104].

Существует два механизма, с помощью которых гамма-излучение может инаktivировать биологический материал: прямое и косвенное (непрямое) действие. Первое заключается в непосредственном поглощении энергии излучения биологическими молекулами, что приводит к смещению электронов и разрыву ковалентных связей в молекулах ДНК и РНК. Непрямое действие – влияние на объект активных свободных радикалов Н, ОН, НО₂ и молекулярных продуктов, например, Н₂О₂, образующихся после разрыва ковалентных связей, которые повреждают белки, липиды и другие важные компоненты клеток. Гамма-облучение вызывает потерю вирусной инфекционности из-за различных повреждений структуры нуклеиновых кислот вирусов: разрыв водородных связей; появление сшивок; двухцепочечных разрывов цепей РНК, ДНК с небольшим влиянием на антигенную структуру и целостность белка, в отличие от химических инаktivаторов [31]. Количество азотистых оснований и их последовательность в РНК имеют решающее значение для определения чувствительности вируса к гамма-облучению: чем больше целевых нуклеотидов, тем больше вероятность повреждения генома нуклеиновой кислоты при данной поглощенной дозе [17].

В то же время существует возможность непосредственного повреждения вирусных белков при гамма-облучении. Это может быть объяснено обратной зависимостью между дозой облучения и размером генома, где уменьшение размера генома сопровождается снижением эффективности облучения. Кроме того, при увеличении дозы облучения

скорость денатурации вирусных белков будет увеличена. С другой стороны, существует вероятность выживания патогена в ответ на снижение инактивирующей дозы. Соответственно, оценка оптимальной дозы инаktivации считается одной из основных задач при приготовлении γ -инаktivированных вакцин. Помимо размера генома, наличие оболочек и размер вирусных частиц также влияют на их чувствительность к γ -облучению. Оболочечные вирусы, вероятно, более чувствительны к гамма-облучению, чем безоболочечные. Также крупноразмерные вирусы более чувствительны к гамма-облучению, чем более мелкие [105].

Гамма-облучение было исследовано против вирусов ящура, лейкоза Раушера, простого герпеса [106], Ласса [107], *Suid herpes* (болезни Ауески) [108], гриппа [109], натуральной оспы [110], Эбола, Марбурга и Ласса [111].

Вирусы лейкоза Раушера и простого герпеса инаktivировались при дозе 25 кГр. Вирус ящура был инаktivирован дозой 40 кГр и использован в качестве антигена при приготовлении вакцины, которая эффективно защитила крупный рогатый скот от заболевания [106]. Гамма-облучение в дозе 50 кГр широко использовалось для инаktivации высокопатогенных вирусов: Эбола, Марбург и птичьего гриппа H5N1 [109]. Для экспериментального препарата на основе хантавируса Пуумала, инаktivированного γ -облучением дозой 0,132 кГр в течение 4 часов, наблюдали индукцию гуморального иммунного ответа у мышей BALB/c и сирийских хомячков [31].

В исследовании McCormick JB. и др. (1992) у макаков-резусов, иммунизированных инаktivированным гамма-облучением вирусом Ласса, были обнаружены антитела против трех основных вирусных белков. Однако после заражения вирулентным штаммом у всех обезьян развилась вирусемия, что привело к летальному исходу [107]. Это, возможно, было связано с повреждением иммуногенных вирусных эпитопов из-за образования свободных радикалов.

Инаktivация вирусов γ -лучами может быть осуществлена в состоянии глубокой заморозки, что снижает образование свободных радикалов за счет минимизации радиоактивности воды [112]. Для этой цели во время облучения замороженные пулы вирусов хранятся на сухом льду, что является большим преимуществом данного метода перед ранее упомянутыми. При использовании этой стратегии вирулицидный эффект гамма-облучения в первую очередь связан с типом и тяжестью разрушений вирусного генома: разрывы одно- или двухцепочечных связей, поперечных связей и деградация нуклеотидов [113]. В проведенном исследовании с вирусом гриппа [109] было установлено, что облучение при низких температурах (с использованием сухого льда) приводило к меньшему повреждению вирусной структуры, по сравнению с облучением при комнатной температуре. Кроме

того, однократная интраназальная иммунизация мышей линии BALB/c материалом, облученным на сухом льду в дозе 25 или 50 кГр, индуцировала сероконверсию и обеспечивала полную защиту от летального заражения вирусом гриппа [109].

На сегодняшний день γ -лучи не используются при промышленном производстве инаktivированных цельновиральных вакцин.

Комбинированный метод инаktivации

Существуют исследовательские проекты и эксперименты, направленные на изучение возможностей сочетания различных методов инаktivации для улучшения ее эффективности и снижения негативного влияния на иммуногенность вакцины.

Псорален+УФ

Фотоинаktivация в присутствии определенных химических агентов дает возможность инаktivировать вирусы, не влияя на их антигенность. Фотохимическая инаktivация как ДНК-вируса (простого герпеса), так и РНК-вируса (западный лошадиный энцефалит) с использованием производных псоралена была зарегистрирована более четырех десятилетий назад [114].

Псорален – природное соединение класса кумаринов, простейший представитель линейных фуранокумаринов, являясь фотохимическим веществом растительного происхождения, свободно проникает через фосфолипидные мембраны и ковалентно связывается с нуклеиновыми кислотами. Первичными целями псораленов служат тимидиновые остатки в ДНК и урациловые остатки в РНК, эти молекулы образуют моноаддукты и межцепочечные поперечные межмолекулярные связи. В отсутствие УФ-излучения они неактивны, но при воздействии длинноволнового УФ-излучения (320–380 нм) псорален ковалентно сшивает остатки пиримидина, что приводит к инаktivации вируса путем ингибирования репликации генома. Этот процесс инаktivации является полным и необратимым. Было выделено несколько производных псоралена и получено несколько синтетических аналогов с улучшенной растворимостью в воде [115]. Одной из особенностей этого метода фотохимической инаktivации является взаимодействие псоралена только с нуклеиновыми кислотами, сохраняя при этом белковые антигены относительно неизменными [116].

Описано применение синтетического производного псоралена 4'-аминометил-4,5,8-триметилпсорален гидрохлорида (АМТ) для полного подавления репликации ротавируса в культуре клеток. Концентрация АМТ, необходимая для инаktivации ротавирусного препарата составляла 10 мкг/мл в течение 50 мин или 40 мкг/мл в течение 10 мин, при этом сохраняя его антигенные структуры и способность к гемагглютинации [115]. Этот метод позволил получить структурно неповрежденные, но нереплицирующиеся ротавирусные частицы. Для инаktivации других вирусов АМТ использовали в концентрации:

5–10 мкг/мл – для вируса иммунодефицита человека [117,118], 12 мкг/мл, добавляемых три раза в течение 1 часа, – для аденовируса [119], 25 мкг/мл – для вируса саркомы Рауса [120].

RC Maves и др. (2010) сообщали об иммуногенности инактивированного псораленом вируса Денге у мышей и приматов. У мышей, иммунизированных АМТ-инактивированным вирусом, Т-клеточный ответ оказался аналогичным ответу на введение живого вируса [121].

В настоящее время изучают возможность использования псоралена для разработки инактивированной четырехвалентной вакцины против вируса Денге. Моновалентные и четырехвалентные вакцины против вируса Денге, инактивированные псораленом, формируют у мышей сопоставимые или более высокие титры нейтрализующих антител, по сравнению с вакцинами, инактивированными формалином. Аналогичный результат продемонстрирован и у нечеловеческих приматов: после иммунизации четырехвалентной вакциной, инактивированной псораленом, наблюдали существенно более высокие титры антител ко всем серотипам вируса Денге, по сравнению с вакциной, инактивированной формалином. Это подтверждает важную роль сохранности эпитопов оболочки вируса при инаktivации псораленом [15].

Заключение

Каждый метод инаktivации имеет свои преимущества и недостатки. Формальдегид, хоть и много лет используется в производстве вакцин, имеет ряд недостатков: продолжительный срок инаktivации от 15 дней и более; обратимость его реакции с аминокислотами, что означает возможное восстановление инфекционной активности возбудителя

при удалении избытка реагента из смеси или при ее разбавлении. БПЛ может воздействовать непосредственно на вирусную нуклеиновую кислоту и блокировать репликацию вируса, не повреждая структуру и функции поверхностных белков. Кроме того, способность быстро гидролизироваться до нетоксичной 3-гидроксипропионовой кислоты, а также непродолжительный срок инаktivации являются его несомненными преимуществами. Альтернативными инаktivаторами рассматриваются УФ- и гамма-облучение, а также H_2O_2 . УФ-облучение необратимо воздействует на вирусные нуклеиновые кислоты, приводя к образованию димеров циклобутан-пиримидина и лишая вирус инфекционности. УФ-лучи воздействуют и на вирусные белки, однако иммуногенные поверхностные эпитопы сохраняются. Гамма-облучение воздействует преимущественно на генетический материал вируса, минимально повреждая его белки. Оно включает в себя прямой и косвенный механизмы повреждения облучаемого материала. H_2O_2 быстро и необратимо инаktivует РНК и ДНК вирусов с минимальным повреждением антигенной структуры, сохраняя способность к индукции как клеточного, так и гуморального иммунитета. При воздействии длинноволнового ультрафиолетового излучения псорален сохраняет поверхностные антигенные эпитопы, поскольку инаktivация достигается на уровне нуклеиновых кислот, а не на уровне белков.

На сегодняшний день основными инаktivаторами в производстве лицензированных цельновирионных вакцин остаются формалин и БПЛ, вероятно, ввиду сложности и затратности перерегистрации уже существующих, а также регистрации новых вакцинных препаратов.

Литература

1. Salmon D.E., Smith T. On a new method of producing immunity from contagious diseases. *Am Vet Rev.* 1886. Vol.10. P. 63–69.
2. Wright A.E., Semple D. Remarks on vaccination against typhoid fever. *British medical journal.* 1897. Vol.1. P. 256.
3. Haffkine W.M. Protective inoculation against plague and cholera. *BMJ.* 1899. Vol. 1. P. 35–36.
4. Weller T.H., Robbins F.C., Enders J.F. Cultivation of poliomyelitis virus in cultures of human foreskin and embryonic tissues. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1949. Vol. 72, №. 1. P. 153–155.
5. Enders J.F., Weller T.H., Robbins F.C. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science.* 1949. Vol.109, №. 2822. P. 85–87.
6. Salk J.E., Bennett B.L., Lewis L.J., et al. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis: 1. A preliminary report of experiments in progress. *Journal of the American Medical Association.* 1953. Vol.151, №. 13. P.1081–1098.
7. Wodt A.P., Morelli V. Principles of Vaccination. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 14th edition. Washington, DC: Public Health Foundation, Centers for Disease Control and Prevention; 2021. P. 225–238.
8. Hess R.D., Weber F., Watson K. Regulatory, biosafety and safety challenges for novel cells as substrates for human vaccines. *Vaccine.* 2012. Vol. 30, №. 17. P. 2715–2727.
9. Barrett P.N., Mundt W., Kistner O., et al. Vero cell platform in vaccine production: moving towards cell culture-based viral vaccines. *Expert review of vaccines.* 2009. Vol. 8, №. 5. P. 607–618.
10. Delrue I., Verzele D., Madder A., et al. Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges. *Expert review of vaccines.* 2012. Vol. 11, №. 6. P. 695–719.
11. Budowsky E.I., Bresler S.E., Friedman E.A., et al. Principles of selective inactivation of viral genome: I. UV-induced inactivation of influenza virus. *Archives of virology.* 1981. Vol. 68, №. 3-4. P. 239–247.
12. Nims R.W., Plavsic M. Poliovirus inactivation—a review. *Biologicals.* 2013. Vol. 41, №. 2. P. 63–70.
13. Madhusudana S.N., Shamsundar R., Seetharaman S. In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *International journal of infectious diseases.* 2004. Vol. 8, №. 1. P. 21–25.
14. Михалишин Д. В., Михалишин В. В., Гочмурадов Ы. М. и др. Инаktivация вируса ящура для изготовления вакцин. *Ветеринария сегодня.* 2023. Т. 12, №. 2. С. 164–170.
15. Sundaram A., Ewing D., Blevins M., et al. Comparison of purified psoralen-inactivated and formalin-inactivated dengue vaccines in mice and nonhuman primates. *Vaccine.* 2020. Vol. 38, №. 17. P. 3313–3320.
16. Amanna I., Raué H., Slifka M. Development of a new hydrogen peroxide-based vaccine platform. *Nature medicine.* 2012. Vol. 18, №. 6. P. 974–979.
17. Abolaban F.A., Djouider F.M. Gamma irradiation-mediated inactivation of enveloped viruses with conservation of genome integrity: Potential application for SARS-CoV-2 inactivated vaccine development. *Open Life Sciences.* 2021. Vol. 16, №. 1. P. 558–570.

18. King A.M., Underwood B.O., McCahon D., et al. Biochemical identification of viruses causing the 1981 outbreaks of foot and mouth disease in the UK. *Nature*. 1981. Vol. 293, №. 5832. P. 479–480.
19. Beck E, Strohmaier K. Subtyping of European foot-and-mouth disease virus strains by nucleotide sequence determination. *Journal of virology*. 1987. Vol. 61, №. 5. P. 1621–1629.
20. Patil P.K., Suryanarayana V., Bist P., et al. Integrity of GH-loop of foot-and-mouth disease virus during virus inactivation: detection by epitope specific antibodies. *Vaccine*. 2002. Vol. 20, №. 7-8. P. 1163–1168.
21. Plotkin S.L., Plotkin S.A. A short history of vaccination. *Vaccines*. 2004. Vol. 5. P. 1–16.
22. Smorodintsev A.A., Ilyenko V.I. Results of laboratory and epidemiological study of vaccination against tick-borne encephalitis. In: Libiková H *Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex*. Smolenice; 1969. P. 332–343.
23. Sanders B., Koldijk M., Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. In: *Vaccine analysis: strategies, principles, and control*. Berlin: Heidelberg Springer; 2014. P. 45–80.
24. Sergeev V.A., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. *Viruses and viral vaccines*. M.: Biblioteka; 2007.
25. Brown F. Review of accidents caused by incomplete inactivation of viruses. *Developments in biological standardization*. 1993. Vol. 81. P. 103–107.
26. 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. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015. №. 6. P. 47–54.
27. Martin J., Crossland G., Wood D. J., et al. Characterization of formaldehyde-inactivated poliovirus preparations made from live attenuated strains. *Journal of general virology*. 2003. Vol. 84, №. 7. P. 1781–1788.
28. Bayer L., Fertey J., Ulbert S., et al. Immunization with an adjuvanted low-energy electron irradiation inactivated respiratory syncytial virus vaccine shows immunoprotective activity in mice. *Vaccine*. 2018. Vol. 36, №. 12. P. 1561–1569.
29. Курашова С. С. Оценка эффективности адъювантов различного происхождения, методов инактивирования вирусов и контроля специфической активности хантавирусных вакцинных препаратов: Дис. канд. мед. наук. Москва; 2021. Доступно по: https://www.chumakov.ru/uploads/dissovet/kurashova_disser.pdf. Ссылка активна на 12 октября 2025.
30. Егорова М. С., Курашова С. С., Дзагурова Т. К. и др. Влияние инактивирующих вирус агентов на иммуногенность вакцин против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Биотехнология. 2020. Т. 36, №2. С. 64–73.
31. Курашова С. С., Егорова М. С., Баловнева М. В. и др. Сравнение физических и химических инактиваторов при разработке технологии создания вакцины на основе вируса Пуумала. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2024. Т. 23, №. 4. С. 34–43.
32. Srivastava A.K., Putnak J.R., Lee S. H., et al. A purified inactivated Japanese encephalitis virus vaccine made in Vero cells. *Vaccine*. 2001. Vol. 19, №. 31. P. 4557–4565.
33. Чумаков М. П., Львов Д. К., Сарманова Е. С. и др. Сравнительное изучение эпидемиологической эффективности прививок культуральной и мозговой вакциной против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 1963. Т. 3. С. 307–315.
34. Piniava A., Ignatyev G., Kozlovskaya L., et al. Immunogenicity and safety of inactivated Sabin-strain polio vaccine "PoliovacSin": Clinical trials Phase I and II. *Vaccines*. 2021. Vol. 9, №. 6. P. 565.
35. Twomey T., Newman J., Burrage T., et al. Structure and immunogenicity of experimental foot-and-mouth disease and poliomyelitis vaccines. *Vaccine*. 1995. Vol. 13, №16. P. 1603–1610.
36. Delgado M.F., Coviello S., Monsalvo A. C., et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat. Med.* 2009. V. 15. P. 34–41.
37. Flipse J., Wilschut J., Smit J.M. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of Dengue virus infection in humans. *Traffic*. 2013. V. 14. P. 25–35.
38. Offit P. A. The Cutter incident, 50 years later. *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 352, №. 14. P. 1411–1412.
39. Cooper C.L., Davis H.L., Morris M.L., et al. Safety and immunogenicity of CPG 7909 injection as an adjuvant to Fluarix influenza vaccine. *Vaccine*. 2004. Vol. 22, №. 23-24. P. 3136–3143.
40. Reisler R.B., Danner D.K., Gibbs P.H. Immunogenicity of an inactivated Japanese encephalitis vaccine (JE-VAX) in humans over 20 years at USAMRIID: using PRNT50 as an endpoint for immunogenicity. *Vaccine*. 2010. Vol. 28, №. 12. P. 2436–2441.
41. Fukushima S., Kiyohara T., Ishii K., et al. Immunogenicity of aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine (Havrix®) administered as a third dose after primary doses of Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine (Aimmugen®) for Japanese travelers to endemic countries. *Vaccine*. 2017. Vol. 35, №. 47. P. 6412–6415.
42. Choi Y, Ahn C.J., Seong K.M., et al. Inactivated Hantaan virus vaccine derived from suspension culture of Vero cells. *Vaccine*. 2003. Vol. 21, №17–18. P. 1867–1873.
43. van Wezel A.L., van Steenis G., van der Marel P., et al. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. *Reviews of infectious diseases*. 1984. P. 335–340.
44. Goncharova E., Ryzhikov E., Poryvaev V., et al. Intranasal immunization with inactivated tick-borne encephalitis virus and the antigenic peptide 89–119 protects mice against intraperitoneal challenge. *International Journal of Medical Microbiology*. 2006. Vol. 296. P. 195–201.
45. Справочник лекарственных средств. Доступно по: <https://www.vidal.ru/>. Ссылка активна на 6 октября 2025.
46. Dembinski J.L., Hungnes O., Hauge A.G., et al. Hydrogen peroxide inactivation of influenza virus preserves antigenic structure and immunogenicity. *Journal of virological methods*. 2014. Vol. 207. P. 232–237.
47. David S.C., Lau J., Singleton E.V., et al. The effect of gamma-irradiation conditions on the immunogenicity of whole-inactivated Influenza A virus vaccine. *Vaccine*. 2017. Vol. 35, №. 7. P. 1071–1079.
48. McArthur M.A., Holbrook M.R. Japanese encephalitis vaccines. *Journal of bioterrorism & biodefense*. 2011. P. 1002.
49. Французская транснациональная фармацевтическая компания Санофи. Досупно на: <https://www.sanofi.com/>. Ссылка активна на 6 октября 2025.
50. Швейцарская транснациональная фармацевтическая компания Новартис. Досупно на: <https://www.novartis.com/>. Ссылка активна на 6 октября 2025.
51. Abd-elghaffar A.A., Ali A.E., Boseila A.A., et al. Inactivation of rabies virus by hydrogen peroxide. *Vaccine*. 2016. Vol. 34, №. 6. P. 798–802.
52. Johnson R.F., Kurup D., Hagen K.R., et al. An inactivated Rabies virus-based Ebola Vaccine, FLOLAB1, adjuvanted with glucopyranosyl lipid A in stable emulsion confers complete protection in nonhuman primate challenge models. *The Journal of infectious diseases*. 2016. Vol. 214, №. 3. P. 342–354.
53. Jin L., Li Z., Zhang X., et al. CoronaVac: A review of efficacy, safety, and immunogenicity of the inactivated vaccine against SARS-CoV-2. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2022. Vol. 18, №. 6. P. 2096970.
54. Sir Karakus G., Tastan C., Dilek Kancagi D., et al. Preclinical efficacy and safety analysis of gamma-irradiated inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, №. 1. P. 5804.
55. Zhuganissov K., Zakarya K., Khairullin B., et al. Development of the inactivated QazCovid-in vaccine: protective efficacy of the vaccine in Syrian hamsters. *Frontiers in microbiology*. 2021. Vol. 12. P. 720437.
56. Khan A., Shin O.S., Na J., et al. A systems vaccinology approach reveals the mechanisms of immunogenic responses to hantavax vaccination in humans. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, №. 1. P. 4760.
57. Lee H.W., Chu Y.K., Tkachenko E., et al. Vaccines against HFRS. In: *Emergence and Control of Rodent-Borne Viral Diseases*. France: Elsevier; 1999. P. 147–156.
58. Ткаченко, Е.А. Дзагурова Т.К., Набатников П.А. Разработка экспериментальной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Медицинская вирусология. 2009. Vol. XXVI. P. 194–196.]
59. Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Mikhailov M.I. Hantavirus strains for manufacturing of vaccine against HFRS. Patent 2423520. 10.07.2011 Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2423520C1/ru>. Accessed: 01.10.2025.
60. Dzagurova T.K., Siniugina A.A., Ishmukhametov A.A., et al. Pre-clinical studies of inactivated polyvalent HFRS vaccine. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. Vol. 10. P. 545372.
61. Schmidt A.C., Lin L., Martinez L.J., et al. Phase 1 randomized study of a tetravalent dengue purified inactivated vaccine in healthy adults in the United States. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017. Vol. 96, №. 6. P. 1325.
62. Marzi A., Halfmann P., Hill-Batorsky L., et al. An Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science*. 2015. Vol. 348, №. 6233. P. 439–442.
63. Hartman F.W., LoGripio G.A. Beta-propiolactone in sterilization of vaccines, tissue grafts, and plasma. *Journal of the American Medical Association*. 1957. Vol. 164, №. 3. P. 258–260.
64. Lawrence S. A. Beta-propiolactone and aziridine: their applications in organic synthesis and viral inactivation. *Chimica oggi*. 1999. Vol. 17, №. 3-4. P. 51–54.
65. Colburn N.H., Richardson R.G., Boutwell R.K. Studies of the reaction of β -propiolactone with deoxyguanosine and related compounds. *Biochemical pharmacology*. 1965. Vol. 14, №. 7. P. 1113–1118.
66. Mate U., Solomon J.J., Segal A. In vitro binding of β -propiolactone to calf thymus DNA and mouse liver DNA to form 1-(2-carboxyethyl) adenine. *Chemico-biological interactions*. 1977. Vol. 18, №. 3. P. 327–336.
67. Yang J., Gao J., Zhang Q. Development of gas chromatography for determination of β -propiolactone (BPL) content and analysis of BPL hydrolysis. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2010. Vol. 3. P. 323–332.
68. Perdiz D., Gróf P., Mezzina M., et al. Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV-irradiated mammalian cells: possible role of Dewar photoproducts in solar mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2000. Vol. 275, №. 35. P. 26732–26742.
69. Bonnafous P., Nicolai M.C., Taveau J.C. Treatment of influenza virus with beta-propiolactone alters viral membrane fusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2014. Vol. 1838, №. 1. P. 355–363.
70. Sun Z., Yu Y., Wang W., et al. Studies on the purified inactivated epidemic hemorrhagic fever vaccine. Clinical trial of type 1 EHF vaccine in volunteers. Abstract of 2nd international conference on HFRS; Beijing; 1992. P. 109–110.

71. Kozlovskaya L.I., Pinaeva A.N., Ignatyev G.M., et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. *Emerging microbes & infections*. 2021. Vol. 10, № 1. P. 1790–1806.
72. Statler V.A., Albano F.R., Airey J., et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6–59 months of age: a phase 3, randomized, noninferiority study. *Vaccine*. 2019. Vol. 37, № 2. P. 343–351.
73. Jin L., Li Z., Zhang X., et al. CoronaVac: A review of efficacy, safety, and immunogenicity of the inactivated vaccine against SARS-CoV-2. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2022. Vol. 18, № 6. P. 2096970.
74. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007. Vol. 39, № 1. P. 44–84.
75. Linley E., Denyer S.P., McDonnell G., et al. Use of hydrogen peroxide as a biocide: new consideration of its mechanisms of biocidal action. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. 2012. Vol. 67, № 7. P. 1589–1596.
76. Sykes G. *Disinfection and Sterilization*. 2nd Edition. London: E & F.N. Spon; 1965.
77. Termini J. Hydroperoxide-induced DNA damage and mutations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000. Vol. 450, № 1–2. P. 107–124.
78. Pinto A.K., Richner J.M., Poore E.A., et al. A hydrogen peroxide-inactivated virus vaccine elicits humoral and cellular immunity and protects against lethal West Nile virus infection in aged mice. *Journal of virology*. 2013. Vol. 87, № 4. P. 1926–1936.
79. Poore E.A., Slifka D.K., Raué H.P., et al. Pre-clinical development of a hydrogen peroxide-inactivated West Nile virus vaccine. *Vaccine*. 2017. Vol. 35, № 2. P. 283–292.
80. Barrett P.N., Terpening S.J., Snow D., et al. Vero cell technology for rapid development of inactivated whole virus vaccines for emerging viral diseases. *Expert review of vaccines*. 2017. Vol. 16, № 9. P. 883–894.
81. Quintel B.K., Thomas A., DeRaad D.E., et al. Advanced oxidation technology for the development of a next-generation inactivated West Nile virus vaccine. *Vaccine*. 2019. Vol. 37, № 30. P. 4214–4221.
82. Walker J.M., Raué H.P., Slifka M.K. Characterization of CD8+ T cell function and immunodominance generated with an H2O2-inactivated whole-virus vaccine. *Journal of virology*. 2012. Vol. 86, № 24. P. 13735–13744.
83. Wolf A.M., Mason J., Fitzpatrick W.J., et al. Ultraviolet irradiation of human plasma to control homologous serum jaundice. *Journal of the American Medical Association*. 1947. Vol. 135, № 8. P. 476–477.
84. Mitchell D.L. The relative cytotoxicity of (6–4) photoproducts and cyclobutane dimers in mammalian cells. *Photochemistry and photobiology*. 1988. Vol. 48, № 1. P. 51–57.
85. Bennett C.J., Webb M., Willer D.O., et al. Genetic and phylogenetic characterization of the type II cyclobutane pyrimidine dimer photolyases encoded by Leporipoxviruses. *Virology*. 2003. Vol. 315, № 1. P. 10–19.
86. Lytle C.D., Sagripanti J.L. Predicted inactivation of viruses of relevance to biodefense by solar radiation. *Journal of virology*. 2005. Vol. 79, № 22. P. 14244–14252.
87. Cobb T.C. UV-C decontamination: NASA, prions, and future perspectives. *Applied Biosafety*. 2016. Vol. 21, № 2. P. 84–88.
88. Tseng C.C., Li C.S. Inactivation of virus-containing aerosols by ultraviolet germicidal irradiation. *Aerosol Science and Technology*. 2005. Vol. 39, № 12. P. 1136–1142.
89. Miller R.L., Plagemann P.G. Effect of ultraviolet light on mengovirus: formation of uracil dimers, instability and degradation of capsid, and covalent linkage of protein to viral RNA. *Journal of virology*. 1974. Vol. 13, № 3. P. 729–739.
90. Subasinghe H.A., Loh P.C. Reovirus cytotoxicity: some properties of the UV-irradiated reovirus and its capsid proteins. *Archiv für die gesamte Virusforschung*. 1972. Vol. 39, № 1–3. P. 172–189.
91. Belovickis J., Kurylenka A., Murashko V. Effect of open ultraviolet germicidal irradiation lamps on functionality of excimer lasers used in cornea surgery. *International journal of ophthalmology*. 2017. Vol. 10. P. 1474.
92. Vaidya V., Dhare R., Agnihotri S., et al. Ultraviolet-C irradiation for inactivation of viruses in foetal bovine serum. *Vaccine*. 2018. –Vol. 36, № 29. P. 4215–4221.
93. Prescott J., Ye C., Sen G., et al. Induction of innate immune response genes by Sin Nombre hantavirus does not require viral replication. *Journal of virology*. 2005. Vol. 79, № 24. P. 15007–15015.
94. Buranda T., Wu Y., Perez D., et al. Recognition of decay accelerating factor and avβ3 by inactivated hantaviruses: Toward the development of high-throughput screening flow cytometry assays. *Analytical biochemistry*. 2010. Vol. 402, № 2. P. 151–160.
95. Goldstein M.A., Tauraso N.M. Effect of formalin, β-propiolactone, merthiolate, and ultraviolet light upon influenza virus infectivity, chicken cell agglutination, hemagglutination, and antigenicity. *Applied Microbiology*. 1970. Vol. 19, № 2. P. 290–294.
96. Henning J., Meers J., Davies P.R. Exposure of rabbits to ultraviolet light-inactivated rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) and subsequent challenge with virulent virus. *Epidemiology & Infection*. 2005. Vol. 133, № 4. P. 731–735.
97. Sarzotti M., Dean T.A., Remington M., et al. Ultraviolet-light-inactivated Cas-Br-M murine leukemia virus induces a protective CD8+ cytotoxic T lymphocyte response in newborn mice. *AIDS research and human retroviruses*. 1994. Vol. 10, № 12. P. 1695–1702.
98. Vanhee M., Delputte P.L., Delrue I., et al. Development of an experimental inactivated PRRSV vaccine that induces virus-neutralizing antibodies. *Veterinary research*. 2009. Vol. 40, № 6.
99. Caillet-Fauquet P., Giambattista Di, Draps M., et al. Continuous-flow UVC irradiation: a new, effective, protein activity-preserving system for inactivating bacteria and viruses, including erythrovirus B19. *Journal of virological methods*. 2004. Vol. 118, № 2. P. 131–139.
100. Wang J., Mauser A., Chao S., et al. Virus inactivation and protein recovery in a novel ultraviolet-C reactor. *Vox sanguinis*. 2004. Vol. 86, № 4. P. 230–238.
101. Petricciani J., Sheets R., Griffiths, et al. Adventitious agents in viral vaccines: lessons learned from 4 case studies. *Biologicals*. 2014. Vol. 42, № 5. P. 223–236.
102. Burke M., Augenstein L. A comparison of the effects of ultraviolet and ionizing radiations on trypsin activity and on its constituent amino acids. *Biochemical Journal*. 1969. Vol. 114, № 3. P. 535–545.
103. Соловьев А. Г., Воробьева И. В., Сидорова О. П. Эпидемиология и профилактика бешенства в России: роль вакцины Кокав. *Медицинская микробиология и иммунология*. 2019. Т. 3. С. 34–39.
104. Nims R.W., Gauvin G., Plavsic M. Gamma irradiation of animal sera for inactivation of viruses and mollicutes—a review. *Biologicals*. 2011. Vol. 39, № 6. P. 370–377.
105. Sabbaghi A., Miri S., M., Keshavarz M., et al. Inactivation methods for whole influenza vaccine production. *Reviews in medical virology*. 2019. Vol. 29, № 6. P. 2074.
106. Smolko E.E., Lombardo J.H. Virus inactivation studies using ion beams, electron and gamma irradiation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2005. Vol. 236, № 1–4. P. 249–253.
107. McCormick J.B., Mitchell S.W., Kiley M.P., et al. Inactivated Lassa virus elicits a non-protective immune response in rhesus monkeys. *Journal of medical virology*. 1992. Vol. 37, № 1. P. 1–7.
108. Магсумов Р. З. Разработка технологии изготовления радиоинактивированной вакцины «Гаммавак-ВНИВИ» против болезни Ауески (псевдобешенства) и изучение ее эффективности в производственных условиях: Дис. канд. вет. наук. Казань; 2004. Доступно на: <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-tehnologii-izgotovleniya-radioinaktivirovannoi-vaktsiny-gammavak-vnivi-protiv-boysklid=mi4fdhxiqb736436664>. Ссылка активна на 12 октября 2025.
109. David S.C., Lau J., Singleton E.V., et al. The effect of gamma-irradiation conditions on the immunogenicity of whole-inactivated Influenza A virus vaccine. *Vaccine*. 2017. T. 35, № 7. P. 1071–1079.
110. Marennikova S.S., Macevič G.R. Experimental study of the role of inactivated vaccine in two-step vaccination against smallpox. *Bulletin of the World Health Organization*. 1975. Vol. 52, № 1. P. 51.
111. Elliott L.H., McCormick J.B., Johnson K.M. Inactivation of Lassa, Marburg, and Ebola viruses by gamma irradiation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1982. Vol. 16, № 4. P. 704–708.
112. Furuya Y., Regner M., Lobigs M., et al. Effect of inactivation method on the cross-protective immunity induced by whole 'killed' influenza A viruses and commercial vaccine preparations. *Journal of General Virology*. 2010. Vol. 91, № 6. P. 1450–1460.
113. Grieb T., Form R.Y., Brown R., et al. Effective use of gamma irradiation for pathogen inactivation of monoclonal antibody preparations. *Biologicals*. 2002. Vol. 30, № 3. P. 207–216.
114. Hanson C.V., Riggs J.L., Lennette E.H. Photochemical inactivation of DNA and RNA viruses by psoralen derivatives. *J Gen Virol*. 1978. Vol. 40. P. 345–358.
115. Groene W.S., Shaw R.D. Psoralen preparation of antigenically intact noninfectious rotavirus particles. *Journal of virological methods*. 1992. Vol. 38, № 1. P. 93–102.
116. Hanson C.V. Inactivation of viruses for use as vaccines and immunodiagnostic reagents. *Medical Virology II Elsevier*. 1983. P. 45–79.
117. Sutjipto S., Pedersen N.C., Miller C.J., et al. Inactivated simian immunodeficiency virus vaccine failed to protect rhesus macaques from intravenous or genital mucosal infection but delayed disease in intravenously exposed animals. *Journal of virology*. 1990. Vol. 64, № 5. P. 2290–2297.
118. Watson A.J., Klanek J., Hanson C.V. Psoralen/UV inactivation of HIV-1-infected cells for use in cytologic and immunologic procedures. *AIDS research and human retroviruses*. 1990. Vol. 6, № 4. P. 503–513.
119. Wong M.L., Hsu M.T. Psoralen-cross-linking study of the organization of intracellular adenovirus nucleoprotein complexes. *Journal of virology*. 1988. Vol. 62, № 4. P. 1227–1234.
120. Swanstrom R., Hallick L.M., Jackson J., et al. Interaction of psoralen derivatives with the RNA genome of Rous sarcoma virus. *Virology*. 1981. Vol. 113, № 2. P. 613–622.
121. Maves R.C., Castillo Oré R.M., Porter K.R., et al. Immunogenicity of a psoralen-inactivated dengue virus type 1 vaccine candidate in mice. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010. Vol. 17, № 2. P. 304–306.

References

- Salmon DE, Smith T. On a new method of producing immunity from contagious diseases. *Am Vet Rev.* 1886; 10: 63–69.
- Wright AE, Semple D. Remarks on vaccination against typhoid fever. *British medical journal.* 1897; 1:256.
- Haffkine WM. Protective inoculation against plague and cholera. *BMJ.* 1899; 1: 35–36.
- Weller TH, Robbins FC, Enders JF. Cultivation of poliomyelitis virus in cultures of human foreskin and embryonic tissues. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1949; 72 (1):153–155. doi: 10.3181/00379727-72-17359
- Enders JF, Weller TH., Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science.* 1949; 109(2822):85–87. doi:10.1126/science.109.2822.85
- Salk JE, Bennett BL, Lewis LJ, et al. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. 1. A preliminary report of experiments in progress. *Journal of the American Medical Association.* 1953; 151(13):1081–1098.
- Wodi AP, Morelli V. Principles of Vaccination. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 14th edition. Washington: DC: Public Health Foundation, Centers for Disease Control and Prevention; 2021. P. 225–238.
- Hess RD, Weber F, Watson K. Regulatory, biosafety and safety challenges for novel cells as substrates for human vaccines. *Vaccine.* 2012; 30(17): 2715–2727. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.02.015
- Barrett PN, Mundt W, Kistner O, et al. Vero cell platform in vaccine production: moving towards cell culture-based viral vaccines. *Expert review of vaccines.* 2009; 8(5): 607–618. doi: 10.1586/erv.09.19
- Delrue I, Verzele D, Madder A, et al. Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges Expert review of vaccines. 2012; 11(6): 695–719. doi: 10.1586/erv.12.38
- Budowsky EI, Bresler SE, Friedman EA, et al. Principles of selective inactivation of viral genome: I. UV-induced inactivation of influenza virus. *Archives of virology.* 1981; 68(3–4): 239–247. doi: 10.1007/BF01314577
- Nims RW, Plavsic M. Polyomavirus inactivation—a review. *Biologicals.* 2013; 41(2): 63–70. doi: 10.1016/j.biologicals.2012.09.011
- Madhusudana SN, Shamsundar R, Seetharaman S. In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *International journal of infectious diseases.* 2004; 8(1):21–25. doi:10.1016/j.ijid.2003.09.002
- Mihalishin DV, Mihalishin VV, Gochmuradov YM, et al. Inaktivaciya virusa yashchura dlya izgotovleniya vakcin. *Veterinariya segodnya.* 2023; 12(2):164–170. (In Russ). doi: 10.29326/2304-196X-2023-12-2-164-17015
- Sundaram A, Ewing D, Blevins M, et al. Comparison of purified psoralen-inactivated and formalin-inactivated dengue vaccines in mice and nonhuman primates. *Vaccine.* 2020; 38(17): 3313–3320. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.03.008
- Amanna I, Raué H, Slifka M. Development of a new hydrogen peroxide-based vaccine platform. *Nature medicine.* 2012; 18(6): 974–979. doi: 10.1038/nm.2763
- Abolaban FA, Djouider FM. Gamma irradiation-mediated inactivation of enveloped viruses with conservation of genome integrity: Potential application for SARS-CoV-2 inactivated vaccine development. *Open Life Sciences.* 2021; 16(1):558–570. doi: 10.1515/biol-2021-0051
- King AM, Underwood BO, McCahon D, et al. Biochemical identification of viruses causing the 1981 outbreaks of foot and mouth disease in the UK. *Nature.* 1981; 293(5832): 479–480. doi: 10.1038/293479a0
- Beck E, Strohmaier K. Subtyping of European foot-and-mouth disease virus strains by nucleotide sequence determination. *Journal of virology.* 1987; 61(5):1621–1629. doi: 10.1128/JVI.61.5
- Patil PK, Suryanarayana V, Bist P, et al. Integrity of GH-loop of foot-and-mouth disease virus during virus inactivation: detection by epitope specific antibodies. *Vaccine.* 2002; 20, № 7–8. P. 1163–1168. doi: 10.1016/S0264-410X(01)00431-5
- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. *Vaccines.* 2004; 5:1–16. doi: 10.1073/pnas.1400472111
- Smorodintsev AA, Ilyenko VI. Results of laboratory and epidemiological study of vaccination against tick-borne encephalitis. In: *Libiková H Biology of viruses of the tickborne encephalitis complex.* Smolenice; 1969:332–343
- Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. In: *Vaccine analysis: methodology, principles, and control.* Berlin: Heidelberg Springer; 2014: 45–80. doi: 10.1007/978-3-662-45024-6_2
- Sergeev VA, Nepoklonov EA, Aliper TI. Viruses and viral vaccines. M.: Biblioteka; 2007
- Brown F. Review of accidents caused by incomplete inactivation of viruses. *Developments in biological standardization.* 1993; 81:103–107.
- Tkachenko EA, Ishmukhametov AA., Dzagurova TK, et al. Razrabotka eksperimental'no-promyshlennoj tekhnologii proizvodstva vakciny dlya profilaktiki gemorragicheskoy likhordaki s pochechnym sindromom. *Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tekhnike.* 2015; 6: 47–54.27. (In Russ).
- Martin J, Crossland G, Wood DJ, et al. Characterization of formaldehyde-inactivated poliovirus preparations made from live attenuated strains. *Journal of general virology.* 2003; 84(7): 1781–1788. doi: 10.1099/vir.0.19088-0
- Bayer L, Fertey J, Ulbert S, et al. Immunization with an adjuvanted low-energy electron irradiation inactivated respiratory syncytial virus vaccine shows immunoprotective activity in mice. *Vaccine.* 2018; 36 (12): 1561–1569. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.014
- Kurashova SS. Ocenka effektivnosti adyuvantov razlichnogo proiskhozhdeniya, metodov inaktivirovaniya virusov i kontrolya specificheskoy aktivnosti khantavirusnykh vakcinykh preparatov: [Dissertation]. Moskva; 2021. Available at: https://www.chumakovs.ru/uploads/diss/soviet/kurashova_disser.pdf. Accessed 13 Oct 2025. (In Russ)
- Egorova MS, Kurashova SS, Dzagurova TK, et al. Effect of virus-inactivating agents on the immunogenicity of hantavirus vaccines against hemorrhagic fever with renal syndrome. *Applied Biochemistry and Microbiology.* 2020; 56(9): 940–947. (In Russ). doi: 10.21519/0234-2758-2020-36-2-64-73
- Kurashova SS, Egorova MS, Balovneva MV, et al. Physical and Chemical Inactivators Evaluation for the Puumala Virus Vaccine Technology Development. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2024; 23(4):34–43. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-4-34-43
- Srivastava AK, Putnak JR, Lee SH, et al. A purified inactivated Japanese encephalitis virus vaccine made in Vero cells. *Vaccine.* 2001; 19(31): 4557–4565. doi: 10.1016/S0264-410X(01)00208-0
- Chumakov MP. L'nov DVK., Sarmanova ES., et al. Sravnitel'noe izucheniye e'pidemiologicheskoye e'fektivnosti privivok kul'tural'noj i mozgovoj vakcinoj protiv kleshhevogo e'ncefalita. *Voprosy virusologii.* 1963; 3:307–315. (In Russ)
- Piniagina A, Ignatyev G, Kozlovskaya L, et al. Immunogenicity and safety of inactivated Sabin-strain polio vaccine "PolioVacSin": Clinical trials Phase I and II. *Vaccines.* 2021; 9(6):565. doi: 10.3390/vaccines9060565
- Twomey T, Newman J, Burrage T, et al. Structure and immunogenicity of experimental foot-and-mouth disease and poliomyelitis vaccines. *Vaccine.* 1995; 13(16):1603–1610. doi: 10.1016/0264-410X(95)00079-g
- Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC, et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat. Med.* 2009; 15(1): 34–41. doi: 10.1038/nm.1894
- Flipse J, Wilschut J, Smit JM. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of Dengue virus infection in humans. *Traffic.* 2013; 14(1): 25–35. doi: 10.1111/tra.12012
- Offit PA. The Cutter incident, 50 years later. *New England Journal of Medicine.* 2005; 352(14): 1411–1412. doi: 10.1056/NEJMp048180
- Cooper CL, Davis HL, Morris ML, et al. Safety and immunogenicity of CPG 7909 injection as an adjuvant to Fluorix influenza vaccine. *Vaccine.* 2004; 22(23-24):3136–3143. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.01.058
- Reisler RB, Danner DK, Gibbs PH. Immunogenicity of an inactivated Japanese encephalitis vaccine (JE-VAX) in humans over 20 years at USAMRIID: using PRNT50 as an endpoint for immunogenicity. *Vaccine.* 2010; 28(12):2436–2441. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.12.080
- Fukushima S, Kiyohara T, Ishii K, et al. Immunogenicity of aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine (Havrix®) administered as a third dose after primary doses of Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine (Aimmugen®) for Japanese travelers to endemic countries. *Vaccine.* 2017; 35(47): 6412–6415. doi:10.1016/j.vaccine.2017.10.002
- Choi Y, Ahn CJ, Seong KM, et al. Inactivated Hantaan virus vaccine derived from suspension culture of Vero cells. *Vaccine.* 2003; 21(17–18):1867–1873. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00005-7
- van Wezel AL, van Steenis G, van der Marel P, et al. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. *Reviews of infectious diseases.* 1984;335–340. doi: 10.1093/clinids/6.supplement_2
- Goncharova E, Ryzhikov E, Poryvaev V, et al. Intranasal immunization with inactivated tick-borne encephalitis virus and the antigenic peptide 89–119 protects mice against intraperitoneal challenge. *International Journal of Medical Microbiology.* 2006; 296:195–201. doi: 10.1016/j.ijmm.2006.02.002
- Spravochnik lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://www.vidal.ru/>. Accessed 6 Oct 2025. (In Russ)
- Dembinski JL, Hungnes O, Hauge AG, et al. Hydrogen peroxide inactivation of influenza virus preserves antigenic structure and immunogenicity. *Journal of virological methods.* 2014; 207: 232–237. doi: 10.1016/j.jviromet.2014.07.003
- David SC, Lau J, Singleton EV, et al. The effect of gamma-irradiation conditions on the immunogenicity of whole-inactivated Influenza A virus vaccine. *Vaccine.* 2017; 35(7):1071–1079. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.044
- McArthur MA, Holbrook MR. Japanese encephalitis vaccines. *Journal of bioterrorism & biodefense.* 2011: 1002. doi: 10.4172/2157-2526.S1-002
- Franczuzskaya transnatsional'naya farmaceuticheskaya kompaniya Sanofi. Available at: <https://www.sanofi.com/>. Accessed 6 Oct 2025.
- Shvejczarskaya transnatsional'naya farmaceuticheskaya kompaniya Novartis. Available at: <https://www.novartis.com/>. Accessed 6 Oct 2025.

51. Abd-elghaffar AA, Ali AE, Boseila AA, et al. Inactivation of rabies virus by hydrogen peroxide. *Vaccine*. 2016; 34(6):798–802. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.041
52. Johnson RF, Kurup D, Hagen KR, et al. An inactivated Rabies virus-based Ebola Vaccine, FILORAB1, adjuvanted with glucopyranosyl lipid A in stable emulsion confers complete protection in nonhuman primate challenge models. *The Journal of infectious diseases*. 2016; 214(3): 342–354. doi: 10.1093/infdis/jiw231
53. Jin L, Li Z, Zhang X, et al. CoronaVac: A review of efficacy, safety, and immunogenicity of the inactivated vaccine against SARS-CoV-2. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2022; 18(6):2096970. doi: 10.1080/21645515.2022.2096970
54. Sir Karakas G, Tastan C, Dilek Kancagi D, et al. Preclinical efficacy and safety analysis of gamma-irradiated inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 5804. doi: 10.1038/s41598-021-83930-6
55. Zhugunissov K, Zakarya A, Khairullin B, et al. Development of the inactivated QazCovid-in vaccine: protective efficacy of the vaccine in Syrian hamsters. *Frontiers in microbiology*. 2021; 12:720437. doi: 10.3389/fmicb.2021
56. Khan A, Shin OS, Na J, et al. A systems vaccinology approach reveals the mechanisms of immunogenic responses to hantavax vaccination in humans. *Scientific reports*. 2019; 9(1). P: 4760. doi: 10.1038/s41598-019-41205-1
57. Lee HW, Chu YK, Tkachenko E, et al. Vaccines against HFRS. In: *Emergence and Control of Rodent-Borne Viral Diseases*. France: Elsevier; 1999. P:147–156.
58. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Nabatnikov PA. Razrabotka e 'ksperimental' noj vakciny ' protiv gemorragicheskoy lixoradki s pochechny ' m sindromom. *Medicinskaya virusologiya*. 2009; XXVI: 194–196. (In Russ)
59. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Mikhailov MI. Hantavirus strains for manufacturing of vaccine against HFRS. Patent 2423520. 10.07.2011 Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2423520C1/ru>. Accessed: 01.10.2025 (in Russ).
60. Dzagurova TK, Siniugina AA, Ishmukhametov AA, et al. Pre-clinical studies of inactivated polyvalent HFRS vaccine. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020; 10: 545372. doi: 10.3389/fcimb.2020.545372
61. Schmidt AC, Lin L, Martinez LJ, et al. Phase 1 randomized study of a tetravalent dengue purified inactivated vaccine in healthy adults in the United States. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017; 96(6):1325. doi: 10.4269/ajtmh.16-0634
62. Marzi A, Halfmann P, Hill-Batorski L, et al. An Ebola whole-virus vaccine is protective in nonhuman primates. *Science*. 2015; 348(6233): 439–442. doi: 10.1126/science.aaa4919.
63. Hartman FW, LoGripio GA. Beta-propiolactone in sterilization of vaccines, tissue grafts, and plasma. *Journal of the American Medical Association*. 1957; 164(3):258–260. doi: 10.1001/jama
64. Lawrence SA. Beta-propiolactone and aziridine: their applications in organic synthesis and viral inactivation. *Chimica oggi*. 1999; 17(3-4):51–54.
65. Colburn NH, Richardson RG, Boutwell RK. Studies of the reaction of β -propiolactone with deoxyguanosine and related compounds. *Biochemical pharmacology*. 1965; 14(7):1113–1118. doi: 10.1016/0006-2952(65)90040-7
66. Mate U, Solomon JJ, Segal A. In vitro binding of β -propiolactone to calf thymus DNA and mouse liver DNA to form 1-(2-carboxyethyl) adenine. *Chemico-biological interactions*. 1977; 18(3): 327–336. doi: 10.1016/0009-2797(77)90018-7
67. Yang J, Gao J, Zhang Q. Development of gas chromatography for determination of β -propiolactone (BPL) content and analysis of BPL hydrolysis. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2010; 3:323–332.
68. Perdiz D, Gróf P, Mezzina M, et al. Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV-irradiated mammalian cells: possible role of Dewar photoproducts in solar mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(35): 26732–26742. doi: 10.1074/jbc.M001450200
69. Bonnafous P, Nicolai MC, Taveau JC. Treatment of influenza virus with beta-propiolactone alters viral membrane fusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2014; 1838(1): 355–363. doi: 10.1016/j.bbame
70. Sun Z, Yu Y, Wang W, et al. Studies on the purified inactivated epidemic hemorrhagic fever vaccine. Clinical trial of type 1 EHF vaccine in volunteers. Abstract of 2nd international conference on HFRS, Beijing. 1992. P:109–110.
71. Kozlovskaya LI, Piniayeva AN, Ignatyev GM, Gordeychuk IV, et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. *Emerging microbes & infections*. 2021; 10(1):1790–1806. doi: 10.1080/22221751.2021.1971569
72. Statler VA, Albano FR, Airey J, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6–59 months of age: a phase 3, randomized, noninferiority study. *Vaccine*. 2019; 37(2): 343–351. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.036
73. Jin L, Li Z, Zhang X, et al. CoronaVac: A review of efficacy, safety, and immunogenicity of the inactivated vaccine against SARS-CoV-2. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2022; 18(6): 2096970. doi: 10.1080/21645515
74. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007; 39(1): 44–84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
75. Linley E, Denyer S, McDonnell G, et al. Use of hydrogen peroxide as a biocide: new consideration of its mechanisms of biocidal action. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67(7):1589–1596. doi: 10.1093/jac/dks129
76. Sykes G. *Disinfection and Sterilization*. 2nd Edition. London: E & F.N. Spon; 1965.
77. Termini J. Hydroperoxide-induced DNA damage and mutations. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000; 450(1-2):107–124. doi: 10.1016/s0027-5107(00)00019-1
78. Pinto AK, Richner JM, Poore EA, et al. A hydrogen peroxide-inactivated virus vaccine elicits humoral and cellular immunity and protects against lethal West Nile virus infection in aged mice. *Journal of virology*. 2013; 87(4):1926–1936. doi: 10.1128/JVI.02903-12
79. Poore EA, Slifka DK, Raué HP, et al. Pre-clinical development of a hydrogen peroxide-inactivated West Nile virus vaccine. *Vaccine*. 2017; 35(2):283–292. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.080
80. Barrett PN, Terpening SJ, Snow D, et al. Vero cell technology for rapid development of inactivated whole virus vaccines for emerging viral diseases. *Expert review of vaccines*. 2017; 16(9): 883–894. doi: 10.1080/14760584.2017.1357471
81. Quintel BK, Thomas A, DeRaad DE, et al. Advanced oxidation technology for the development of a next-generation inactivated West Nile virus vaccine. *Vaccine*. 2019; 37(30): 4214–4221. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.020
82. Walker JM, Raué HP, Slifka MK. Characterization of CD8+ T cell function and immunodominance generated with an H2O2-inactivated whole-virus vaccine. *Journal of virology*. 2012; 86(24):13735–13744. doi: 10.1128/JVI.02178-12
83. Wolf AM, Mason J, Fitzpatrick WJ, et al. Ultraviolet irradiation of human plasma to control homologous serum jaundice. *Journal of the American Medical Association*. 1947; 135(8): 476–477. doi: 10.1001/jama.1947.0289008006003
84. Mitchell DL. The relative cytotoxicity of (6–4) photoproducts and cyclobutane dimers in mammalian cells. *Photochemistry and photobiology*. 1988; 48(1):51–57. doi: 10.1111/j.1751-1097.1988.tb02785.x
85. Bennett CJ, Webb M, Willer DO, et al. Genetic and phylogenetic characterization of the type II cyclobutane pyrimidine dimer photolyases encoded by Leporipoxviruses. *Virology*. 2003; 315(1): 10–19. doi: 10.1016/s0042-6822(03)00512-9
86. Lytle CD, Sagripanti JL. Predicted inactivation of viruses of relevance to biodefense by solar radiation. *Journal of virology*. 2005; 79(22): 14244–14252. doi: 10.1128/jvi.79.22.14244-14252.2005
87. Cobb TC. UV-C decontamination: NASA, prions, and future perspectives. *Applied Biosafety*. 2016; 21(2): 84–88. doi: 10.1177/1535676016646217
88. Tseng CC, Li CS. Inactivation of virus-containing aerosols by ultraviolet germicidal irradiation. *Aerosol Science and Technology*. 2005; 39(12):1136–1142. doi: 10.1080/02786820500428575
89. Miller RL, Plagemann PG. Effect of ultraviolet light on mengovirus: formation of uracil dimers, instability and degradation of capsid, and covalent linkage of protein to viral RNA. *Journal of virology*. 1974; 13(3): 729–739. doi: 10.1128/JVI.13.3.729-739.1974
90. Subasinghe HA, Loh PC. Reovirus cytotoxicity: some properties of the UV-irradiated reovirus and its capsid proteins. *Archiv für die gesamte Virusforschung*. 1972; 39(1-3):172–189. doi: 10.1007/BF01241540
91. Belovickis J, Kurylenka A, Murashko V. Effect of open ultraviolet germicidal irradiation lamps on functionality of excimer lasers used in cornea surgery. *International journal of ophthalmology*. 2017; 10:1474. doi: 10.18240/ijo.2017.09.22
92. Vaidya V, Dhare R, Agnihotri S, et al. Ultraviolet-C irradiation for inactivation of viruses in foetal bovine serum. *Vaccine*. 2018; 36(29): 4215–4221. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.008
93. Prescott J, Ye C, Sen G, et al. Induction of innate immune response genes by Sin Nombre hantavirus does not require viral replication. *Journal of virology*. 2005; 79(24):15007–15015. doi: 10.1128/jvi.79.24.15007-15015.2005
94. Buranda T, Wu Y, Perez D, et al. Recognition of decay accelerating factor and $\alpha\beta$ 3 by inactivated hantaviruses: Toward the development of high-throughput screening flow cytometry assays. *Analytical biochemistry*. 2010; 402(2):151–160. doi: 10.1016/j.ab.2010.03.016
95. Goldstein M, Tauraso N. Effect of formalin, β -propiolactone, merthiolate, and ultraviolet light upon influenza virus infectivity, chicken cell agglutination, hemagglutination, and antigenicity. *Applied Microbiology*. 1970; 19(2): 290–294. doi: 10.1128/am.19.2.
96. Henning J, Meers J, Davies PR. Exposure of rabbits to ultraviolet light-inactivated rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) and subsequent challenge with virulent virus. *Epidemiology & Infection*. 2005; 133(4): 731–735. doi: 10.1017/s0950268805003754
97. Sarzotti M, Dean TA, Remington M, et al. Ultraviolet-light-inactivated Cas-Br-M murine leukemia virus induces a protective CD8+ cytotoxic T lymphocyte response in newborn mice. *AIDS research and human retroviruses*. 1994; 10(12):1695–1702. doi: 10.1089/aid.1994.10.1695
98. Vanhee M, Delputte PL, Delrue I, et al. Development of an experimental inactivated PRRSV vaccine that induces virus-neutralizing antibodies. *Veterinary research*. 2009; 40(6). doi: 10.1051/vetres/2009046

99. Caillet-Fauquet P, Giambattista Di, Draps M, et al. Continuous-flow UVC irradiation: a new, effective, protein activity-preserving system for inactivating bacteria and viruses, including erythrovirus B19. *Journal of virological methods*. 2004; 118(2):131–139. doi: 10.1016/j.jviromet.2004.02.002
100. Wang J, Mauser A, Chao S, et al. Virus inactivation and protein recovery in a novel ultraviolet-C reactor. *Vox sanguinis*. 2004; 86(4):230–238. doi: 10.1111/j.0042-9007.2004.00485.x
101. Petricciani J, Sheets R, Griffiths A, et al. Adventitious agents in viral vaccines: lessons learned from 4 case studies. *Biologicals*. 2014; 42(5):223–236. doi:10.1016/j.biologics.2014.07.003
102. Burke M, Augenstein L. A comparison of the effects of ultraviolet and ionizing radiations on trypsin activity and on its constituent amino acids. *Biochemical Journal*. 1969; 114(3): 535–545. doi: 10.1042/bj1140535
103. Solov'ev AG, Vorob'eva IV, Sidorova OP. E`pidemiologiya i profilaktika beshenstva v Rossii: rol'` vakciny` Kokav. *Medicinskaya mikrobiologiya i immunologiya*. 2019; 3:34–39. (In Russ).
104. Nims RW, Gauvin G, Plavsky M. Gamma irradiation of animal sera for inactivation of viruses and mollicutes—a review. *Biologicals*. 2011; 39(6): 370–377. doi: 10.1016/j.biologics.2011.05.003
105. Sabbaghi A, Miri SM, Keshavarz M, et al. Inactivation methods for whole influenza vaccine production. *Reviews in medical virology*. 2019; 29(6): 2074. doi: 10.1002/rmv.2074. Epub 2019 Jul 23
106. Smolko EE, Lombardo JH. Virus inactivation studies using ion beams, electron and gamma irradiation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. 2005; 236(1–4): 249–253.
107. McCormick JB, Mitchell SW, Kiley MP, et al. Inactivated Lassa virus elicits a non-protective immune response in rhesus monkeys. *Journal of medical virology*. 1992; 37(1):1–7. doi: 10.1002/jmv.1890370102
108. Magsumov RZ. Razrabotka texnologii izgotovleniya radioinaktivirovannoy vakciny` Gammavak-VNIVI protiv bolezni Aueski (pseudobeshenstva) i izuchenie ee e`ffektivnosti v proizvodstvenny`x usloviyax: [Dissertation]. Kazan'; 2004. Available at: <https://www.disscat.com/content/razrabotka-tehnologii-izgotovleniya-radioinaktivirovannoy-vaksiny-gammavak-vnivi-protiv-bozyslid=mi4fdhxiqb736436664>. Accessed: 12 Oct 2025. (In Russ).
109. David SC, Lau J, Singleton EV, et al. The effect of gamma-irradiation conditions on the immunogenicity of whole-inactivated Influenza A virus vaccine. *Vaccine*. 2017; 35(7): 1071–1079. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.044
110. Marennikova SS, Macevič GR. Experimental study of the role of inactivated vaccine in two-step vaccination against smallpox. *Bulletin of the World Health Organization*. 1975; 52(1): 51.
111. Elliott LH, McCormick JB, Johnson K.M. Inactivation of Lassa, Marburg, and Ebola viruses by gamma irradiation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1982; 16(4):704–708. doi: 10.1128/jcm.16.4.704-708.1982
112. Furuya Y, Regner M, Lobigs M, et al. Effect of inactivation method on the cross-protective immunity induced by whole 'killed' influenza A viruses and commercial vaccine preparations. *Journal of General Virology*. 2010; 91(6): 1450–1460. doi: 10.1099/vir.0.018168-0
113. Grieb T, Forng RY, Brown R, et al. Effective use of gamma irradiation for pathogen inactivation of monoclonal antibody preparations. *Biologicals*. 2002; 30(3): 207–216. doi: 10.1006/biol.2002.0330
114. Hanson CV, Riggs JL, Lennette EH. Photochemical inactivation of DNA and RNA viruses by psoralen derivatives. *J Gen Virol*. 1978; 40: 345–358. doi: 10.1099/0022-1317-40-2-345
115. Groene WS, Shaw RD. Psoralen preparation of antigenically intact noninfectious rotavirus particles. *Journal of virological methods*. 1992; 38(1): 93–102. doi:10.1016/0166-0934(92)90172-a
116. Hanson CV. Inactivation of viruses for use as vaccines and immunodiagnostic reagents. *Medical Virology II Elsevier*. 1983: 45–79.
117. Sutjipto S, Pedersen NC, Miller CJ, et al. Inactivated simian immunodeficiency virus vaccine failed to protect rhesus macaques from intravenous or genital mucosal infection but delayed disease in intravenously exposed animals. *Journal of virology*. 1990; 64(5): 2290–2297. doi: 10.1128/JVI.64.5.2290-2297.1990
118. Watson AJ, Klanieki J, Hanson CV. Psoralen/UV inactivation of HIV-1-infected cells for use in cytologic and immunologic procedures. *AIDS research and human retroviruses*. 1990; 6(4): 503–513. doi: 10.1089/aid.1990.6.503
119. Wong ML, Hsu MT. Psoralen-cross-linking study of the organization of intracellular adenovirus nucleoprotein complexes. *Journal of virology*. 1988; 62(4): 1227–1234. doi: 10.1128/JVI.62.4.1227-1234.1988
120. Swanson R, Hallick LM, Jackson J, et al. Interaction of psoralen derivatives with the RNA genome of Rous sarcoma virus. *Virology*. 1981; 113(2): 613–622. doi: 10.1016/0042-6822(81)90189-6
121. Maves RC, Castillo Oré RM, Porter KR, et al. Immunogenicity of a psoralen-inactivated dengue virus type 1 vaccine candidate in mice. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010; 17(2): 304–306. doi: 10.1128/CLIV.00353-09353-09

Об авторах

- **Мария Сергеевна Егорова** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва. +7 (977) 354-16-19, egorova_ms@chumakovs.su. ORCID: 0000-0003-3642-6444.
- **Светлана Сергеевна Курашова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва. +7 (965) 309-32-41, kurashova_ss@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-9934-699X.
- **Анна Николаевна Ветрова** – младший научный сотрудник лаборатории геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва. +7 (915) 273-60-28, ann.vetr.99@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1143-9732.
- **Тамара Казбековна Дзагурова** – д. м. н., заведующая лабораторией геморрагических лихорадок ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва. +7 (926) 446-09-60, dzaguron@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6656-1682.

Поступила: 16.10.2025. Принята к печати: 20.11.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria S. Egorova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. +7 (977) 354-16-19, egorova_ms@chumakovs.su. ORCID: 0000-0003-3642-6444.
- **Svetlana S. Kurashova** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. +7 (965) 309-32-41, kurashova_ss@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-9934-699X.
- **Anna N. Vetrova** – junior research of the Laboratory Hemorrhagic Fevers «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. +7 (915) 273-60-28, ann.vetr.99@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1143-9732.
- **Tamara K. Dzagurova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hemorrhagic Fevers «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. +7 (926) 446-09-60, dzaguron@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6656-1682.

Received: 16.10.2025. Accepted: 20.11.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.