

# ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ КОМПЛЕКСОВ миРНК *IN VITRO* ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Пашков Е.А.<sup>1,2</sup>, Самойликов Р.В.<sup>1</sup>, Пряников Г.А.<sup>2</sup>, Быков А.С.<sup>2</sup>,  
Пашков Е.П.<sup>2</sup>, Поддубиков А.В.<sup>1</sup>, Свитич О.А.<sup>1,2</sup>, Зверев В.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Резюме.** Ежегодно регистрируется ~ 1,2 млрд случаев гриппозной инфекции, до 5 млн случаев тяжелого течения заболевания и до 650 000 смертей от гриппа и его осложнений. Высокие показатели заболеваемости и смертности обусловлены тем, что вирусы гриппа обладают белками, обеспечивающими им наличие иммуномодулирующих свойств. Среди подобных белков наиболее изученным является NS-1. Одной из его основных функций является нарушение функционирования интерферон-опосредованных механизмов защиты организма, из-за чего снижается выработка ряда компонентов гуморального иммунитета, что приводит к недостаточности иммунного ответа. Известно, что миРНК, направленные к клеточным генам, чьи продукты экспрессии принимают участие в процессе вирусной репродукции, обладают выраженной противовирусной активностью. При этом на сегодняшний день проведено мало исследований, посвященных оценке их иммуотропного эффекта. Исходя из этого, целью настоящего исследования является количественная оценка концентрации цитокинов IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10 в результате комплексного подавления активности клеточных генов FLT4, Nup98 и Nup205, чьи продукты экспрессии играют важную роль в репродукции вируса гриппа.

Было показано, что применение комплексов миРНК также приводит к повышению концентрации IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10. Продукция IL-10 отсутствует в первые сутки после заражения, однако начинает увеличиваться на вторые и третьи сутки. Параллельно с этим, в некоторых случаях наблюдается повышение концентрации IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  на первые сутки после заражения, однако к третьим суткам наблюдается снижение их концентрации. Это свидетельствует о том, что на фоне применения комплексов миРНК под воздействием IL-10 происходит нормализация цитокинового профиля.

**Ключевые слова:** IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-10, цитокины, экспрессия генов, грипп, РНК-интерференция, миРНК

## Адрес для переписки:

Пашков Евгений Алексеевич  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.  
Тел.: 8 (916) 228-73-53.  
E-mail: pashckov.j@yandex.ru

## Address for correspondence:

Evgeny A. Pashkov  
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera  
5a Malyy Kazenny Ave  
Moscow  
105064 Russian Federation  
Phone: +7 (916) 228-73-53.  
E-mail: pashckov.j@yandex.ru

## Образец цитирования:

Е.А. Пашков, Р.В. Самойликов, Г.А. Пряников,  
А.С. Быков, Е.П. Пашков, А.В. Поддубиков,  
О.А. Свитич, В.В. Зверев «Иммуномодулирующий  
эффект комплексов миРНК *in vitro* при гриппозной  
инфекции» // Российский иммунологический журнал,  
2023. Т. 26, № 4. С. 457-462.  
doi: 10.46235/1028-7221-13984-IVI

© Пашков Е.А. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

E.A. Pashkov, R.V. Samoilkov, G.A. Pryanikov, A.S. Bykov,  
E.P. Pashkov, A.V. Poddubikov, O.A. Svitich, V.V. Zverev  
“*In vitro* immunomodulatory effect of siRNA complexes in  
the influenza infection”, Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4,  
pp. 457-462.  
doi: 10.46235/1028-7221-13984-IVI

© Pashkov E.A. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13984-IVI

## IN VITRO IMMUNOMODULATORY EFFECT OF siRNA COMPLEXES IN THE INFLUENZA INFECTION

Pashkov E.A.<sup>a, b</sup>, Samoilikov R.V.<sup>a</sup>, Pryanikov G.A.<sup>b</sup>, Bykov A.S.<sup>b</sup>,  
Pashkov E.P.<sup>b</sup>, Poddubikov A.V.<sup>a</sup>, Svitich O.A.<sup>a, b</sup>, Zverev V.V.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** About 1.2 billion cases of influenza infection with up to 5 million cases of severe disease and up to 650,000 deaths from influenza and its complications are registered annually worldwide. High rates of morbidity and mortality are attributed to immunomodulatory properties of some proteins produced by the influenza viruses. Among these proteins, NS-1 is the most studied. One of its main functions is to disrupt the functioning of interferon-mediated defense mechanisms of the body thus causing suppressed production of different components of humoral immunity, which leads to an insufficiency of the immune response. It is known that miRNAs directed to cellular genes, which are involved in the process of viral reproduction, showing a pronounced antiviral activity. At the same time, only few studies have been focused on evaluation of their immunotropic effects. Therefore, the aim of our study was to quantify the concentrations of IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  and IL-10 cytokines as a result of complex suppression of the cellular FLT4, Nup98 and Nup205 gene activity, whose expression products play an important role in the reproduction of the influenza virus.

We have shown that the use of siRNA complexes also leads to an increase in the IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  and IL-10 concentrations. IL-10 production is absent on the first day after infection, but begins to increase on the second and third days. Moreover, in some cases, there is an increase in IFN $\alpha$  and IFN $\gamma$  concentration on the first day after infection followed by decrease in their concentrations by the third day. This finding indicates that, upon supplement of the siRNA complexes, the cytokine profile is normalized under the influence of IL-10.

**Keywords:** IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-10, cytokines, gene expression, influenza, RNAi, siRNA

### Введение

Грипп – высококонтагиозная вирусная инфекция, связанная с ежегодными вспышками и эпидемиями, протекающими, как правило в осенне-зимний период. Ежегодно регистрируется ~ 1,2 млрд случаев гриппозной инфекции, до 5 млн случаев тяжелого течения заболевания и до 650 000 смертей от гриппа и его осложнений [1]. Высокие показатели заболеваемости и смертности обусловлены тем, что вирусы гриппа обладают белками, обеспечивающими им наличие иммуномодулирующих свойств.

Среди подобных белков наиболее изученным является NS-1. Одной из его основных функций является нарушение функционирования интерферон-опосредованных механизмов защиты организма, из-за чего снижается выработка ряда компонентов гуморального иммунитета, что приводит к недостаточности иммунного ответа. При этом важнейшими участниками противогриппозного иммунитета являются цитокины IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10, чья активность также может быть снижена под воздействием белка NS-1 [8].

IFN $\alpha$  и TNF $\alpha$  играют важную роль на ранних стадиях вирусной инфекции. Было показано, что TNF $\alpha$  обладает противовирусной активностью в

эпителиальных клетках легких [4]. IFN $\alpha$ , в свою очередь, индуцирует продукцию IFN $\gamma$  в NK- и Т-клетках и стимулирует их цитотоксическую способность [7, 9]. IL-10 является основным противовоспалительным цитокином, чья функцией является регуляция и предотвращение избыточной воспалительной реакции, которая может [6].

В настоящее время существует широкий ряд препаратов, применяющихся для противогриппозной терапии, однако достижение полного терапевтического эффекта от применения этих лекарственных средств представляется затруднительным из-за появления новых резистентных форм вируса гриппа [6].

Одной из перспективных технологий для преодоления данной проблемы является создание специфических антивирусных препаратов основана на механизме РНК-интерференции [1].

РНК-интерференция – процесс нарушения экспрессии целевого гена с помощью молекулы малой интерферирующей РНК (миРНК, siRNA).

Исходя из вышесказанного, **целью настоящего исследования** является оценка динамики количественная оценка концентрации цитокинов IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10 в результате комплексного подавления активности клеточных генов FLT4,

Nip98 и Nip205, чьи продукты экспрессии играют важную роль в репродукции вируса гриппа.

## Материалы и методы

Подбор миРНК, олигонуклеотидов, комплексы миРНК, использованные в работе, методика трансфекции клеток миРНК с последующим заражением, использованные в работе, методика титрования вируса по конечной точке цитопатического действия представлены в нашем более раннем исследовании [1].

В работе использован вирус гриппа A/WSN/33 (H1N1) (St. Jude's Children's Research Hospital, США). Культивирование и определение титра вируса проводилось на культуре клеток MDCK. Для заражения использовали множественность инфицирования (мн.з., MOI), равную 0,1; 0,01 и 0,001 ед. В работе использовались клетки почек кокер-спаниеля MDCK (Institut Pasteur, Франция) и клетки аденокарциномы человеческого легкого A549 (ATCC, США). Клетки MDCK выращивали в среде MEM («ПанЭко», Россия), содержащей 5% эмбриональной сыворотки коров (ЭСК) Gibco (Fisher Scientific, Новая Зеландия), 40 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», Россия), и 300 мкг/мл L-глутамин («ПанЭко», Россия) при 37 °С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе. Клетки A549 выращивали в среде DMEM («ПанЭко», Россия), содержащей 5% ЭСК, 40 мкг/мл гентамицина и 300 мкг/мл L-глутамин при 37 °С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе.

Для оценки динамики концентрации IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10 в течение трех суток с момента трансфекции и заражения проводился отбор надосадочной жидкости. Измерение уровня указанных цитокинов выполнялось посредством иммуноферментного анализа с использованием ИФА-набора ELISA (АО «Вектор-Бест», Россия) согласно инструкции производителя. После проведения процедуры протокола в течение 10 последующих минут планшет с образцами помещали в ИФА-ридер ELX800 (BIO-TEK INSTRUMENTS INC., США) для получения первичных данных – значений длин волн (в диапазоне 450–620 нм).

Статистическую значимость полученных результатов определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Разница считалась достоверной при уровне статистической значимости  $0,01 \leq p \leq 0,05$ . Показатели достоверности рассчитывались с использованием ПО Minitab.

## Результаты и обсуждение

Было установлено, что наиболее эффективное повышение концентрации IFN $\alpha$  наблюдалось при трансфекции комплексов А и Б при MOI 0,01. При трансфекции комплекса А, концентрация IFN $\alpha$  нарастала ко вторым суткам и составляла 6,5 пг/мл, а на третьи сутки увеличивалась

до 7,1 пг/мл. При трансфекции комплекса Б рост концентрации IFN $\alpha$  наблюдался на третьи сутки и составлял 6,2 пг/мл. При использовании MOI 0,001 рост концентрации IFN $\alpha$  наблюдался на третьи сутки при использовании комплексов В и Г и составлял 7 пг/мл в обоих случаях. Наряду с этим, к третьим суткам также был отмечен рост концентрации IFN $\alpha$  при использовании комплекса А, который составил 5,8 пг/мл. При MOI 0,1 рост концентрации IFN $\alpha$  не наблюдался.

При оценке изменения концентрации IFN $\gamma$  в течение трех суток с момента трансфекции были получены следующие результаты. При MOI 0,1 на вторые сутки наблюдался рост концентрации IFN $\gamma$  во всех образцах, вне зависимости от их обработки комплексами миРНК. Концентрация IFN $\gamma$  для вирусного и неспецифического контролей и комплекса Г в данном случае составила 3,5, 5,4 и 5,4 пг/мл соответственно. В случае применения комплексов А, Б и В, концентрация IFN $\gamma$  ко вторым суткам составила 4, 4,7 и 4,7 пг/мл соответственно. К третьим суткам отмечалось полное снижение концентрации IFN $\gamma$  в образцах с комплексом Г, а также с вирусным и неспецифическим контролями. В свою очередь, концентрация IFN $\gamma$  в клетках A549, обработанных комплексами А, Б и В снижалась незначительно и составляла 3,9, 2,8 и 3,2 ( $p \leq 0,05$ ).

На рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки) отображена динамика концентрации IFN $\gamma$  при MOI 0,01 в течение трех суток с момента трансфекции. Было установлено, что достоверное повышение концентрации IFN $\gamma$  по отношению к контрольным группам отмечалось на вторые и третьи сутки при использовании комплекса А и составляло 3,5 и 2,7 пг/мл соответственно.

При использовании MOI 0,001 рост концентрации IFN $\gamma$  отмечался во всех образцах в течение трех суток с момента трансфекции. При этом не наблюдалось достоверной разницы между контрольными образцами и образцами, обработанными комплексами миРНК.

При оценке динамики уровня IL-10 в отобранных образцах, получены следующие результаты. При MOI 0,1 было установлено, что рост концентрации IL-10 к третьим суткам в тех группах образцов, которые были обработаны комплексами А и Б, составил 4,6 и 2,9 пг/мл соответственно ( $p \leq 0,05$ ). На рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки) показано, что при использовании MOI 0,01, начиная со вторых суток, наблюдался достоверный рост концентрации IL-10 для всех образцов, обработанных комплексами миРНК относительно контрольных групп. На третьи сутки концентрация IL-10 при использовании комплекса А составила 1,5 пг/мл, для комплекса Б – 2,6 пг/мл, для комплексов В и Г – 3,2 и 3 пг/мл соответствен-

но ( $p \leq 0,05$ ). Аналогичный результат отмечался и при MOI 0,001. Достоверный рост концентрации IL-10 по отношению к контрольным группам наблюдался при трансфекции всех комплексов миРНК, начиная со вторых суток с момента трансфекции. Концентрация IL-10 на третьи сутки в случае использования комплекса А составила 0,29 пг/мл, для комплекса Б – 1,7 пг/мл, для комплекса В – 2,5 пг/мл, для комплекса Г – 1 пг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Полученные данные представлены на рисунке 2 (см. 2-ю стр. обложки).

При оценке изменения концентрации TNF $\alpha$  были получены следующие результаты. При MOI 0,1 было установлено, что достоверное повышение концентрации TNF $\alpha$  относительно контрольных групп наблюдалось на вторые сутки после трансфекции комплексов А и Г и составило 8 и 10 пг/мл. При MOI 0,01 достоверное повышение концентрации TNF $\alpha$  отмечалось на третьи сутки аналогично при использовании комплексов А и В и составило 19,6 и 20 пг/мл соответственно. При использовании MOI 0,001 достоверного изменения концентрации TNF $\alpha$  по отношению к контрольным группам не наблюдалось.

Настоящая работа является исследованием, посвященным оценке влияния комплексного снижения экспрессии генов FLT4, Nup98 и Nup205 на изменение концентрации IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10. Для оценки эффективности динамики уровня концентрации указанных цитокинов применялся метод иммуоферментного анализа. Было показано, что применение комплексов миРНК приводит к повышению концентрации IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10. Важно отметить, что продукция IL-10 отсутствует в первые сутки после заражения, однако начинает увеличиваться на вторые и третьи сутки. Параллельно с этим, в некоторых случаях наблюдается повышение концентрации IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  на первые сутки после заражения, однако к третьим суткам наблюдается снижение их концентрации. Это свидетельствует о том, что на фоне применения комплексов миРНК под воздействием IL-10 происходит нормализация цитокинового профиля.

Полученные результаты также свидетельствуют о том, что указанные комплексы миРНК являются лигандами для Toll-подобных рецепторов 3-го типа (TLR). Распознавание молекулярных паттернов вируса гриппа А посредством TLR стимулирует активацию фактора регуляции интерферона 3-го и 7-го типа (IRF3/7) посредством

фосфорилирования С-конца IRF3/7 и его димеризации [3]. Активация IRF3 и IRF7 индуцирует выработку TNF $\alpha$ , который во время инфекции запускает каскад реакций, направленных на стимуляцию высвобождения IL-1 и IL-6, а также координирует свои действия с другими иммунными регуляторами, такими как IL-2, IL-8 и, в особенности, IFN $\alpha$  [2, 4]. IFN $\gamma$  может активировать образование IFN-индуцированного трансмембранного белка 3 (IFITM3), ингибирующего проникновение вирусного рибонуклеопротеина в клетку из эндосомы, путем блокировки слияния вирусной оболочки с эндосомальной мембраной [2]. На более поздних стадиях инфекции, вызванной вирусом гриппа А, обнаруживается IL-10, который обеспечивает защиту от цитокинового шторма, блокируя продукцию цитокинов и снижая активность МНС класса II [5, 10]. Исходя из этого, функция выбранных нами цитокинов является предельно важной для иммунного ответа организма на инфекцию вируса гриппа А. Важно учитывать, что наличие белка NS-1 у вируса гриппа обуславливает нарушение активности механизмов врожденного иммунитета, включающих и те, которые рассматриваются в настоящем исследовании [6]. Применение миРНК, направленных на клеточные гены FLT4, Nup98 и Nup205, нарушает цикл вирусной репродукции и, как следствие, вызывает дисфункцию белка NS-1. На фоне этого наблюдается активация и последующая выработка IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-10.

## Заключение

Здесь мы показываем, что при использовании миРНК наблюдается увеличение концентрации исследуемых цитокинов. Это свидетельствует о том, что препараты миРНК способны обладать не только противовирусным эффектом, но также и иммуностимулирующим, посредством их взаимодействия с TLR.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность центру коллективного пользования НИИВС им. И.И. Мечникова. Исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования «НИИВС им. И.И. Мечникова» – при финансовой поддержке проекта Российской Федерацией в лице Министерства образования и науки России, Соглашение № 075-15-2021-676 от 28.07.2021.

## Список литературы / References

1. Пашков Е.А., Пак А.В., Абрамова Н.Д., Яковлева И.В., Вартанова Н.О., Богданова Е.А., Пашков Е.П., Свитич О.А., Зверев В.В. Изучение экспрессии гена IL-1 $\beta$  под действием комплексов миРНК, обладающих противогриппозным действием // Российский иммунологический журнал, 2022. № 4. С. 485-490. [Pashkov E.A., Pak A.V., Abramova N.D., Yakovleva I.V., Vartanova N.O., Bogdanova E.A., Pashkov E.P., Svitich O.A., Zverev V.V. Studying expression of IL-1 $\beta$  gene under the action of siRNA complexes with anti-influenza effect.



Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 485-490. (In Russ.)  
doi: 10.46235/1028-7221-1202-SEO.

2. Fong C., Lu L., Chen L., Yeung M., Zhang A., Zhao H., Yuen K., To K. Interferon-gamma inhibits influenza A virus cellular attachment by reducing sialic acid cluster size. *iScience*, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 1-27.
3. Hayden M., Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*, 2008, Vol. 132, no. 4, pp. 344-362.
4. Hou Y., Wang Y., Chen J., Chen C. Dual roles of tumor necrosis factor superfamily 14 in antiviral immunity. *Viral Immunol.*, 2022, Vol. 35, no. 9, pp. 579-585.
5. Jordan S. Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses. *Clin. Exp. Immunol.*, 2021. Vol. 204, no. 3, pp. 310-320.
6. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 39, no. 7, pp. 1201-1208.
7. Matikainen S., Paananen A., Miettinen M., Kurimoto M., Timonen T., Julkunen I., Sareneva T. IFN-alpha and IL-18 synergistically enhance IFN-gamma production in human NK cells: differential regulation of Stat4 activation and IFN-gamma gene expression by IFN-alpha and IL-12. *Eur. J. Immunol.*, 2001, Vol. 31, no. 7, pp. 2236-2245.
8. Plotnikova M., Klotchenko S., Vasin A. Development of a multiplex quantitative PCR assay for the analysis of human cytokine gene expression in influenza A virus-infected cell. *J. Immunol. Methods*, 2016, Vol. 430, pp. 51-55.
9. Sareneva T., Matikainen S., Kurimoto M., Julkunen I. Influenza A virus-induced IFN-alpha/beta and IL-18 synergistically enhance IFN-gamma gene expression in human T cells. *J. Immunol.*, 1998, Vol. 160, no. 12, pp. 6032-6038.
10. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2019, Vol. 11, no. 2, a028548. doi: 10.1101/cshperspect.a028548.

**Авторы:**

**Пашков Е.А.** — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Самойликов Р.В.** — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Пряников Г.А.** — аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Быков А.С.** — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Authors:**

**Pashkov E.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Samoilikov R.V.**, Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Pryanikov G.A.**, Postgraduate Student, Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Bykov A.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Пашков Е.П.** — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ имени Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Поддубиков А.В.** — к.б.н., заведующий лабораторией микробиологии условно-патогенных бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Свитич О.А.** — д.м.н., член-корр. РАН, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Зверев В.В.** — д.б.н., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Pashkov E.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Poddubikov A.V.**, PhD (Biology), Head, Laboratory of Microbiology of Opportunistic Bacteria, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Svitich O.A.**, PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Zverev V.V.**, PhD, MD (Biology), Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Advisor, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 10.07.2023  
Принята к печати 12.07.2023

Received 10.07.2023  
Accepted 12.07.2023