

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2026-25-1-21-32>

Доклиническая оценка иммуногенности и протективной эффективности экспериментальных образцов инактивированной культуральной вакцины против коронавирусной инфекции COVID-19

Н. К. Черникова¹, Д. А. Кутаев¹, В. В. Рубцов¹, И. В. Шатохина¹, Н. В. Боярская¹, Е. В. Рождественский¹, С. А. Нимирская¹, А. Л. Хмелев¹, Г. В. Борисевич¹, С. Л. Кириллова¹, С. А. Мельников¹, Л. Ф. Стомба¹, А. В. Суровяткин¹, О. А. Мищенко¹, Д. А. Кузнецов¹, И. М. Тиско¹, В. Н. Подкуйко¹, Е. Е. Попадюк¹, С. В. Борисевич*¹, С. Л. Кузнецов², В. М. Колышкин³, В. Г. Игнатъев³, Ю. М. Васильев³, А. В. Исерапов³, А. Ю. Увицкий³, Е. А. Гузов³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, г. Сергиев Посад-6

² Управление начальника Войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, Москва

³ АО «Р-Фарм», Москва

Резюме

Актуальность. Исследования по разработке новых, более совершенных вакцин против COVID-19, как на основе современных технологий, так и традиционных инактивированных, по-прежнему остаются актуальными. В «48 ЦНИИ» Министерства обороны Российской Федерации совместно с Филиалом Р-фарм Ярославского завода готовых лекарственных форм была разработана культуральная (в культуре клеток Vero (B)) инактивированная бета-пропиолактоном хроматографически очищенная вакцина от коронавирусной инфекции COVID-19. **Цель.** Оценить результаты доклинических исследований по иммуногенности и эффективности инактивированной культуральной очищенной вакцины от коронавирусной инфекции COVID-19 в экспериментах на животных. **Материалы и методы.** Оценили, в том числе в сравнении с Гам-КОВИД-Вак, иммуногенность и протективную активность экспериментальных образцов вакцины с адьювантами гидроокись алюминия и CpG 1018 после двукратной иммунизации сирийских хомячков с интервалом 21 сутки при интраназальном заражении их вирулентным вирусом SARS-CoV-2 в дозе 105 БОЕ/особь. В эксперименте на обезьянах оценили влияние вакцины при двукратной иммунизации на гуморальный – титр вируснейтрализующих антител (ВНА) – и показатели клеточного иммунитета в течение года. **Результаты и обсуждение.** Выбрана оптимальная доза вакцины – 15 мкг белка и определен состав входящих в нее адьювантов: 500 мкг гидроокиси алюминия и 10 мкг синтетического олигодезоксинуклеотида CpG 1018. Инактивированная сорбированная вакцина от коронавирусной инфекции COVID-19 при двукратном введении с интервалом 21 сутки индуцирует у 80–100 % сирийских хомячков образование вируснейтрализующих антител в титрах 1:20 и более через 21 сутки после завершения цикла иммунизации и характеризуется индексом защиты легких $\geq 3,2$ Ig на 6-е сутки после инфицирования 105 БОЕ вирулентного вируса (геновариант «Дельта»). При двукратном введении вакцина индуцировала образование специфических вируснейтрализующих антител у макак-резус как к геноварианту «Дельта», так и к геноварианту «Омикрон» вируса SARS-CoV-2, которые сохраняются у 100 % вакцинированных животных в течение 180 суток. К 42-м суткам после завершения вакцинации происходит увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов и снижение общих В-лимфоцитов. **Выводы.** Инактивированная сорбированная очищенная вакцина от коронавирусной инфекции COVID-19 при двукратном введении с интервалом 21 сутки иммуногенна для сирийских хомячков и защищает их от интраназального заражения 105 БОЕ вирулентного вируса. Вакцина обладает иммуногенными свойствами как к геноварианту «Дельта», так и к геноварианту «Омикрон» вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция COVID-19, инактивированная культуральная вакцина, иммуногенность, протективные свойства, сирийские хомячки, обезьяны макака резус, интраназальное заражение
Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Борисевич Сергей Владимирович, академик РАН, профессор, д. б. н., начальник ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11. +7 (496) 552-12-06, 48snii@mail.ru. ©Черникова Н. К. и др.

Для цитирования: Черникова Н. К., Кутаев Д. А., Рубцов В. В. и др. Доклиническая оценка иммуногенности и протективной эффективности экспериментальных образцов инактивированной культуральной вакцины против коронавирусной инфекции COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2026;25(1):21-32. <https://doi:10.31631/2073-3046-2026-25-1-21-32>

Preclinical valuation of immunogenicity and effectiveness of inactivated cultural vaccine experimental patterns against coronaviral infection COVID-19

NK Chernikova¹, DA Kutaev¹, VV Rubtsov¹, IV Shatohina¹, NV Boyarskaya¹, EV Rozhdestvenskiy², SA Nimirskaya¹, AL Khmelev¹, GV Borisevich¹, SL Kirillova¹, SA Melnikov¹, Stovba¹, AW Surovyatkin¹, OA Mishchenko¹, DA Kuznetsov², IM Tisko¹, VN Podkuyko¹, EE Popadyuk¹, SV Borisevich*¹, SL Kuznetsov², VM Kolyshkin³, VG Ignatiev³, YuM Vasiliev³, AV Iserkapov³, AYU Uvitsky³, EA Guzov³

¹FSBI «Central Scientific Research Institute No. 48» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Russia

²Directorate of the Chief of the Radiation, Chemical, and Biological Defense Troops of the Armed Forces of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Russia

³R-Pharm JSC, Russia

Abstract

Relevance. Research on the development of new, more advanced vaccines against Covid-19, both based on modern technologies and traditional inactivated ones, remains relevant. In the "48 Central Research Institute" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, together with the Yaroslavl Factory of ready-made Dosage Forms of JSC R-Pharm, a cultural (based on Vero (B) cell culture) inactivated with beta-propiolactone chromatographically purified vaccine against coronavirus infection Covid-19 was developed. **The aim** of the work is to evaluate the results of preclinical studies on its immunogenicity and protective effectiveness in animal experiments. **Materials and methods.** The immunogenicity and protective activity of experimental vaccine samples with adjuvants aluminum hydroxide and CpG 1018 were evaluated, including in comparison with Sputnik V, after double immunization of Syrian hamsters with an interval of 21 days with intranasal infection with the virulent SARS-CoV-2 virus at a dose of 105 Plaque-forming units/individual. In an experiment on monkeys, the effects of the vaccine on double immunization were evaluated: humoral (virus neutralizing antibodies titer) and cellular immunity indicators for 1 year. **Results and discussion.** The optimal dose of the vaccine was selected – 15 mcg of protein and the composition of the adjuvants included in it was determined: 500 mcg of aluminum hydroxide and 10 mcg of synthetic oligodeoxynucleotide CpG 1018. The inactivated sorbed vaccine against Covid-19 coronavirus infection, when administered twice with an interval of 21 days, induces the formation of viral neutralizing antibodies in 80-100% of Syrian hamsters at titers of 1:20 or more 21 days after the completion of the immunization cycle and is characterized by a lung protection index ≥ 3.2 lg on the 6th day after infection with 105 Plaque-forming units of virulent virus (variant "Delta"). The inactivated sorbed vaccine is capable of generating a humoral immune response in rhesus monkeys to both the "Delta" variant and the "Omicron" variant of the SARS-CoV-2 virus. Virus neutralizing antibodies for both variants persists in 100% of vaccinated animals for 180 days after double immunization. By 42 days after the completion of vaccination, there is an increase in cytotoxic T lymphocytes and a decrease in total B lymphocytes. **Conclusions.** The inactivated sorbed purified vaccine against Covid-19 coronavirus infection, when administered twice, is immunogenic for Syrian hamsters and protects them from intranasal infection with 1 • 105 Plaque-forming units of virulent virus. The vaccine is capable of generating a specific humoral immune response to both the "Delta" variant and the "Omicron" variant of the SARS-CoV-2 virus. Virus neutralizing antibodies for both variants persists in 100 % of animals for 180 days after double immunization. The effect of immunization on cellular immunity is shown.

Keywords: virus SARS-CoV-2, coronaviral infection COVID-19, Inactivated cultural vaccine, immunogenicity, protective properties, syrial hamsters, monkeys macaca rhesus, intranasal challenge

No conflict of interest to declare.

For citation: Chernikova NK, Kutaev DA, Rubtsov VV et al. Preclinical valuation of immunogenicity and effectiveness of inactivated cultural vaccine experimental patterns against coronaviral infection COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2026;25(1):21-32 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2026-25-1-21-32>

Введение

Обрушившаяся на мир во второе десятилетие XXI века коронавирусная пандемия нанесла огромный моральный, материальный и экономический ущерб странам всего мира [1]. По состоянию на март 2025 года, по данным ВОЗ, смертность от пандемии COVID-19 составила 7,1 млн человек, а количество инфицированных – около 778 млн человек [2].

За 2019–2022 гг. в мире разработано большое количество вакцин против новой коронавирусной инфекции [3–6]. Такое разнообразие обусловлено тем обстоятельством, что для проведения масштабной массовой иммунизации целесообразно применение не одной, даже очень эффективной вакцины, а нескольких взаимозаменяемых препаратов для контингентов с различным иммунным статусом и для разных этапов эпидемической

* For correspondence: Sergey V. Borisevich, Academician of RAS, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Chief of the FSBE «Central Scientific Research Institute No. 48» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 11 Otyabrskaya Street, SergievPosad-6, Moscow region, 141306, Russia. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ©Chernikova NK, et al.

ситуации [3]. Несмотря на то, что анализ результатов массовой иммунизации в ходе пандемии установил наибольшую эффективность рекомбинантных векторных вакцин на основе аденовирусов или матричных РНК [7], пока нет оснований полностью отказываться от хорошо изученных и широко применяемых в мире инактивированных образцов. Их преимущества заключаются в безопасности, формировании иммунного ответа ко всем структурным белкам возбудителя, простоте и экономичности производства [4,5,8]. В связи с большим опытом их применения они не вызывают у людей страха перед вакцинацией и могут использоваться для некоторых слоев населения в качестве так называемого «третьего бустера», то есть после первичной иммунизации эффективными современными вакцинами [9,10]. Такая комбинация, во-первых, снижает риск аллергических реакций, а во-вторых, приводит к формированию более высокого уровня гуморального и клеточного иммунитета из-за различий вирусных антигенов в разных классах вакцин.

В целом, население России обеспечено средствами профилактики против COVID-19. Налажен промышленный выпуск трех основных препаратов, два из которых, по крайней мере (Гам-КОВИД-Вак и КовиВак), показали выраженные протективные свойства, особенно против тяжелых форм заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, в том числе геновариантами «Дельта» и «Омикрон». Приостановка производства инактивированной вакцины КовиВак из-за отсутствия заявок от регионов, связанная, видимо, с ее более низкой эффективностью, по сравнению с рекомбинантной Гам-КОВИД-Вак, на наш взгляд, не вполне оправдана. Имелись все основания предполагать, что совершенствование технологии получения препарата приведет к повышению его эффективности и, соответственно, спроса. В связи с этим была разработана новая инактивированная культуральная хроматографически очищенная вакцина от коронавирусной инфекции COVID-19 на основе вируса SARS-CoV-2 генетической линии B.1.617.3 (геновариант «Дельта»).

Использование нативного вируса SARS-CoV-2 генетической линии B.1.617.3 (геновариант «Дельта»), штамм nCoV-19/Russia/SP48-1339/2021 было более актуальным, поскольку он, по сравнению с геновариантом «Ухань», вызывал более тяжелые заболевания с увеличением риска госпитализации в 1,5–2 раза и превосходил его по летальности почти в 2 раза [11]. До настоящего времени его можно рассматривать как наиболее вирулентный вариант вируса SARS-CoV-2.

Несмотря на то, что мировое здравоохранение справилось с эпидемией COVID-19, вирус SARS-CoV-2 занял устойчивую позицию в списке актуальных вирусных возбудителей. Инфекционные заболевания, вызванные новыми вариантами и штаммами вируса, до сих пор регулярно регистрируют

в регионах Российской Федерации, а учитывая его изменчивость, нужно быть готовыми к любому развитию событий по обострению эпидемической ситуации.

Цель работы – оценить результаты доклинических исследований по иммуногенности и эффективности инактивированной культуральной очищенной вакцины от коронавирусной инфекции COVID-19 в экспериментах на животных.

Материалы и методы

Вакцины

1. Экспериментальные образцы инактивированной хроматографически очищенной вакцины от коронавирусной инфекции COVID-19, на основе вируса SARS-CoV-2 генетической линии B.1.617.3 (геновариант «Дельта»), штамм nCoV-19/Russia/SP48-1339/2021, полученного в культуре клеток Vero (B), инактивированного бета-пропиолактоном в разведении 1:6000 при комнатной температуре в течение 4 часов и очищенного на препаративной хроматографической системе Akta Start (GE, Швеция) комбинацией мультимодальной и ионообменной хроматографии, содержащие 7,5, 15 и 30 мкг белка в одной дозе, без адъюванта, с гидроокисью алюминия (500 мкг) и с гидроокисью алюминия вместе с CrG 1018 (10 мкг).
2. Гам-КОВИД-Вак производства НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи: I компонент – серия 04670012462309 от 02.22 г., II компонент – серия T2420050122 от 01.22 г.

Схема иммунизации

Животных иммунизировали внутримышечно двукратно с интервалом 21 сутки инактивированной вакциной в дозах 7,5, 15 или 30 мг с адъювантами и без них (каждый опыт описан в разделе «Результаты и обсуждение» и Гам-КОВИД-Вак в дозе, рекомендованной инструкцией по применению).

Вирус

1. Культура вируса SARS-CoV-2 (семейство Coronaviridae, подсемейство Coronavirinae, род Betacoronavirus, вид SARS-CoV-2), генетическая линия B.1.617.3 (геновариант «Дельта»), штамм nCoV-19/Russia/SP48-1339/2021), выделенного от больного человека, пассажная история – 3 пассажа на культуре клеток Vero.
2. Культура вируса SARS-CoV-2 (семейство Coronaviridae, подсемейство Coronavirinae, род Betacoronavirus, вид SARS-CoV-2), штамм hCoV-19/Russia/MOV-PMVL-OM0223013/2023 (геновариант «Омикрон» B.1.1.529 сублинии XBB 1.5 (Кракен), выделенного от больного человека, пассажная история – 3 пассажа на культуре клеток Vero.

Вирусы получены из Государственной коллекции Института вирусологии им.

Original Articles

Д.И.Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Гамалеи» Минздрава России в июне 2021 г. и в апреле 2023 г. соответственно.

Способ сохранения – в лиофилизированном виде в ампулах под вакуумом.

Культура клеток

Оценку иммуногенности препарата и определение уровня накопления вируса в легких проводили на постоянной культуре клеток почки африканской зеленой мартышки Vero (B), чувствительной к вирусу SARS-CoV-2. Культура получена из банка клеточных культур ФГБУ «48 ЦНИИ Минобороны».

Животные

Для контроля протективных свойств вакцины использовали самок сирийских хомячков массой 40–60 г, поскольку в результате исследований показано, что именно эти животные восприимчивы к вирусу SARS-CoV-2, и при заражении их выявлено достоверное воспроизведение основного клинического симптома течения инфекции COVID-19 [12–15]. Для оценки иммуногенности использовали также обезьян макак-резусов обоего пола массой 2,5–3 кг.

Содержание и обслуживание осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» и ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», международными правилами по защите животных.

Схема иммунизации

Животных иммунизировали внутримышечно двукратно с интервалом 21 сутки. Иммунизирующие дозы в каждом конкретном опыте указаны в разделе «Результаты и обсуждение».

Оценка протективных свойств вакцины

Протективные свойства исследовали в опытах на сирийских хомячках. Для этого животных иммунизировали двукратно по указанной выше схеме. Вакцины, схемы иммунизации и дозы препаратов в каждом конкретном опыте указаны в таблицах в разделе «Результаты и обсуждение». Через 21 сутки после завершения курса иммунизации по 10 особей из каждой группы инфицировали вирулентным вариантом «Дельта», (штамм указан в подразделе «Вирус»), интраназально, путем закапывания препарата в нос, в дозе $1 \cdot 10^5$ БОЕ/особь. На 2, 4 и 6-е сутки животных (по 3–4 головы в каждой группе на каждый срок) умерщвляли и брали пробы легких с соблюдением правил асептики. Пробы легких в каждой группе на каждый срок объединяли, ткани затем подвергали гомогенизации. Биологическую активность определяли

титрованием методом бляшкообразования на монослое клеток Vero(B). Защищенность животных оценивали с помощью вирусологического индекса защиты легких после инфицирования вирулентным штаммом по снижению концентрации коронавируса в легких в группе иммунизированных сирийских хомячков, по сравнению с концентрацией его в легких в группе не иммунизированных животных.

Оценка иммуногенности вакцины

Через 21 сутки после завершения цикла иммунизации у животных брали кровь: у обезьян – внутривенно, у сирийских хомячков – тотально. Пробы крови центрифугировали для получения сывороток и инактивировали их при 56 °С в течение 30 минут. Титры специфических вируснейтрализующих антител определяли в сыворотках крови животных в реакции нейтрализации, поставленной по общепринятой методике (вариант постановки реакции – постоянная доза вируса 200 БОЕ и ряд разведений сыворотки), с вирулентным вирусом SARS-CoV-2: для сирийских хомячков – вариант «Дельта», для обезьян – «Дельта» и «Омикрон» (штаммы указаны в подразделе «Вирус»).

Исследовали сыворотки крови опытных животных, а также положительный контрольный образец (сыворотку крови переболевшего человека, заведомо содержащую специфические антитела к вирусу SARS-CoV-2 в титре 1:40). Разведения сывороток готовили на растворе Хенкса с 2 % ФТС и антибиотиками двукратным шагом, начиная с разведения 1:10. Рабочее разведение вируса готовили на той же разводящей жидкости. В приготовленном разведении концентрация вируса SARS-CoV-2 составила 200 БОЕ/мл.

Смесь равных объемов сыворотки и рабочего разведения культуры вируса SARS-CoV-2 инкубировали в пробирках в течение 60 минут при температуре от 36,5 до 37,5 °С, затем вносили по 0,5 мл во флаконы с монослоем клеток Vero B, предварительно удалив из них ростовую среду. После адсорбции комплекса АГ+АТ на клетках в течение 60 минут при температуре от 36,5 до 37,5 °С инокулят декантировали, на инфицированный монослой наносили первичное агаровое покрытие и вновь инкубировали его при температуре от 36,5 до 37,5 °С в течение двух суток. Через двое суток на инфицированный монослой клеток с целью окрашивания 0,1 % раствором нейтрального красного наносили вторичное агаровое покрытие и продолжали инкубирование в течение 24 часов при той же температуре. По истечении указанного времени проводили визуальный учет негативных колоний во флаконах.

За титр антител исследуемой сыворотки принимали высшее разведение сыворотки крови, в котором выявляли подавление негативных колоний, образованных вирусом SARS-CoV-2, на 50 %

и более по сравнению с отрицательным контролем (вирус + разводящая жидкость).

Оценка клеточного иммунитета

В пробах крови обезьян определяли количество Т- и В- лимфоцитов, Т-хелперов и Т-киллеров и их фракций методом проточной цитометрии – цитофлюорометрической технологией на цитометре проточном ВС, FC500 на 0, 21, 42, 180 и 360-е сутки после иммунизации. Время между забором крови и началом выделения мононуклеарных клеток периферической крови составляло не более 2 часов.

Методы статистической обработки

Использовали общепринятые методы биологической и медицинской статистики [15,16]. Значения показателей клеточного иммунитета представлены в виде средней арифметической с доверительным интервалом I_{95} , титров антител – в виде медианы Me с доверительным интервалом I_{95} [16], сероконверсии – в виде процента с доверительным интервалом I_{95} [17].

Результаты и обсуждение

Обоснование включения в состав вакцины адъювантов и выбор дозы сорбированного препарата

Исследовали экспериментальные образцы вакцины с концентрацией белка 7,5, 15 и 30 мкг белка в дозе, без адъюванта, с гидроокисью алюминия $Al(OH)_3$ в концентрации 500 мкг/дозу или гидроокисью алюминия в концентрации 500 мкг/дозу вместе с CpG 1018 в концентрации 10 мкг/дозу. Сирийских хомячков разделили на 10 групп по 20 голов в каждой. Животным каждой группы вводили один из образцов вакцины внутримышечно по 0,5 мл двукратно с интервалом 21 сутки. Трём контрольным группам животных вводили разводящую жидкость, суспензию гидроокиси алюминия или смесь гидроокиси алюминия с CpG 1018 в указанных выше дозах.

Через 21 сутки после второй иммунизации по 10 особей из каждой группы интраназально инфицировали вирулентным вирусом SARS-CoV-2.

Таблица 1. Результаты оценки протективных свойств различных образцов вакцины от коронавирусной инфекции с адъювантами и без них при двукратной иммунизации по схеме (0+21)

Table 1. The results of valuation of protective properties of different coronavirus vaccine patterns with adjuvants or without them after twice immunization according scheme (0+21)

Кол-во антигена в дозе, мкг Quantity of antigen in one dose, µg	Наличие адъювантов, доза, мкг Present of adjuvants, dose, µg	Количество животных Quantity of animals	Уровень накопления вируса в легких, IgБОВ/мл, степень патологических изменений на ... сутки после инфицирования The level of virus accumulation in the lungs, Ig PFU/ml, the degree of pathological changes on ... days after infection			Индекс защиты легких на ... сутки после инфицирования Lung protection index on ... days after infection		
			2	4	6	2	4	6
0	Нет Are absent	20	5,3	4,7	3,6	-	-	-
	$Al(OH)_3$, 500	20	5,1	5,1	3,7	-	-	-
	$Al(OH)_3$, 500 + CpG, 10	20	3,7	5,0	3,1	-	-	-
30	Нет Are absent	20	4,3	4,8	2,3	1,0	0	1,3
	$Al(OH)_3$, 500	20	3,4/-	1,8/-	1,2/-	1,9	2,9	2,4
	$Al(OH)_3$, 500 + CpG, 10	20	0/-	0/-	0/-	≥ 5,3	≥ 4,7	≥ 3,6
15	Нет Are absent	20	5,3	4,2	1,4	0	0,5	2,2
	$Al(OH)_3$, 500	20	2,9	2,0	0	2,4	2,7	≥ 3,6
	$Al(OH)_3$, 500 + CpG, 10	20	0/-	0/-	0/-	≥ 5,3	≥ 4,7	≥ 3,6
7,5	$Al(OH)_3$, 500 + CpG, 10	20	3,3	1,0	0	2,0	3,7	≥ 3,6
Контроль (не иммунизированные) Control (not immunized)		6	0/-	0/-	0/-	-	-	-

Примечание. За контрольную принимали группу животных, которым вводили двукратно разводящую жидкость без антигена и адъювантов.
Note. The control group consists of animal that were twice injected a diluent without antigen and adjuvant.

Таблица 2. Результаты оценки титров вируснейтрализующих антител в сыворотках крови хомячков, двукратно (с интервалом 21 сутки) иммунизированных различными дозами экспериментальных образцов вакцины с адъювантами и без них

Table 2. The results of valuation of virus neutralizing antibodies titers in the blood serums of hamsters, immunized twice with interval 21 days by different doses of experimental patterns of vaccine with adjuvants or without them

Количество антигена в дозе*, мкг Quantity of antigen in one dose*, µg	Наличие адъювантов, доза, мкг Present of adjuvants, dose, µg	Количество животных Quantity of animals	Титр антител, Me(I ₉₅) Titer of antibodies, Me(I ₉₅) [15]	Сероконверсия, % (I ₉₅) Seroconversion, % (I ₉₅) [16]
0	Нет Are absent	5	<1:10 (<1:10 - <1:10)	0 (0-52)
	Al(OH) ₃ , 500	5	<1:10 (<1:10 - <1:10)	0 (0-52)
	Al(OH) ₃ , 500 + CpG, 10	5	<1:10 (<1:10 - <1:10)	0 (0-52)
30	Нет Are absent	5	<1:10 (<1:10 - <1:10)	0 (0-52)
	Al(OH) ₃ , 500	5	1:10 (1:10 ->1:40)	100 (48-100)
	Al(OH) ₃ , 500 + CpG, 10	5	>1:40 (<1:10 ->1:40)	80 (28-100)
15	Нет Are absent	5	<1:10 (<1:10 - <1:10)	0 (0-52)
	Al(OH) ₃ , 500	5	1:20 (<1:10 -<1:40)	60 (15-95)
	Al(OH) ₃ , 500 + CpG, 10	5	<1:40 (1:10-<1:40)	100 (48-100)
7,5	Al(OH) ₃ , 500 + CpG, 10	5	<1:10 (<1:10-1:20)	20 (0-72)
Контроль положительной сыворотки с титром антител 1:40 Control of positive serum with antibody titer 1 : 40			1:40	-

Примечание. * доза антигена / доза гидроксида алюминия / доза CpG.
Note. * dose of antigen / dose of aluminium hydroxide / dose of CpG

Протективные свойства и иммуногенность в реакции нейтрализации оценивали по методикам, изложенным в разделе «Материалы и методы».

Результаты эксперимента (табл. 1, 2) свидетельствуют о следующем. Образцы вакцины без адъювантов обладали наименьшей протективной активностью. Добавление одной гидроксида алюминия усиливало протективные свойства антигенов в дозах 15 и 30 мкг, но не обеспечивало полной защиты животных. Доза антигена 7,5 мкг с гидроокисью алюминия и олигонуклеотидом не защищала животных. Наиболее выраженной протективной активностью обладали образцы вакцины в дозах антигена 30 и 15 мкг белка с двумя адъювантами: гидроокисью алюминия и CpG 1018. После заражения двукратно иммунизированных данными образцами хомячков вирулентным штаммом вируса SARS-CoV-2 в дозе 10⁵ БОЕ/особь в легких животных вирус не выделяли на протяжении всего периода наблюдения: 2, 4 и 6-е сутки после заражения. Титры антител у большинства животных

в этих группах составляли величину >1:40 при уровне сероконверсии от 80 до 100 %.

Таким образом, по результатам данного эксперимента была выбрана окончательная форма вакцины: суспензия для внутримышечного применения, содержащая в 1 дозе антиген вируса SARS-CoV-2 в количестве 15 или 30 мкг белка, гидроксида алюминия – 500 мкг и CpG 1018 – 10 мкг.

Оценка эффективности трех опытных серий культуральной инактивированной сорбированной вакцины от коронавирусной инфекции COVID-19 в эксперименте на сирийских хомячках

По отработанной технологии были приготовлены три опытные серии культуральной инактивированной сорбированной вакцины от коронавирусной инфекции Covid-19 на основе инактивированного очищенного антигена вируса SARS-CoV-2 (геноварианта «Дельта») с содержанием в 1 дозе 15 мкг антигена вируса, 500 мкг гидроксида алюминия и 10 мкг CpG 1018. Результаты оценки их

Таблица 3. Результаты оценки протективных свойств трех опытных серий культуральной инактивированной вакцины от коронавирусной инфекции COVID-19 в эксперименте на сирийских хомячках
Table 3. The results of valuation of protective properties of three experimental series of cultural inactivated vaccine from coronavirus infection COVID-19 in syrian hamsters

№ опытной серии вакцины No. of experimental vaccine series	Схема введения The scheme of introduction	Количество животных Quantity of animals	Уровень накопления вируса в легких, Ig БОЕ/мл и степень патологических изменений* на ... сутки после инфицирования The level of virus accumulation in the lungs, Ig PFU/ml and the degree of pathological changes* on ... days after infection			Индекс защиты легких на ... сутки после инфицирования, Ig Lung protection index on ... days after infection, Ig		
			2	4	6	2	4	6
1	Двукратно в/мышечно по схеме (0,+21) Twice intramuscularly according scheme (0, +21)	10	3,3 +	3,7 +	0 ++	1,0	1,3	≥3,2
2		10	4,3 +	3,8 +	0 ++	0	1,2	≥3,2
3		10	4,5 +	3,9 +	0 +	-0,2	1,1≥	≥3,2
Контроль дозы заражения (физ. р-р) Control of infection dose (physiological solution)		10	4,3 +	5,0 ++	3,2 ++	-	-	-
Контроль стада (не зараженные) Herd control (not infected)	Не иммунизировали Not immunized	5	0 -	0 -	0 -	-	-	-

Примечание. «+» – поражение сильно выражено; «±» – поражение менее сильное; «-» – легкие в норме, без признаков патологии
 Note. «+» – the lesion is very pronounce; «±» – the lesion is less severe; «-» – the lungs are normal, without some signs of pathology

иммуногенности и протективных свойств представлены в таблице 3. Начиная с 4 суток после инфицирования, величина индекса защиты легких для культуральной инактивированной сорбированной вакцины от коронавирусной инфекции COVID-19 превышала 1,0 Ig, а к 6-м суткам после заражения этот показатель составлял величину $\geq 3,2$ Ig для всех серий препарата.

Сравнительная оценка эффективности культуральной инактивированной сорбированной вакцины от коронавирусной инфекции COVID-19 и Гам-Ковид-Вак в эксперименте на сирийских хомячках

Исследовали культуральную инактивированную сорбированную вакцину, приготовленную по отработанной технологии, 1 доза которой содержала: антиген вируса SARS-CoV-2 – 15 мкг, гидроокись алюминия – 500 мкг, CpG 1018 – 10 мкг, а также вакцину Гам-КОВИД-Вак (I и II компоненты). Одну группу животных иммунизировали инактивированной вакциной двукратно внутримышечно по 0,5 мл/особь по схеме (0+21). Вторую группу иммунизировали Гам-КОВИД-Вак тем же путем по той же схеме. Третьей группе (контрольной) вместо

вакцины тем же путем и в том же объеме вводили физиологический раствор. В четвертой группе животные оставались интактными (контроль стада). Через 21 сутки после второй иммунизации у части животных тотально брали кровь для определения титра специфических вируснейтрализующих антител, а остальных (по 12 особей из каждой группы) инфицировали и определяли индекс защиты легких, как описано в разделе «Материалы и методы».

Результаты оценки протективных и иммуногенных свойств вакцин представлены в таблицах 4 и 5. Они свидетельствуют о том, что образец культуральной инактивированной сорбированной вакцины, в состав которого входит смесь двух адъювантов, обладал выраженной протективной активностью. На 2, 4 и 6-е сутки после инфицирования двукратно иммунизированных хомячков вирус в легких не выявлялся, т.е. снижение уровня накопления вируса (индекс защиты легких) составляло $\geq 5,2$ Ig, $\geq 5,0$ Ig и $\geq 2,4$ Ig соответственно. Для Гам-КОВИД-Вак этот показатель составлял 2,6 Ig, $\geq 5,0$ Ig и $\geq 2,4$ Ig соответственно. Титры специфических вируснейтрализующих антител в сыворотках крови животных после двукратной иммунизации образцами инактивированной вакцины и Гам-КОВИД-Вак были

Таблица 4. Сравнительная оценка протективных свойств образцов инактивированной вакцины и Гам-КОВИД-Вак в эксперименте на сирийских хомячках
Table 4. Comparative valuation of protective properties of inactivated vaccine patterns and Gam-KOVID-Vak in experiment on Syrian hamsters

Вакцина Vaccine	Схема введения The scheme of introduction	Количество животных Quantity of animals	Уровень накопления вируса в легких, Ig БОЕ/мл и степень патологических изменений* на ... сутки после инфицирования The level of virus accumulation in the lungs, Ig PFU/ml and the degree of pathological changes* on ... days after infection			Индекс защиты легких на ... сутки после инфицирования Lung protection index on ... days after infection		
			2	4	6	2	4	6
Культуральная инактивированная сорбированная вакцина Inactivated vaccine	Двукратно в/мышечно по схеме (0+21) Twice intramuscularly according to scheme (0, +21)	12	0 -	0 ±	0 ±	≥5,2	≥5,0	≥2,4
Гам-КОВИД-Вак Gam-COVID-Vac		12	2,9 -	0 ±	0 ±	2,3	≥5,0	≥2,4
Контроль дозы заражения (физ. р-р) Control of infection dose (physiological solution)		12	5,2 +	5,0 +	2,4 +	-	-	-
Контроль стада (не зараженные) Herd control (not infected)	Не иммунизировали Not immunized	10	0 -	0 -	0 -	-	-	-

Примечание. * «+» – поражение сильно выражено; «±» – поражение менее сильное; «-» – легкие в норме, без признаков поражения
 Note. «+» – the lesion is very pronounce; «±» – the lesion is less severe; «-» – the lungs are normal, without some signs of pathology.

Таблица 5. Сравнительная оценка иммуногенности инактивированной вакцины и Гам-КОВИД-Вак для сирийских хомячков
Table 5. Comparative valuation of immunogenicity of inactivated vaccine and Gam-KOVID-Vak for Syrian hamsters

Вакцина Vaccine	Количество животных Quantity of animals	Титр ВНА, Me(I ₉₅) Titer of VNA, Me(I ₉₅) [15]	Сероконверсия, %(I ₉₅) Seroconversion, %(I ₉₅) [16]
Культуральная инактивированная сорбированная Cultural Inactivated sorbed	5	>1:80 (<1:20->1:80)	80* (28-100)
Гам-КОВИД-Вак Gam-COVID-Vac	10	>1:80 (<1:20->1:80)	80* (44-98)
Контрольная группа (физ. р-р) Control group (physiological solution)	3	< 1:10 (<10- <10)	0 (0-52)
Контроль сыворотки от переболевшего хомячка Control of blood serum from sick hamster		1:40	-

*Результаты могут быть занижены, поскольку не исследовали сыворотку в разведении 1:10.

одинаковы. Таким образом, через 21 сутки после двукратной иммунизации образец инактивированной вакцины не уступал по протективным свойствам и иммуногенности в отношении геноварианта

«Дельта» вируса SARS-CoV-2 образцу рекомбинантной вакцины Гам-КОВИД-Вак. Сравнительную оценку по продолжительности сохранения иммунитета у сирийских хомячков не проводили.

Таблица 6. Результаты оценки титров вируснейтрализующих антител к варианту «Дельта» в сыворотках крови обезьян, иммунизированных инактивированной вакциной

Table 6. The results of valuation of virus neutralizing antibodies titers to variant "Delta" in the blood serums of monkeys, immunized by inactivated vaccine

Вакцина Vaccine	Схема иммунизации The scheme of immunization	№ обезьяны No. of monkey	Титр ВНА на ... сутки после второй иммунизации Titer of VNA on ... days after second immunization					
			21	42	90	180	270	360
Культуральная инактивированная сорбированная Cultural Inactivated sorbed	Двукратно в/мышечно по схеме (0+21) Twice intramuscularly according scheme (0, +21)	1	1:16	1:8	1:8	1:4	≤1:4	≤1:4
		2	1:8	1:8	1:8	1:4	≤1:4	≤1:4
		3	1:8	1:8	1:8	1:8	≤1:4	≤1:4
		4	1:16	1:8	1:8	1:8	≤1:4	≤1:4

Таблица 7. Результаты оценки титров вируснейтрализующих антител к варианту «Омикрон» в сыворотках крови обезьян, иммунизированных инактивированной вакциной

Table 7. The results of valuation of virus neutralizing antibodies titers to variant "Omicron" in the blood serums of monkeys, immunized by inactivated vaccine

Вакцина Vaccine	Схема иммунизации The scheme of immunization	№ обезьяны No. of monkey	Титр ВНА на ... сутки после второй иммунизации Titer of VNA on ... days after second immunization					
			21	42	90	180	270	360
Культуральная инактивированная сорбированная Cultural Inactivated sorbed	Двукратно в/мышечно по схеме (0+21) Twice intramuscularly according scheme (0, +21)	1	1:4	1:4	1:8	1:4	≤1:4	≤1:4
		2	1:8	1:8	1:4	1:4	≤1:4	≤1:4
		3	1:8	1:8	1:8	1:8	≤1:4	≤1:4
		4	1:8	1:8	1:8	1:8	≤1:4	≤1:4

Таблица 8. Динамика изменения популяций лимфоцитов у обезьян до и после двукратной (0+21) иммунизации инактивированной культуральной хроматографически очищенной вакциной

Table 8. Dynamic of changes in lymphocytes populations in monkeys before and after twice (0+21) immunization by inactivated cultural purified vaccine

Срок исследования после цикла иммунизаций, сутки The duration of the study after cycle of immunizations, days	Количество обезьян Quantity of monkeys	Популяции лимфоцитов, %, $x_{cp} \pm I_{95}$ Lymphocytes populations, %, $x_{cp} \pm I_{95}$					
		T ¹	B ¹	NK ¹	HELP ¹	CTL ¹	DP ²
До иммунизации Before immunization	4	52,9 ± 8,4	33,3 ± 9,2	11,5 ± 4,3	29,4 ± 5,6	21,7 ± 3,0	2,6 ± 0,6
21	4	51,2 ± 8,0	30,3 ± 7,6	15,8 ± 5,0	25,8 ± 5,7	22,6 ± 3,4	2,7 ± 0,7
42	4	61,7 ± 6,7	24,2 ± 5,7	11,3 ± 2,1	30,1 ± 6,2	29,2 ± 4,3	2,8 ± 0,6
180	4	64,3 ± 4,2	23,9 ± 6,4	10,1 ± 1,6	34,8 ± 3,5	26,4 ± 1,7	2,7 ± 0,8
360	4	67,2 ± 1,3	17,8 ± 2,6	12,2 ± 3,4	35,6 ± 1,7	28,6 ± 3,0	2,7 ± 0,7

Примечание. 1 – от общего количества лимфоцитов, 2 – от количества T-лимфоцитов.
Note. 1 – from total quantity of lymphocytes, 2 – from quantity of T- lymphocytes.

Оценка иммуногенности инактивированной вакцины от коронавирусной инфекции в эксперименте на обезьянах

Гуморальный иммунитет оценивали через 21 сутки после двукратной иммунизации по титрам ВНА к геновариантам «Дельта» и «Омикрон» в сыворотках крови обезьян, иммунизированных дозой 15 мкг двукратно с интервалом 21 сутки. Результаты по геноварианту «Дельта» представлены в таблице 6, «Омикрон» – в таблице 7.

Двукратная иммунизация обезьян на 21, 42 и 90-е сутки после второго введения вакцины индуцировала у 75 % из них вируснейтрализующие антитела к варианту «Дельта» в титре 1:8 и у 25 % – в титре 1:4. На 180-е сутки ВНА были выявлены у 50 % обезьян в титре 1:8 и у 50 % – в титре 1:4.

Уровни титров антител к варианту «Омикрон» были несколько ниже, но их значения сопоставимы на 21, 42 и 90-е сутки с титрами к варианту «Дельта». Те и другие полностью исчезали к 270-м суткам.

Таблица 9. Динамика изменения популяций наивных Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов памяти у обезьян до и после двукратной (0+21) иммунизации инактивированной культуральной хроматографически очищенной вакциной
Table 9. Dynamic of changes in naive and memory T-lymphocytes populations in monkeys before and after twice (0+21) immunization by inactivated cultural purified vaccine

Срок исследования после цикла иммунизаций, сутки The duration of the study after cycle of immunizations, days	Количество Обезьян Quantity of monkeys	Количество популяций Т-хелперов, % The quantity of T-helpers, %, $x_{cp} \pm I_{95}$				Количество цитотоксических лимфоцитов, %, $x_{cp} \pm I_{95}$ The quantity of cytotoxic lymphocytes, %, $x_{cp} \pm I_{95}$			
		Наивные ¹ Naive ¹	CM ¹	EM ¹	TEMRA ¹	Наивные ² Naive ²	CM ²	EM ²	TEMRA ²
До иммунизации Before immunization	4	44,3±9,6	9,8±3,3	34,8±6,6	11,1±3,1	34,4±6,7	4,2±1,7	35,0±3,9	26,4±3,6
21	4	41,0±9,7	10,5±3,1	39,1±6,5	11,0±1,9	30,1±8,8	4,1±0,9	33,1±4,8	32,0±5,3
42	4	42,8±6,1	9,9±2,7	34,1±5,3	19,4±2,1	29,1±8,7	4,0±1,5	36,7±6,5	30,1±4,4
180	4	31,0±10,4	4,9±3,7	40,1±10,1	26,8±4,4	28,5±9,4	3,4±1,1	33,9±7,9	34,1±4,6
360	4	23,8±5,1	6,8±3,1	59,1±3,7	28,3±3,8	20,5±8,7	4,4±1,0	42,0±8,5	33,0±3,7

Примечание: 1 – от количества Т-хелперов, 2 – от количества цитотоксических Т-лимфоцитов.
 Note: 1 – from quantity of T- helpers, 2 – from quantity of cytotoxic T-lymphocytes.

Результаты оценки показателей клеточного иммунитета у обезьян представлены в таблицах 8 и 9.

В ходе исследований была проанализирована динамика показателей клеточного иммунитета макак резус в течение 1 года. Показано, что после двукратного введения исследуемой вакцины к 42-м суткам после завершения вакцинации происходит увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов и снижение общего количества В-лимфоцитов. При сравнении показателей наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти на 42-е и 360-е сутки после вакцинации у всех животных отмечается увеличение терминально-дифференцированных CD45RA-позитивных эффекторных хелперов и уменьшение наивных Т-хелперов. Полученные данные свидетельствуют о том, что защитные свойства вакцины обусловлены не только гуморальным, но и клеточным звеном иммунитета.

Таким образом, предметом наших исследований являлись протективная эффективность и иммуногенность новой культуральной инактивированной очищенной вакцины от коронавирусной инфекции. Результаты показали, что по изучаемым показателям препарат практически не уступал векторной вакцине Гам-КОВИД-Вак, успешно применяемой в России в период эпидемии, и, следовательно, отвечает требованиям по эффективности.

Для варьирования тактикой иммунизации применительно к различным контингентам и ситуациям желательно иметь несколько взаимозаменяемых препаратов [2], и для этого не стоит полностью отказываться от традиционных инактивированных вакцин.

В качестве основы использовали выделенный на момент исследования вариант «Дельта» вируса

SARS-CoV-2. Поскольку он показал наиболее выраженные вирулентные свойства по сравнению с последующими штаммами, его актуальность не утрачена. Вместе с тем есть основания полагать, что разработанная технологическая платформа также является универсальной для получения и оценки качества вакцин против COVID-19 на основе различных штаммов вируса SARS-CoV-2. Полученные данные могут быть полезными при выборе критериев оценки эффективности новых противокоронавирусных вакцин.

Выводы

В рамках проведения доклинических исследований иммуногенности и протективной эффективности инактивированной культуральной хроматографически очищенной вакцины на основе геноварианта «Дельта» вируса SARS-CoV-2 на двух видах лабораторных животных установлено, что она обладает выраженными протективными свойствами, защищая при двукратном введении животных от заражения вирулентным вирусом геноварианта «Дельта». В эксперименте на сирийских хомячках через 21 сутки после цикла иммунизации по уровню ВНА и индексу защиты легких она практически не уступала вакцине Гам-КОВИД-Вак. В эксперименте на обезьянах показано, что вакцина способна генерировать гуморальный иммунный ответ у обезьян макак-резус как к геноварианту «Дельта», так и к геноварианту «Омикрон». ВНА к обоим вариантам сохраняются у 100 % вакцинированных животных в течение 180 суток после двукратной иммунизации. Выявлено влияние иммунизации на показатели клеточного иммунитета.

Литература

1. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., и др. Вспышка нового инфекционного заболевания Covid-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020;1(20):6–20. doi:10.30895/2221-996X-2020-1-6-20.
2. Смирнов А.В. Демографические и экономические последствия пандемии COVID-19 в Российской Федерации // Демис. Демографические исследования / DEMIS. Demographic Research. 2025. № 2 doi:10.19181/demis.2025.5.2.2
3. Гаврилова Н.А., Олефир Ю.В., Меркулов В.А. и др. Взаимозаменяемость вакцин: проблемы и перспективы. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;3(21):142–58. doi:10.30895/2221-996X-2021-21-3-142-157.
4. Wu Z., Hu Y., Xu M., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomized double-blind and placebo-controlled phase ½ clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(6):803–812. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
5. Zhang Y., Zhang G., Pan H., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomized double-blind and placebo-controlled, phase ½ clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(2):181–92. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
6. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;3(21):158–166. doi:10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166.
7. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Анализ перспективных направлений создания вакцин против COVID-19. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020;4(20):216–28. doi:10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227.
8. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Сравнительная характеристика существующих платформ для создания вакцин против опасных и особо опасных вирусных инфекций, обладающих пандемическим потенциалом. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;4(21):225–33. doi:10.30895/2221-996X-2021-21-4-225-233.
9. Sanchez S., Palacio N., Dangi T., et al. Fractionating a Covid-19 Ad5-vectored vaccine improves virus-specific immunity. *Sci. Immunol.* 2021; 6(66):eabi8635. doi:10.1126/sciimmunol.abi8635.
10. Nikitin N.A., Matveeva I.N., Trifonova E.A., et al. Spherical particles derived from TMV virions enhance the protective properties of the rabies vaccine. *Data Brief.* 2018;12:21:742–745. doi:10.1016/j.dib.2018.10.030.
11. Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Кутаев Д.А., Борисевич С.В. Характеристика варианта дельта (В.1.617) вируса SARS-CoV-2 – доминантного агента третьей и четвертой волн эпидемии COVID-19 в России. Вестник войск РХБ защиты. 2021;4(5):353–366. doi:10.35825/2587-5728-2021-5-4-353-365.
12. Johansen M.D., Irving A., Montagutelli X., et al. Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and Covid-19. *Mucosal Immunology.* 2020;13(6):877–891. doi: 10.1038/s41385-020-00340-z.
13. Imai M., Iwatzuki-Horimoto K., Hatta M., et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proceeding of the National Academy of Sciences.* 2020;117(28):16587–16595. doi: 10.1073/pnas.2009799117.
14. Sia S.F., Yan L.M., Chin A.W.H., et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020;583(7818): 834–838. doi: 10.1038/s41586-020-2342-5.
15. Chan J.F.-W., Zhang A.J., Yuan S., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in a golden syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(9):2428–2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.
16. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Л.: Гос. изд. мед. лит., 1962. – 180 с.
17. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. – М.: Изд. «Наука», 1967.

References

1. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., et al. An Outbreak of a New Infectious Disease COVID-19: β-coronaviruses as a Threat to Global Healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(1):6–20. (In Russ.) doi:10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
2. Smirnov A.V. Demographic and Economic Consequences of the COVID-19 Pandemic in the Russian Federation // Demis. Demographic Research / DEMIS. Demographic Research. 2025. No. 2 doi:10.19181/demis.2025.5.2.2
3. Gavrilova N.A., Olefir Yu.V., Merkulov V.A., et al. Vaccine interchangeability: problems and prospects. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(3):142–157. (In Russ.) doi:10.30895/2221-996X-2021-21-3-142-157.
4. Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomized double-blind and placebo-controlled phase ½ clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(6):803–812. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
5. Zhang Y, Zhang G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomized double-blind and placebo-controlled, phase ½ clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(2):181–92. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4.
6. Onishchenko G.G., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunisation. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(3):158–166. (In Russ.) doi:10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166.
7. Onishchenko G.G., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Analysis of Promising Approaches to COVID-19 Vaccine Development. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(4):216–227. (In Russ.) doi:10.30895/2221-996X-2020-20-4-216-227.
8. Onishchenko G.G., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Comparative analysis of existing platforms for the development of vaccines against dangerous and extremely dangerous viral infections with pandemic potential. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2021;21(4):225–233. (In Russ.) doi:10.30895/2221-996X-2021-21-4-225-233.
9. Sanchez S, Palacio N, Dangi T, et al. Fractionating a Covid-19 Ad5-vectored vaccine improves virus-specific immunity. *Sci. Immunol.* 2021;6(66):eabi8635. doi:10.1126/sciimmunol.abi8635.
10. Nikitin N.A., Matveeva I.N., Trifonova E.A., et al. Spherical particles derived from TMV virions enhance the protective properties of the rabies vaccine. *Data Brief.* 2018;12:21:742–745. doi:10.1016/j.dib.2018.10.030.
11. Sizikova T.E., Lebedev V.N., Kutaev D.A., Borisevich S.V. The Characteristics of the Delta Variant of SARS-CoV-2 Virus – the Dominant Agent of the Third and Forth Waves of Epidemic COVID-19 in Russia. *Journal of NBC Protection Corps.* 2021;5(4):353–365. (In Russ.) doi:10.35825/2587-5728-2021-5-4-353-365.
12. Johansen MD, Irving A, Montagutelli X, et al. Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and Covid-19. *Mucosal Immunology.* 2020;13(6):877–891. doi: 10.1038/s41385-020-00340-z.
13. Imai M, Iwatzuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proceeding of the National Academy of Sciences.* 2020;117(28):16587–16595. doi: 10.1073/pnas.2009799117.
14. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020;583(7818): 834–838. doi: 10.1038/s41586-020-2342-5.
15. Chan JF-W, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in a golden syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(9):2428–2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.
16. Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. *Statisticheskiye metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh.* – L.: Gos. izd. med. lit., 1962. – 180 s. (In Russ.)
17. Genes V.S. *Nekotoryye prostyye metody kiberneticheskoy obrabotki dannykh diagnosticheskikh i fiziologicheskikh issledovaniy.* – M.: Izd. «Nauka», 1967. (In Russ.)

Об авторах

- **Наталья Константиновна Черникова** – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-6293>.
- **Дмитрий Анатольевич Кутаев** – к. б. н., заместитель начальника института по научно-исследовательской работе, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9009-4909>.
- **Владимир Васильевич Рубцов** – к. вет. н., научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-0367>.
- **Наталья Васильевна Боярская** – младший научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0237-9790>.
- **Евгений Всеволодович Рождественский** – к. б. н., начальник управления, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru.

About the Authors

- **Natalia K. Chernikova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-6293>.
- **Dmitry A. Kutaev** – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Chief of the Institute for scientific and research work, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9009-4909>.
- **Vladimir V. Rubtsov** – Cand. Sci. (Vet.), Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-0367>.
- **Nataliya V. Boyarskaya** – Junior Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0237-9790>.

Original Articles

- **Светлана Александровна Нимирская** – к. м. н., научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0895-1533>.
 - **Алексей Леонидович Хмелев** – к. м. н., научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>.
 - **Галина Валентиновна Борисевич** – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-9427>.
 - **Сергей Алексеевич Мельников** – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-003-3487-5829>.
 - **Людмила Федоровна Стомба** – к. б. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-9427>.
 - **Валерий Николаевич Подкуйко** – д. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3058-6705>.
 - **Елена Евгеньевна Попадюк** – научный сотрудник, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1667-7485>.
 - **Сергей Владимирович Борисевич** – академик РАН, профессор, д. б. н., начальник института, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>.
 - **Сергей Леонидович Кузнецов** – д. м. н., начальник отдела, Управление начальника Войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-8774>.
 - **Владимир Михайлович Колышкин** – д. б. н., вице-президент по биотехнологическому производству АО «Р-Фарм», директор филиала АО «Р-Фарм» «ЯЗГЛФ» в г. Ярославль. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2588-2249>.
 - **Василий Геннадьевич Игнатев** – к. м. н., генеральный директор АО «Р-Фарм». +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2818-6583>.
 - **Юрий Михайлович Васильев** – к. б. н., главный научный сотрудник АО «Р-Фарм». +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2517-1776>.
 - **Артём Вакилевич Исеркапов** – руководитель лаборатории по разработке биотехнологических проектов в ООО «Спутник-Технополис» в г. Москва. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4509-1681>.
 - **Андрей Юрьевич Увицкий** – к. м. н., ведущий биотехнолог филиала АО «Р-Фарм» «ЯЗГЛФ» в г. Ярославль. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3652-546>.
 - **Евгений Алексеевич Гузов** – директор Дирекции по биотехнологическому производству АО «Р-Фарм». +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9641-3380>.
- Postupila: 30.06.2025 Принята к печати: 25.09.2025
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.
- Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0237-9790>.
 - **Evgeniy V. Rogdstvenskiy** – Cand. Sci. (Biol.), Chief of the Directorate, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru.
 - **Svetlana A. Nimirskaya** – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0895-1533>.
 - **Alexey L. Khmelev** – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>.
 - **Galina V. Borisevich** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-9427>.
 - **Sergey A. Melnikov** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-003-3487-5829>.
 - **Ludmila F. Stovba** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>.
 - **Valeriy N. Podkuyko** – Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3058-6705>.
 - **Elena E. Popadyuk** – Researcher of the Department, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1667-7485>.
 - **Sergey V. Borisevich** – Academician of RAS, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Chief of the Institute, FSBE «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>.
 - **Sergey L. Kuznecov** – Dr. Sci. (Med.), Chief of the Department, Department of the Head of the Nuclear, Chemical, and Biological Protection Troops of the Russian Armed Forces. +7 (496) 552-12-06, 48cnii@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-8774>.
 - **Vladimir M. Kolyshkin** – Dr. Sci. (Biol.), Vice President for Biotechnological Production of R-Pharm JSC, Director of the branch of R-Pharm JSC «YAZGLF» in Yaroslavl. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2588-2249>.
 - **Vasily G. Ignatiev** – Cand. Sci. (Med.), General Director of R-Pharm JSC. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2818-6583>.
 - **Yuri M. Vasiliev** – Cand. Sci. (Biol.), Chief Researcher, R-Pharm JSC. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2517-1776>.
 - **Artyom V. Iserkapov** – Head of the Laboratory for the development of biotechnological projects at Sputnik-Technopolis LLC in Moscow. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4509-1681>.
 - **Andrey Yu. Uvitsky** – Cand. Sci. (Med.), Leading biotechnologist at the branch of R-Pharm JSC «YAZGLF» in Yaroslavl. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3652-546>.
 - **Evgeniy A. Guzov** – Director of the Directorate for Biotechnological Production of R-Pharm JSC. +7 (495) 956-79-37, info@rpharm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9641-3380>.

Received: 30.06.2025 Accepted: 25.09.2025

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.