

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-303>

© СИНЮГИНА А.А., ЛЫЧЕВА Н.А., САПРЫКИНА А.А., КРЫШЕНЬ К.Л., АПОЛОХОВ В.Д., ЧЕРНАВЦЕВА А.Д., КОВПАК А.А., ИВИН Ю.Ю., ПИНЯЕВА А.Н., МАКАРОВА М.Н., МАКАРОВ В.Г., ИШМУХАМЕТОВ А.А., 2025



Влияние инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной вакцины для профилактики COVID-19 на клинические и биохимические параметры крови неполовозрелых крыс

Синюгина А.А.¹, Лычева Н.А.^{1✉}, Сапрыкина А.А.², Крышень К.Л.², Аполохов В.Д.¹, Чернавцева А.Д.¹, Ковпак А.А.¹, Ивин Ю.Ю.¹, Пиняева А.Н.¹, Макарова М.Н.², Макаров В.Г.², Ишмухаметов А.А.¹

¹ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, п. Московский, г. Москва, Россия;

²АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», 188663, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская область, Россия

Резюме

Введение. С 2021 по 2022 г. распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в детской популяции составляло 9,5%, регистрировались летальные исходы. В 2022–2023 гг. доля детей, заразившихся COVID-19, выросла до 18%. Таким образом, разработка вакцины для педиатрической популяции является актуальной задачей. Необходимо отметить общую недостаточность публикаций результатов исследований безопасности, выполненных на доклиническом этапе.

Цель исследования – изучение влияния вакцины против COVID-19 на параметры общего и биохимического анализа крови у неполовозрелых крыс.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 112 неполовозрелых крысах (60 самок, 52 самца) линии Wistar. Животных рандомизировали на группы, получившие вакцину «КовиВак» в дозах 0,125, 0,25 и 0,5 мл/животное или плацебо в объеме 0,5 мл/животное, 4-кратно внутримышечно в 1, 15, 29 и 43-й дни эксперимента, начиная с 3-го дня от рождения животного. В ходе исследования дважды (на 57-й и 71-й дни) проводили общий и биохимический анализы крови.

Результаты. У самок зарегистрировали олигоцитемию (0,25 и 0,5 мл/животное, $p < 0,05$), лейкоцитоз и тромбоцитопению (0,5 мл/животное, $p < 0,05$). У самок установили моноцитопению (0,5 мл/животное, $p < 0,05$) и лейкоцитопению (0,25 мл/животное, $p < 0,05$). У самцов выявили увеличение количества глобулинов и общего белка (0,5 мл/животное), снижение соотношения A/G (0,25 и 0,5 мл/животное), снижение уровня холестерина (0,125 мл/животное). У самок зафиксировали увеличение количества альбумина и общего белка (0,5 мл/животное, $p < 0,05$), снижение уровня триглицеридов (0,125, 0,25, 0,5 мл/животное, плацебо, $p < 0,05$), снижение уровня триглицеридов и мочевины (0,25 мл/животное, $p < 0,05$).

Заключение. Все зарегистрированные значения находились в пределах внутрилабораторных норм. Таким образом, показана безопасность вакцины «КовиВак» в отношении клинических и биохимических параметров крови.

Ключевые слова: COVID-19; новая коронавирусная инфекция; безопасность; вакцина; «КовиВак»; неполовозрелые крысы

Для цитирования: Синюгина А.А., Лычева Н.А., Сапрыкина А.А., Крышень К.Л., Аполохов В.Д., Чернавцева А.Д., Ковпак А.А., Ивин Ю.Ю., Пиняева А.Н., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Ишмухаметов А.А. Влияние инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной вакцины для профилактики COVID-19 на клинические и биохимические параметры крови неполовозрелых крыс. *Вопросы вирусологии.* 2025; 70(2): 177–188. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-303> EDN: <https://elibrary.ru/sbaerc>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus Author Guidelines for Animal Use (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен Биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протокол № 3.4/22 от 18.02.2022).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-303>

Effect of inactivated whole-virion concentrated purified vaccine for the prevention of COVID-19 on clinical and biochemical blood parameters of immature rats

Aleksandra A. Siniugina¹, Natalya A. Lycheva^{1✉}, Anastasia A. Saprykina², Kirill L. Kryshen^{1,2}, Vasily D. Apolokhov¹, Anastasiya D. Chernavtseva¹, Anastasiya A. Kovpak¹, Yuriy Yu. Ivin¹, Anastasia N. Piniyeva¹, Marina N. Makarova², Valery G. Makarov², Aidar A. Ishmukhametov¹

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement Moskovskiy, 108819, Moscow, Russia;

²Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock company, 188663, urban settlement Kuzmolovsky, Vsevolozhsky district, Leningrad region, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of new coronavirus infection (COVID-19) in 2021-2022 in the pediatric population was 9.5%, and fatal outcomes began to be recorded. In 2022–2023, the proportion of children infected with COVID-19 increased to 18%. Developing a vaccine for the pediatric population is an urgent task.

The aim of the study is to explore the effect of the vaccine on the parameters of general and biochemical blood tests in immature rats.

Materials and methods. The study was performed on 112 immature rats (60 females, 52 males) of the Wistar line. Animals were randomized into groups that received the CoviVac vaccine at doses of 0.125, 0.25 and 0.5 mL/animal or placebo (0.5 mL/animal), intramuscularly on days 1, 15, 29 and 43 of the experiment. General and biochemical blood tests were performed twice, on the 57th and 71st days.

Results. Oligocythemia (0.25 and 0.5 mL/animal, $p < 0.05$), leukocytosis and thrombocytopenia (0.5 mL/animal, $p < 0.05$) were recorded in males. Monocytopenia (0.5 mL/animal, $p < 0.05$) and leukopenia (0.25 mL/animal, $p < 0.05$) were established in females. In males, an increase in the amount of globulins and total protein (0.5 mL/animal), a decrease in the A/G ratio (doses 0.25 and 0.5 mL/animal), a decrease in the cholesterol level (0.125 mL/animal) were detected. In females, an increase in the amount of albumin and total protein (0.5 mL/animal, $p < 0.05$), a decrease in the level of triglycerides (0.125, 0.25, 0.5 mL/animal, placebo, $p < 0.05$), a decrease in the level of lactate dehydrogenase, triglycerides and urea (0.25 mL/animal, $p < 0.05$) were recorded.

Conclusion. The safety of the CoviVac vaccine in relation to clinical and biochemical blood parameters has been demonstrated.

Keywords: COVID-19; new coronavirus infection; safety; vaccine; CoviVac; immature rats

For citation: Sinjugina A.A., Lycheva N.A., Saprykina A.A., Kryshen' K.L., Apolokhov V.D., Chernavtseva A.D., Kovpak A.A., Ivin Yu.Yu., Piniyeva A.N., Makarova M.N., Makarov V.G., Ishmukhametov A.A. Effect of inactivated whole-virion concentrated purified vaccine for the prevention of COVID-19 on clinical and biochemical blood parameters of immature rats. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2025; 70(2): 177–188 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-303> EDN: <https://elibrary.ru/sbaerc>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with Consensus Author Guidelines for Animal Use (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Bioethics commission of JSC «NPO «DOM PHARMATII» (Protocol No. 3.4/22 dated 18.02.2022).

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) вызвала социальный и экономический кризис в мире и до настоящего времени представляет серьезную глобальную угрозу здоровью. В течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение COVID-19 в детской популяции составило 9,5%, увеличилась частота госпитализаций детей и подростков, стали регистрироваться летальные исходы. А в 2022–2023 гг. доля детей, заразившихся COVID-19, выросла до 18% [1].

Исследования первого года пандемии показали, что преобладающим направлением была передача вируса от взрослого к ребенку, а не от ребенка к взрослому. В семейных кластерах наиболее частым источником инфекции были родители (56%) [2].

Одним из перспективных способов предотвращения распространения вирусных инфекций является использование вакцин. Поскольку, по результатам исследований, дети и подростки, так же как и другие возрастные категории людей, подвержены риску заражения новой коронавирусной инфекцией и так же

могут быть источником ее дальнейшего распространения [3], разработка вакцины для педиатрической популяции является актуальной задачей.

Одной из первых зарегистрированных вакцин на территории России является вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная «КовиВак», разработанная ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).

Поскольку, согласно современным требованиям, разработка безопасной и эффективной вакцины для детей требует проведения доклинических исследований на неполовозрелых животных, а затем клинических исследований с участием несовершеннолетних^{1,2}, целью настоящего исследования явилось изучение влияния вакцины на параметры общего и биохимического анализа крови у неполовозрелых крыс.

Материалы и методы

Проведение эксперимента было одобрено на заседании биоэтической комиссии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протокол заседания № 3.4/22). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных³ и Директивой 2010/63/EU⁴.

Состав вакцины и плацебо

Состав вакцины «КовиВак» на одну дозу (0,5 мл): действующее вещество – антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 (антиген очищенного вируса SARS-CoV-2, полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero и инактивированного β-пропиолактоном) не менее 3 мкг; вспомогательные вещества – алюминия гидроксид 0,3–0,5 мг; буферный раствор (фосфатный) (динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, вода для инъекций) до 0,5 мл.

Состав плацебо на одну дозу (0,5 мл): алюминия гидроксид 0,3–0,5 мг; буферный раствор (фосфатный) (динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, вода для инъекций) до 0,5 мл.

Вид и возраст животных в эксперименте

Для проведения эксперимента были выбраны крысы линии Wistar (АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ») как

стандартный модельный объект для проведения токсикологических исследований^{5,6}. Для получения необходимого числа неполовозрелых животных на подготовительном этапе исследования была проведена садка 15 половозрелых самцов и 30 половозрелых самок крыс. Для основного этапа исследования использовали полученное потомство – 60 самцов и 52 самок крыс в возрасте 3 дней. Количество экспериментальных животных было минимально достаточным для статистической оценки полученных данных и оптимальным с точки зрения соблюдения принципа 3R. Экспериментальные группы были сформированы методом стратификации. До 28-дневного возраста крысята содержались с матерями. После отсадки были разделены на группы сиблингов одного пола.

Дизайн эксперимента

В исследовании выполнили 4-кратное введение вакцины с интервалом 2 нед. Первое введение было осуществлено животным в 3-дневном возрасте, что соответствовало периоду новорожденности у человека. Далее вакцину или плацебо вводили на 17, 31 и 45-й дни после рождения. Данная схема введения позволила охватить значительный период онтогенеза вплоть до достижения ранней половой зрелости (включая подростковый период) и охватить этапы формирования основных систем органов: иммунной, нервной, выделительной и репродуктивной⁷.

Выбор доз и объемов введения

Вакцину «КовиВак» в клинической практике вводят внутримышечно в терапевтической дозе 0,5 мл. В настоящем исследовании в качестве максимальной дозы была изучена полная эквивалентная доза для взрослого человека – 0,5 мл/животное (профилактическая доза) без учета массы тела животного согласно рекомендациям WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005⁸. Также оценивали влияние дозкратно ниже – 0,125 и 0,25 мл/животное. Поскольку первое введение исследуемых объектов крысятам необходимо было осуществить в 3-дневном возрасте, объемы введения были снижены и разделены на обе тазовые конечности в связи с массой тела животных.

Исходя из вышеописанных данных, в эксперименте в качестве максимального объема введения были использованы дозы, представленные в **табл. 1**.

Выбранная схема дозирования с учетом средней массы тела животных и ребенка [4] в изучаемые возрастные периоды многократно превышала прививочную дозу для человека (**табл. 2**) [5].

¹Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями). URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/12174909/paragraph/25019:0>

²Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 31.07.2018 № 13 «Об отборе образцов (проб) для проведения исследований (испытаний) и измерений пищевой продукции при применении и исполнении требований Технических регламентов Евразийского экономического союза». Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2018;3: 12–12.

³Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. Пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС; 2017.

⁴Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

⁵Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.

⁶ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/616110/2018.

⁷ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals EMA/CHMP/ICH/616110/2018.

⁸WHO Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Geneva: WHO; 2005.

Таблица 1. Кратность и объем внутримышечных введений животным

Table 1. Frequency and volume of intramuscular injections into animals

День введения Day of introduction	№ группы Group No.	Исследуемый объект Object under study	Объем за одно введение/количество введений Volume per injection/number of injections	Доза, мл/жив. Dose, mL/animal
1-й 1 st	2	Плацебо Placebo	0,01 мл/животное, в правую и левую тазовую конечности, интервал между введениями 1 ч, всего 4 введения	0,04
	3	Вакцина «КовиВак» Vaccine CoviVac	0.01 mL/animal, into the right and left pelvic limbs, interval between injections 1 hour, total of 4 injections	0,04
	4			0,04
	5			0,04
15-й 15 th	2	Плацебо Placebo	По 0,1 мл в правую и левую тазовую конечности, всего 2 введения	0,2
	3	Вакцина «КовиВак» Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075 мл) в правую и левую тазо- вую конечности, однократно в каждую конечность	0,125
	4		По 0,1 мл в правую и левую тазовую конечности, всего 2 введения	0,2
	5		0.1 mL each into the right and left pelvic limbs, for a total of 2 injections	0,2
	29-й 29 th	2	Плацебо Placebo	Двумя частями (0,250 мл + 0,250 мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность
3		Вакцина «КовиВак» Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075 мл) в правую и левую тазо- вую конечности, однократно в каждую конечность	0,125
4			Двумя частями (0,125 мл + 0,125 мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность.	0,25
5			Двумя частями (0,250 мл + 0,250 мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность.	0,5
43-й 43 rd		2	Плацебо Placebo	Двумя частями (0,250 мл + 0,250 мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность.
	3	Вакцина «КовиВак» Vaccine CoviVac	Двумя частями (0,05 мл + 0,075 мл) в правую и левую тазо- вую конечности, однократно в каждую конечность.	0,125
	4		Двумя частями (0,125 мл + 0,125 мл) в правую и левую тазовую конечности, однократно в каждую конечность	0,25
	5		Двумя частями (0,250 мл + 0,250 мл) в правую и левую тазовую конечности, с разделением на несколько участков мышцы бедра, однократно в каждую конечность.	0,5

Таблица 2. Пересчет профилактической дозы тестируемой вакцины в прививочную дозу для человека на крыс с учетом возрастных периодов и массы тела в исследуемый период [6]

Table 2. Conversion of the therapeutic dose of the tested vaccine to a human inoculation dose for rats, taking into account age periods and body weight during the study period [6]

Возраст человека Age of the person	3 мес 3 months	17 мес 17 months	6 лет 6 years	12 лет 12 years
Средняя масса, кг Average weight, kg	6	12	21	41
Доза, мл/кг Dose, mL/kg	0,08	0,04	0,02	0,01
Возраст крыс, сут Age of rats, days	3	17	31	45
Средняя масса, г Average weight, g	10	31	90	140
Доза, мл/кг Dose, mL/kg	50	16,1	5,6	3,6
Количество прививочных доз, абс. Number of vaccination doses, abs.	625	403	280	360

Оцениваемые параметры

В ходе исследования дважды, на 57-й и 71-й дни, проводили общий и биохимический анализы крови. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Mythic 18 Vet (Orphee, Швейцария). Биохимические показатели крови исследовались на биохимическом анализаторе Random Access A-25 (Biosystem, Испания).

Эвтаназия

Эвтаназию животных осуществляли в два этапа: с применением CO₂ и последующим обескровливанием полостей сердца, по 50% крыс обоего пола из каждой группы. Первую эвтаназию проводил через 2 нед после окончания введения вакцины или плацебо (57-й день), вторую – по окончании периода отсроченного наблюдения, через 28 дней после прекращения введения (71-й день).

Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus Author Guidelines for Animal Use (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен Биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протокол № 3.4/22 от 18.02.2022).

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью лицензированного программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q₂₅; Q₇₅). Для анализа данных использовали критерий Краскела–Уоллиса. Различия определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$. Расчет размера выборки осуществляли с использованием онлайн калькулятора размера выборки (<https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>).

Результаты и обсуждение

Данные и результаты статистической обработки показателей крови самцов представлены в **табл. 3**.

На 57-й день эксперимента выявлено статистически значимое снижение гематокрита у самцов, иммунизированных вакциной «КовиВак» в дозах 0,25 или 0,5 мл/животное в сравнении с интактной группой. На 71-й день установили значимое повышение количества лейкоцитов у самцов, получивших «КовиВак» в дозе 0,5 мл/животное относительно животных, получивших плацебо. Зарегистрировали значимое снижение количества тромбоцитов у самцов, получивших «КовиВак» в дозе 0,5 мл/животное относительно интактной группы.

Данные и результаты статистической обработки показателей крови самок представлены в **табл. 4**.

На 57-й день исследования установили значимое снижение количества моноцитов у самок, получавших «КовиВак» в дозе 0,5 мл/животное, относительно группы плацебо. Изменения этого показателя не выходили за пределы референсных интервалов.

На 71-й день исследования было установлено значимое снижение количества лейкоцитов у самок, получавших вакцину в дозе 0,25 мл/животное, относительно интактной группы ($p > 0,05$).

Данные и результаты статистической обработки биохимических параметров крови самцов представлены в **табл. 5**.

На 57-й день исследования выявили значимое увеличение количества глобулинов у самцов, получивших «КовиВак» в дозе 0,5 мл/животное, относительно интактной группы. Изменения этого показателя не выходили за пределы референсных интервалов. Также было установлено значимое снижение уровня соотношения A/G у самцов, получавших плацебо в дозе 0,5 мл/животное, относительно интактной группы. Изменения этого показателя не выходили за пределы референсных интервалов лаборатории.

На 71-й день исследования у самцов крыс зарегистрировали значимое увеличение количества общего

Таблица 3. Гематологические показатели самцов крыс, 57-й/71-й дни эксперимента

Table 3. Hematological parameters of male rats, 57th/71st days of the experiment

Показатель Parameter	Норма Norms	Интактная группа Intact	Плацебо, 0,5 мл/жив. Placebo, 0.5 mL/animal	Вакцина «КовиВак», мл/жив. Vaccine CoviVac, mL/animal		
				0,125	0,25	0,5
				n = 6	n = 6	n = 6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	3,8–16,0	10,0 (9,5; 4,8)/ 11,50 (11,20; 13,40)	10,85 (10,35; 12,22)/ 10,20 (9,40; 11,20)	15,75 (14,80; 21,20)/ 12,35 (11,28; 14,93)	10,10 (8,50; 11,20)/ 9,70 (9,23; 11,60)	15,70 (14,95; 20,58)/ 13,70 (13,10; 17,15)**
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	62–89	82,00 (72,20; 82,80)/ 81,9 (80,50; 84,10)	80,25 (76,78; 83,75)/ 80,60 (77,55; 81,95)	73,00 (72,25; 73,68)/ 78,30 (75,03; 80,90)	82,50 (74,70; 84,40)/ 79,35 (68,98; 80,80)	79,55 (78,43; 80,45)/ 77,90 (71,83; 81,43)
Моноциты, % Monocytes, %	1,9–7,4	4,00 (3,50; 4,20)/ 4,00 (3,55; 4,20)	3,90 (3,60; 4,53)/ 3,60 (3,55; 4,15)	4,45 (4,33; 4,58)/ 4,25 (3,85; 4,73)	4,00 (3,70; 4,40)/ 4,30 (3,58; 4,88)	3,40 (3,33; 3,55)/ 4,30 (3,58; 4,88)
Гранулоциты, % Granulocytes, %	0,84–30,0	14,00 (18,60; 13,70)/ 14,10 (12,05; 15,85)	15,20 (12,65; 18,05)/ 15,00 (14,05; 19,35)	22,55 (22,10; 23,23)/ 17,50 (15,63; 19,45)	13,80 (11,60; 19,40)/ 16,80 (15,08; 26,40)	17,20 (16,03; 18,00)/ 18,25 (14,23; 23,55)
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	7,7–10,0	7,80 (7,58; 7,83)/ 7,49 (6,89; 7,83)	7,86 (7,78; 7,90)/ 8,38 (7,87; 8,49)	7,65 (7,43; 8,14)/ 7,64 (7,63; 8,15)	7,55 (7,43; 7,63)/ 7,82 (7,78; 8,10)	7,43 (7,13; 7,68)/ 7,85 (7,58; 8,06)
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	150–200	155,00 (150,00; 158,00)/ 155,00 (136,00; 155,50)	154,50 (152,00; 159,00)/ 159,00 (157,00; 160,50)	152,50 (144,25; 157,75)/ 156,00 (152,00; 160,00)	148,00 (145,00; 149,00)/ 153,00 (152,25; 153,75)	144,00 (140,25; 147,00)/ 149,00 (144,00; 154,75)
Гематокрит, % Hematocrit, %	36–54	40,40 (39,30; 41,60)/ 39,00 (34,30; 39,35)	40,25 (39,43; 40,93)/ 40,10 (39,40; 41,85)	39,05 (38,03; 39,85)/ 39,60 (38,60; 40,23)	38,10 (37,40; 38,20)*/ 38,50 (38,18; 39,58)	37,45 (36,50; 38,33)*/ 512,00 (462,50; 529,25)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Thrombocytes, 10 ⁹ /L	512–1011	556,00 (507,00; 576,00)/ 562,00 (536,00; 579,50)	609,00 (573,25; 657,00)/ 494,00 (469,00; 516,00)	616,50 (563,75; 655,00)/ 625,50 (592,25; 649,00)	539,00 (523,00; 600,00)/ 512,00 (462,50; 529,25)	574,50 (559,75; 605,00)/ 465,50 (454,25; 490,25) [#]

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q₁; Q₃); * – статистически значимые отличия от интактной группы при сравнении на 57-й день; # – статистически значимые отличия от интактной группы при сравнении на 71-й день; ** – статистически значимые отличия от группы плацебо при сравнении на 71-й день.

Note. Data are presented as median (Me) and lower and upper quartiles (Q₁; Q₃); * – statistically significant differences from the intact group when compared on day 57; # – statistically significant differences from the intact group when compared on day 71; ** – statistically significant differences from the placebo group when compared on day 71.

белка в группах, получавших «КовиВак» в дозах 0,5 или 0,25 мл/животное, относительно интактной группы. Изменение данного показателя не выходило за пределы референсных интервалов лаборатории.

Установлено значимое увеличение количества глобулинов у самцов, получавших «КовиВак» в дозах 0,5 или 0,25 мл/животное, относительно интактной группы. Изменения этого показателя не выходили за пределы референсных интервалов лаборатории. Установлено значимое снижение уровня соотношения A/G у самцов, получавших «КовиВак» в дозах 0,5 или 0,25 мл/животное, относительно интактной группы. Изменение этого показателя не выходило за пределы референсных интервалов лаборатории. Установлено значимое снижение уровня холестерина у самцов, получавших «КовиВак» в дозе 0,125 мл/животное, относительно интактной группы и группы плацебо.

Данные и результаты статистической обработки биохимических параметров крови самок представлены в табл. 6.

На 57-й день установлено значимое увеличение количества альбумина у самок, получавших вакцину «КовиВак» в дозе 0,5 мл/животное, относительно группы плацебо. Изменение этого показателя не выходило за пределы референсных интервалов лаборатории. Установлено значимое увеличение количества общего белка у самок, получавших вакцину «КовиВак» в дозе 0,5 мл/животное, относительно интактной группы и группы плацебо, в дозе 0,25 мл/животное относительно интактной группы. Зафиксировали значимое снижение уровня триглицеридов у самок, получавших вакцину «КовиВак» во всех дозах и в группе плацебо, относительно интактной группы.

Таблица 4. Гематологические показатели самок крыс, 57-й/71-й дни эксперимента

Table 4. Hematological parameters of female rats, 57th/71st days of the experiment

Показатель Parameter	Норма Norm	Интактная группа Intact	Плацебо, 0,5 мл/жив. Placebo, 0.5 mL/animal	Вакцина «КовиВак», мл/жив. Vaccine CoviVac, mL/animal		
				0,125	0,25	0,5
				<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	3,9–15,0	12,85 (10,15; 14,50)/ 12,45 (11,35; 14,45)	13,45 (10,00; 14,85)/ 8,20 (8,20; 10,70)	9,30 (8,80; 10,00)	8,50 (5,90; 11,40)/ 6,95 (6,05; 8,68)*	10,50 (9,90; 12,00)/ 10,10 (9,48; 11,25)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	51–97	87,75 (85,75; 89,45)/ 77,65 (75,05; 79,13)	80,60 (77,65; 83,53)/ 77,30 (74,30; 79,50)	85,00 (84,10; 85,70)	81,80 (76,20; 82,90)/ 77,85 (76,48; 80,20)	83,30 (80,60; 85,90)/ 85,15 (78,15; 86,38)
Моноциты, % Monocytes, %	1,1–8,7	3,15 (2,65; 3,58)/ 3,45 (3,33; 3,65)	4,55 (3,83; 4,78)/ 3,50 (3,40; 3,70)	3,90 (3,60; 4,10)	4,10 (4,00; 4,20)/ 4,25 (3,95; 4,70)	2,80 (2,80; 3,10)#/ 3,25 (2,55; 4,03)
Гранулоциты, % Granulocytes, %	0,87–40,0	9,20 (7,80; 10,68)/ 18,75 (17,58; 21,35)	14,25 (12,90; 17,80)/ 18,80 (17,20; 22,20)	11,40 (11,10; 12,30)	15,20 (13,00; 19,80)/ 17,50 (15,65; 19,35)	13,90 (11,60; 16,60)/ 11,70 (10,93; 17,88)
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	7,6–9,5	7,51 (7,36; 7,79)/ 7,31 (6,73; 7,60)	7,67 (7,27; 8,12)/ 7,52 (7,10; 7,62)	7,26 (7,21; 7,49)	7,81 (7,00; 7,90)/ 7,69 (7,48; 7,75)	7,35 (7,15; 7,54)/ 7,73 (7,39; 7,96)
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	150–180	155,50 (150,75; 158,00)/ 144,50 (138,00; 148,75)	156,00 (148,00; 164,00)/ 145,00 (144,00; 150,00)	153,00 (151,00; 157,00)	153,00 (149,00; 155,00)/ 149,50 (147,50; 151,50)	148,00 (147,00; 151,00)/ 149,50 (148,00; 152,50)
Гематокрит, % Hematocrit, %	35–50	37,55 (36,68; 38,95)/ 36,75 (34,18; 37,60)	39,05 (37,15; 41,08)/ 37,30 (36,20; 37,70)	38,50 (37,10; 39,00)	37,70 (37,20; 39,20)/ 37,70 (36,90; 37,90)	37,00 (36,90; 37,70)/ 38,55 (36,80; 39,03)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Thrombocytes, 10 ⁹ /L	449–1015	636,00 (588,50; 661,00)/ 593,00 (583,50; 603,25)	561,50 (550,75; 570,75)/ 591,00 (581,00; 595,00)	589,00 (559,00; 620,00)	513,00 (513,00; 591,00)/ 518,00 (478,75; 594,75)	497,00 (384,00; 678,00)/ 521,50 (468,75; 616,25)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q₁; Q₃); не представлены данные на 71-й день для самок, получавших вакцину «КовиВак» в дозе 0,125 мл/животное, т.к. все животные (*n* = 5) были эвтаназированы на 57-й день; * – статистически значимые отличия от интактной группы; # – статистически значимые отличия от группы плацебо.

Note. Data are presented as median (Me) and lower and upper quartiles (Q₁; Q₃); data on day 71 are not presented for females receiving the CoviVac vaccine at a dose of 0,125 ml/animal, since all animals (*n* = 5) were euthanized on day 57; * – statistically significant differences from the intact group; # – statistically significant differences from the placebo group.

На 71-й день выявлено значимое снижение уровня холестерина у самок, получавших вакцину «КовиВак» в дозе 0,5 мл/животное, относительно интактной группы. Зарегистрировали значимое снижение уровня триглицеридов у самок, получавших вакцину «КовиВак» в дозе 0,25 мл/животное, относительно интактной группы. Выявили значимое снижение уровня мочевины у самок, получавших вакцину «КовиВак» в дозе 0,25 мл/животное, относительно интактной группы.

Обсуждение

Несмотря на то что вирус SARS-CoV-2, как правило, проявляется респираторными симптомами, он также оказывает системное воздействие, распространяясь на сердце, почки и головной мозг [7].

Возникающее в результате состояние, известное как «длительный COVID», представляет собой мульти-системный синдром, поражающий как взрослых, так и детей, причем значительная часть – от 50 до 70% – испытывает постоянные или возникающие симптомы в течение месяцев после первичного заражения [8, 9].

Длительные симптомы COVID-19 связаны с устойчивыми гематологическими отклонениями, наблюдаемыми после выздоровления. В частности, это распространяется на гематологические биомаркеры, такие как повышенный ферритин, сниженный гемоглобин и повышенная скорость оседания эритроцитов, наряду с наблюдаемыми фенотипическими изменениями в клетках крови, сохраняющимися в течение месяцев после заражения [10]. Таким образом, очевидно, что

Таблица 5. Биохимические показатели крови самцов крыс, 57-й/71-й дни эксперимента

Table 5. Biochemical parameters of blood of male rats, 57th/71st days of the experiment

Показатель Parameter	Норма Norm	Интактная группа Intact	Плацебо, 0,5 мл/жив. Placebo, 0.5 mL/animal	Вакцина «КовиВак», мл/жив. Vaccine CoviVac, mL/animal		
				0,125	0,25	0,5
				n = 6	n = 6	n = 6
Общий белок, г/л Total protein, g/L	60–81	66,45 (64,95; 68,18)/ 67,55 (71,08; 69,70)	69,40 (65,05; 73,30)/ 72,45 (71,08; 73,98)	67,00 (64,93; 68,55)/ 70,20 (69,35; 70,98)	67,70 (66,28; 69,43)/ 74,15 (71,65; 75,83)*	75,10 (72,70; 75,55)/ 73,65 (71,00; 75,78)*
Глобулины (G), г/л Globulins (G), g/L	28–48	35,10 (33,35; 36,48)/ 35,30 (37,15; 36,35)	38,20 (36,25; 41,95)/ 37,45 (37,15; 37,68)	35,80 (35,05; 36,33)/ 36,55 (35,53; 37,58)	35,60 (34,35; 36,40)/ 39,80 (38,20; 40,50)*	41,40 (40,40; 42,18)*/ 40,60 (38,48; 42,80)*
Отношение A/G A/G ratio	0,62–1,1	0,93 (0,85; 0,97)/ 0,92 (0,91; 1,06)	0,80 (0,77; 0,82)*/ 0,93 (0,91; 0,97)	0,87 (0,84; 0,89)/ 0,95 (0,87; 0,96)	0,90 (0,87; 0,94)/ 0,90 (0,84; 0,90)*	0,80 (0,78; 0,82)/ 0,80 (0,77; 0,83)*#
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phos- phatase, U/L	72–408	250,00 (218,25; 349,25)/ 354,50 (348,50; 387,00)	363,00 (345,25; 381,50)/ 354,00 (348,50; 367,00)	338,00 (258,25; 390,00)/ 341,50 (273,75; 366,50)	472,00 (349,25; 516,00)/ 378,50 (321,00; 442,00)	391,00 (330,75; 407,75)/ 345,50 (333,75; 363,25)
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	34–101	64,95 (56,75; 66,55)/ 57,65 (61,83; 68,75)	65,80 (62,80; 70,53)/ 63,90 (61,83; 66,43)	50,95 (42,60; 65,75)/ 61,45 (55,35; 70,55)	75,40 (68,28; 77,35)/ 63,25 (60,08; 72,13)	61,55 (60,88; 67,10)/ 67,15 (55,75; 78,25)
АСТ, Ед/л AST, U/L	80–237	134,95 (122,23; 143,85)/ 110,40 (107,63; 132,85)	127,40 (109,65; 151,23)/ 113,80 (107,63; 118,55)	116,30 (113,85; 149,35)/ 104,35 (94,40; 120,68)	133,30 (122,18; 139,10)/ 115,45 (110,05; 135,63)	139,05 (133,55; 145,90)/ 132,20 (118,25; 146,83)
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	1,3–2,7	1,63 (1,53; 1,83)/ 1,70 (1,66; 1,75)	1,92 (1,77; 2,01)/ 1,82 (1,66; 1,98)	1,68 (1,41; 1,78)/ 1,14 (0,99; 1,17)*#	1,74 (1,39; 1,95)/ 11,19 (1,16; 1,61)	1,91 (1,76; 1,97)/ 1,19 (1,09; 1,30)
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	44–84	58,70 (56,58; 59,63)/ 55,45 (52,13; 57,85)	64,60 (57,43; 66,90)/ 58,85 (52,13; 70,30)	65,25 (62,63; 65,85)/ 60,55 (53,95; 74,95)	60,70 (55,43; 64,93)/ 61,75 (55,75; 67,83)	62,90 (55,95; 64,23)/ 61,00 (59,78; 67,18)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	0,3–1,3	3,81 (2,84; 4,76)/ 6,01 (7,38; 6,85)	5,66 (4,79; 6,68)/ 7,61 (7,38; 8,02)	6,43 (5,19; 7,93)/ 7,91 (7,15; 9,24)	5,04 (4,85; 5,10)/ 7,92 (7,58; 8,20)	5,00 (4,90; 5,22)/ 6,80 (6,51; 7,05)
Триглицери- ды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	3,5–8,8	0,56 (0,49; 0,60)/ 0,43 (0,37; 0,53)	0,37 (0,36; 0,52)/ 0,44 (0,37; 0,47)	0,43 (0,34; 0,45)/ 0,27 (0,22; 0,34)	0,61 (0,43; 0,77)/ 0,32 (0,31; 0,33)	0,39 (0,36; 0,47)/ 0,43 (0,33; 0,78)
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	0,82–4,6	4,96 (3,92; 5,24)/ 5,91 (5,60; 6,41)	4,44 (4,17; 4,91)/ 5,65 (5,60; 6,06)	5,30 (5,01; 5,69)/ 4,80 (4,19; 5,78)	4,82 (3,95; 5,47)/ 5,67 (5,18; 6,04)	4,88 (4,42; 5,17)/ 5,00 (4,65; 5,34)
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/L	4,2–13	3,66 (2,37; 5,67)/ 3,00 (2,64; 3,51)	2,49 (2,03; 2,72)/ 2,66 (2,64; 2,90)	2,80 (2,19; 3,02)/ 3,03 (2,93; 3,10)	3,00 (2,01; 4,46)/ 3,32 (3,04; 4,10)	2,59 (1,93; 2,88)/ 2,90 (2,60; 3,10)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q₁; Q₃); * – статистически значимые отличия от интактной группы; # – статистически значимые отличия от группы плацебо. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза.

Note. Data are presented as median (Me) and lower and upper quartiles (Q₁; Q₃); * – statistically significant differences from the intact group; # – statistically significant differences from the placebo group. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartateaminotransferase.

Таблица 6. Биохимические показатели крови самок крыс, 57-й/71-й дни эксперимента

Table 6. Biochemical parameters of blood of female rats, 57th/71st days of the experiment

Показатель Parameter	Норма Norms	Интактная группа Intact	Плацебо, 0,5 мл/жив. Placebo, 0.5 mL/animal	Вакцина «КовиВак», мл/жив. Vaccine CoviVac, mL/animal		
				0,125	0,25	0,5
				n = 6	n = 6	n = 6
Общий белок, г/л Total protein, g/L	58–80	64,00 (62,95; 64,45)/ 71,70 (71,25; 72,30)	66,05 (65,23; 67,40)/ 73,60 (70,70; 73,90)	66,00 (64,40; 66,50)	70,10 (68,73; 72,38)*/ 70,80 (68,98; 72,03)	73,15 (72,08; 74,75)*#/ 75,20 (73,05; 76,75)
		30,60 (28,30; 33,50)/ 36,75 (36,03; 37,10)	34,95 (34,13; 36,60)*/ 37,60 (36,50; 40,50)	32,40 (32,00; 34,80)	37,65 (36,83; 39,15)*/ 36,70 (34,80; 38,00)	39,45 (37,75; 39,80)*/ 41,15 (39,53; 41,88)
Отношение А/Г A/G ratio	0,70–1,2	1,09 (0,98; 1,20)/ 0,95 (0,94; 0,96)	0,89 (0,84; 0,92)*/ 0,94 (0,89; 0,94)	0,99 (0,91; 1,03)	0,85 (0,85; 0,88)*/ 0,94 (0,87; 1,00)	0,87 (0,87; 0,92)/ 0,86 (0,82; 0,89)
		236,50 (212,25; 293,75)/ 343,50 (299,00; 407,50)	258,50 (227,75; 369,50)/ 271,00 (239,00; 333,00)	179,00 (179,00; 256,00)	230,50 (182,75; 271,50)/ 246,00 (231,50; 310,00)	313,50 (285,25; 374,00)/ 277,50 (234,75; 351,75)
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	34–101	58,05 (51,10; 64,63)/ 56,85 (56,15; 70,68)	64,00 (59,75; 75,53)/ 61,00 (60,00; 63,20)	58,00 (49,30; 62,50)	55,35 (46,70; 63,48)/ 61,00 (54,45; 65,08)	63,75 (55,83; 71,15)/ 78,45 (65,85; 81,83)
		164,10 (141,53; 174,68)/ 167,10 (158,43; 199,85)	181,60 (173,00; 191,10)/ 187,30 (163,80; 191,40)	149,90 (142,10; 161,80)	126,85 (123,75; 132,20)/ 120,45 (104,45; 140,13)	149,80 (137,20; 171,48)/ 150,45 (132,20; 162,10)
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	1,1–2,7	1,68 (1,51; 1,74)/ 2,16 (1,95; 2,36)	1,50 (1,09; 1,84)/ 1,04 (0,80; 1,56)	1,14 (0,82; 1,25)	1,97 (1,81; 2,05)/ 1,91 (1,55; 2,21)	1,79 (1,48; 1,95)/ 0,85 (0,79; 1,63)*
		59,85 (58,30; 60,88)/ 61,45 (60,08; 63,05)	61,40 (57,50; 63,13)/ 75,30 (54,10; 78,10)	59,20 (56,70; 60,20)	58,80 (52,48; 59,80)/ 62,65 (50,20; 70,08)	58,85 (57,70; 62,25)/ 68,35 (64,63; 75,45)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	0,14–1,2	6,06 (5,91; 6,39)/ 6,05 (5,77; 6,75)	5,02 (4,49; 5,37)/ 6,51 (6,00; 6,81)	5,40 (5,37; 5,85)	5,49 (5,20; 6,50)/ 6,19 (5,39; 6,51)	5,87 (5,33; 6,36)/ 6,66 (6,17; 7,57)
		0,78 (0,74; 0,90)/ 0,80 (0,71; 0,89)	0,50 (0,46; 0,52)*/ 0,57 (0,45; 0,62)	0,40 (0,39; 0,55)*	0,46 (0,41; 0,56)*/ 0,43 (0,42; 0,46)*	0,56 (0,50; 0,59)*/ 0,58 (0,51; 0,89)
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	1,0–4,6	6,06 (5,83; 6,39)/ 7,06 (5,98; 7,30)	4,39 (4,14; 4,79)/ 6,39 (6,02; 6,60)	5,45 (5,12; 7,18)	3,18 (2,88; 3,93)/ 4,91 (4,38; 5,18)*	4,39 (3,98; 4,86)/ 5,88 (5,48; 6,25)
		2,71 (2,52; 3,66)/ 3,50 (3,22; 3,64)	2,24 (1,99; 2,50)/ 2,84 (2,81; 3,27)	1,24 (0,96; 1,36)	3,16 (1,83; 4,31)/ 3,06 (2,65; 3,71)	2,25 (2,17; 2,36)/ 3,03 (2,71; 3,55)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля (Q₁; Q₃); * – статистически значимые отличия от интактной группы; # – статистически значимые отличия от группы плацебо. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза.

Note. Data are presented as median (Me) and lower and upper quartiles (Q₁; Q₃); * – statistically significant differences from the intact group; # – statistically significant differences from the placebo group. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartateaminotransferase.

постоянная постинфекционная симптоматика требует более точного и обширного внимания к гематологическим проявлениям. Более того, инфекция SARS-CoV-2 связана с гемолитическими осложнениями, включая

тромбоцитопению и анемию [11]. Кроме того, связывание гема с вирусными и хозяйскими белками, такими как белок 7a, Spike (S) и ACE2, предполагает роль эритроцитов в системном распространении вируса [12–15].

Разработка вакцин против SARS-CoV-2 является приоритетом для многих фармацевтических компаний и академических организаций по всему миру. В настоящее время разрабатываются различные вакцины против SARS-CoV-2, такие как белковые субъединицы [16], реплицирующиеся или нереплицирующиеся вирусные векторы [17–19], инактивированные вирусы [20], живые ослабленные вирусы [21, 22], вирусоподобные частицы (VLP) [23, 24] и вакцины на основе РНК [25, 26] и ДНК [27–29]. Традиционные вакцины в сравнении с вакцинами на основе белков или пептидов или вакцинами на основе РНК/ДНК имеют ряд преимуществ, т.к. они не вызывают вакциноассоциированных заболеваний; индуцируют гуморальный и клеточный иммунитет. Введение вакцины является важным фактором, повышающим эффективность иммунной защиты организма.

Заключение

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты представляют интерес для научного сообщества ввиду их оригинальности и ограниченности публикаций по исследованиям безопасности вакцин на неполовозрелых животных. Показано, что 4-кратные инъекции коронавирусной инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной вакцины «КовиВак» во всех испытанных дозах не вызывали системной токсичности у неполовозрелых крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мусаелия О.А. Особенности течения и воспалительные маркеры у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2024.
2. Елкина Т.Н., Грибанова О.А., Пирожкова Н.И., Лиханова М.Г., Кузнецова А.С. Сравнительная характеристика течения четвертой и пятой волн новой коронавирусной инфекции у детей. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2023; (1): 30–7. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2023-1-30-37> <https://elibrary.ru/kqnsnp>
3. Чепель Т.В. COVID-19 и педиатрическая практика. В кн.: *Актуальные вопросы здоровья детей и подростков: Материалы научно-практической конференции*. Хабаровск; 2020: 26–31. <https://elibrary.ru/exsvfz>
4. Васильева Е.И. *Физическое развитие детей: учебно-методическое пособие для иностранных студентов*. Иркутск; 2013.
5. Yuansheng S., Gruber M., Matsumoto M. Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2012; 65(2): 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2012.01.002>
6. Маркова И.В. *Фармакологическое изучение возрастных особенностей в действии лекарственных средств, предлагаемых для клинического изучения в педиатрической практике: Методические рекомендации*. М.; 1988.
7. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab. Syndr*. 2021; 15(3): 869–75. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
8. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol*. 2023; 21(3): 133–46. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
9. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo del Valle N.C., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2022; 12(1): 9950. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
10. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Fotiou D., Ntanasis-Stathopoulos I., Dimopoulos M.A., Terpos E. Late-onset hematological complications post COVID-19: an emerging medical problem for the hematologist. *Am. J. Hematol*. 2022; 97(1): 119–28. <https://doi.org/10.1002/ajh.26384>
11. Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J. Med. Virol*. 2021; 93(2): 1164–70. <https://doi.org/10.1002/jmv.26402>
12. Hopp M.T., Rathod D.C., Imhof D. Host and viral proteins involved in SARS-CoV-2 infection differentially bind heme. *Protein Sci*. 2022; 31(11): e4451. <https://doi.org/10.1002/pro.4451>
13. Lechuga G.C., Souza-Silva F., Sacramento C.Q., Trugilho M.R.O., Valente R.H., Napoleão-Pêgo P., et al. SARS-CoV-2 proteins bind to hemoglobin and its metabolites. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(16): 9035. <https://doi.org/10.3390/ijms22169035>
14. Rosa A., Pye V.E., Graham C., Muir L., Seow J., Ng K.W., et al. SARS-CoV-2 can recruit a heme metabolite to evade antibody immunity. *Sci. Adv*. 2021; 7(22): eabg7607. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg7607>
15. Freeman S.L., Oliveira A.S.F., Gallio A.E., Rosa A., Simitakou M.K., Arthur C.J., et al. Heme binding to the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *J. Biol. Chem*. 2023; 299(8): 105014. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105014>
16. Dai L., Zheng T., Xu K., Han Y., Xu L., Huang E., et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*. 2020; 182(3): 722–33.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035>
17. Dieterle M.E., Haslwanter D., Bortz R.H. 3rd, Wirchnianski A.S., Lasso G., Vergnolle O., et al. A replication-competent vesicular stomatitis virus for studies of SARS-CoV-2 spike-mediated cell entry and its inhibition. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(3): 486–96.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.020>
18. Zhu F.C., Guan X.H., Li Y.H., Huang J.Y., Jiang T., Hou L.H., et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 396(10249): 479–88. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31605-6)
19. Zhu F.C., Li Y.H., Guan X.H., Hou L.H., Wang W.J., Li J.X., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020; 395(10240): 1845–54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31208-3)
20. Palacios R., Patiño E.G., de Oliveira Pirelli R., Conde M.T.R.P., Batista A.P., Zeng G., et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by Sinovac – PROFISCOV: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): 853. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04775-4>
21. Armengaud J., Delaunay-Moisan A., Thuret J.Y., van Anken E., Acosta-Alvear D., Aragón T., et al. The importance of naturally attenuated SARS-CoV-2 in the fight against COVID-19. *Environ. Microbiol*. 2020; 22(6): 1997–2000. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15039>
22. Fidel P.L. Jr, Noverr M.C. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with COVID-19 infection? *mBio*. 2020; 11(3): e00907–20. <https://doi.org/10.1128/mbio.00907-20>
23. Ghorbani A., Zare F., Sazegari S., Afsharifar A., Eskandari M.H., Pormohammad A. Development of a novel platform of virus-like particle (VLP)-based vaccine against COVID-19 by exposing epitopes: an immunoinformatics approach. *New Microbes New Infect*. 2020; 38: 100786. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100786>
24. Pushko P., Tretyakova I. Influenza virus like particles (VLPs): opportunities for H7N9 vaccine development. *Viruses*. 2020; 12(5): 518. <https://doi.org/10.3390/v12050518>
25. Anderson E.J., Roupael N.G., Widge A.T., Jackson L.A., Roberts P.C., Makhene M., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383(25): 2427–38. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028436>
26. Jackson L.A., Anderson E.J., Roupael N.G., Roberts P.C., Makhene M., Coler R.N., et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383(20): 1920–31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>
27. Hayashi H., Sun J., Yanagida Y., Otera T., Kubota-Koketsu R., Shioda T., et al. Preclinical study of DNA vaccines targeting SARS-CoV-2. *Curr. Res. Transl. Med*. 2022; 70(4): 103348. <https://doi.org/10.1016/j.retrem.2022.103348>

28. Smith T.R.F., Patel A., Ramos S., Elwood D., Zhu X., Yan J., et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 2601. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16505-0>
29. Yu J., Tostanoski L.H., Peter L., Mercado N.B., McMahan K., Mahrokhian S.H., et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science.* 2020; 369(6505): 806–11. <https://doi.org/10.1126/science.abc6284>

REFERENCES

1. Musaelyan O.A. *Features of the course and inflammatory markers in children with coronavirus infection COVID-19: Diss. Stavropol'*; 2024. (in Russian)
2. Elkina T.N., Gribanova O.A., Pirozhkova N.I., Likhanova M.G., Kuznetsova A.S. The comparative characteristics of the fourth and the fifth waves of the new coronavirus infection in children. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2023; (1): 30–7. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2023-1-30-37> <https://elibrary.ru/kqnsph> (in Russian)
3. Chepel' T.V. COVID-19 and pediatric practice. In: *Current Issues of Children and Adolescents Health: Proceedings of the Scientific and Practical Conference [Aktual'nye voprosy zdorov'ya detei i podrostkov: Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii]*. Khabarovsk; 2020:26–31. <https://elibrary.ru/exsvfz> (in Russian)
4. Vasil'eva E.I. *Physical Development of Children: An Educational and Methodological Guide for Foreign Students [Fizicheskoe razvitiye detei: uchebno-metodicheskoe posobie dlya inostrannykh studentov]*. Irkutsk; 2013. (in Russian)
5. Yuansheng S., Gruber M., Matsumoto M. Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2012; 65(2): 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.vasen.2012.01.002>
6. Markova I.V. *Pharmacological study of age-related features in the action of medicines offered for clinical study in pediatric practice: Methodological recommendations.* Moscow; 1988. (in Russian)
7. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021; 15(3): 869–75. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
8. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21(3): 133–46. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
9. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo del Valle N.C., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 9950. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
10. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Fotiou D., Ntanasis-Stathopoulos I., Dimopoulos M.A., Terpos E. Late-onset hematological complications post COVID-19: an emerging medical problem for the hematologist. *Am. J. Hematol.* 2022; 97(1): 119–28. <https://doi.org/10.1002/ajh.26384>
11. Sahu K.K., Borogovac A., Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1164–70. <https://doi.org/10.1002/jmv.26402>
12. Hopp M.T., Rathod D.C., Imhof D. Host and viral proteins involved in SARS-CoV-2 infection differentially bind heme. *Protein Sci.* 2022; 31(11): e4451. <https://doi.org/10.1002/pro.4451>
13. Lechuga G.C., Souza-Silva F., Sacramento C.Q., Trugilho M.R.O., Valente R.H., Napoleão-Pêgo P., et al. SARS-CoV-2 proteins bind to hemoglobin and its metabolites. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 9035. <https://doi.org/10.3390/ijms22169035>
14. Rosa A., Pye V.E., Graham C., Muir L., Seow J., Ng K.W., et al. SARS-CoV-2 can recruit a heme metabolite to evade antibody immunity. *Sci. Adv.* 2021; 7(22): eabg7607. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg7607>
15. Freeman S.L., Oliveira A.S.F., Gallio A.E., Rosa A., Simitakou M.K., Arthur C.J., et al. Heme binding to the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *J. Biol. Chem.* 2023; 299(8): 105014. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105014>
16. Dai L., Zheng T., Xu K., Han Y., Xu L., Huang E., et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell.* 2020; 182(3): 722–33.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035>
17. Dieterle M.E., Haslwanter D., Bortz R.H. 3rd, Wirchnianski A.S., Lasso G., Vergnolle O., et al. A replication-competent vesicular stomatitis virus for studies of SARS-CoV-2 spike-mediated cell entry and its inhibition. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(3): 486–96.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.020>
18. Zhu F.C., Guan X.H., Li Y.H., Huang J.Y., Jiang T., Hou L.H., et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 396(10249): 479–88. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31605-6)
19. Zhu F.C., Li Y.H., Guan X.H., Hou L.H., Wang W.J., Li J.X., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020; 395(10240): 1845–54. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31208-3)
20. Palacios R., Patiño E.G., de Oliveira Pirelli R., Conde M.T.R.P., Batista A.P., Zeng G., et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by Sinovac – PROFISCOV: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21(1): 853. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04775-4>
21. Armengaud J., Delaunay-Moisan A., Thuret J.Y., van Anken E., Acosta-Alvear D., Aragón T., et al. The importance of naturally attenuated SARS-CoV-2 in the fight against COVID-19. *Environ. Microbiol.* 2020; 22(6): 1997–2000. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15039>
22. Fidel P.L. Jr, Noverr M.C. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with COVID-19 infection? *mBio.* 2020; 11(3): e00907–20. <https://doi.org/10.1128/mbio.00907-20>
23. Ghorbani A., Zare F., Sazegari S., Afsharifar A., Eskandari M.H., Pormohammad A. Development of a novel platform of virus-like particle (VLP)-based vaccine against COVID-19 by exposing epitopes: an immunoinformatics approach. *New Microbes New Infect.* 2020; 38: 100786. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100786>
24. Pushko P., Tretyakova I. Influenza virus like particles (VLPs): opportunities for H7N9 vaccine development. *Viruses.* 2020; 12(5): 518. <https://doi.org/10.3390/v12050518>
25. Anderson E.J., Roupael N.G., Widge A.T., Jackson L.A., Roberts P.C., Makhene M., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(25): 2427–38. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028436>
26. Jackson L.A., Anderson E.J., Roupael N.G., Roberts P.C., Makhene M., Coler R.N., et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 – preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(20): 1920–31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>
27. Hayashi H., Sun J., Yanagida Y., Otera T., Kubota-Koketsu R., Shioda T., et al. Preclinical study of DNA vaccines targeting SARS-CoV-2. *Curr. Res. Transl. Med.* 2022; 70(4): 103348. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2022.103348>
28. Smith T.R.F., Patel A., Ramos S., Elwood D., Zhu X., Yan J., et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 2601. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16505-0>
29. Yu J., Tostanoski L.H., Peter L., Mercado N.B., McMahan K., Mahrokhian S.H., et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science.* 2020; 369(6505): 806–11. <https://doi.org/10.1126/science.abc6284>

Информация об авторах:

Синюгина Александра Александровна – канд. мед. наук, руководитель направления по качеству и инновационным разработкам ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: sinyugina@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7251-6570>

Лычева Наталья Александровна – канд. биол. наук, заместитель начальника управления разработки и внедрения полупромышленных технологий по доклиническим исследованиям ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: Lycheva_na@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5842-5728>

Сапрыкина Анастасия Александровна – младший научный сотрудник АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Россия. E-mail: saprykina.aa@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7588-3982>

Крышень Кирилл Леонидович – канд. биол. наук, руководитель отдела специфической токсикологии и микробиологии АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, Россия. E-mail: kryshen.kl@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Аполохов Василий Данилович – научный сотрудник ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: apolohov_vd@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9978-222X>

Чернавцева Анастасия Дмитриевна – вирусолог отдела доклинических исследований и диагностических препаратов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: chernavtseva_ad@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0009-0009-6232-7512>,

Ковпак Анастасия Александровна – руководитель группы процессов очистки и формуляции готовых лекарственных форм ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: kovpak_aa@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3200-763X>

Ивин Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, начальник управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: ivin_uu@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0995-7944>

Пиняева Анастасия Николаевна – канд. биол. наук, главный технолог ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: pinyaeva_an@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5381-2393>

Макарова Марина Николаевна – д-р мед. наук, директор АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмолловский, Ленинградская область, Россия. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич – д-р мед. наук, научный руководитель АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмолловский, Ленинградская область, Россия. E-mail: makarov.vg@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Ишмухаметов Айдар Айратович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, генеральный директор ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия. E-mail: ishmukhametov@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>

Участие авторов: Синюгина А.А. – концепция и дизайн исследования; Лычева Н.А. – подготовка текста; Сапрыкина А.А. – подготовка текста, проведение экспериментов, сбор и обработка материала; Крышень К.Л. – подготовка текста, проведение экспериментов, сбор и обработка материала; Аполохов В.Д. – проведение экспериментов, сбор и обработка материала; Чернавцева А.Д. – проведение экспериментов, сбор и обработка материала; Ковпак А.А. – статистическая обработка данных; Ивин Ю.Ю. – статистическая обработка данных; Пиняева А.Н. – статистическая обработка данных; Макарова М.Н. – концепция и дизайн исследования; Макаров В.Г. – концепция и дизайн исследования; Ишмухаметов А.А. – концепция и дизайн исследования.

Поступила 12.03.2025
Принята в печать 23.04.2025
Опубликована 30.04.2025

Information about the authors:

Aleksandra A. Siniugina – Cand. Sci. (Med.), Head of Quality and Innovation Development Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: siniugina@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7251-6570>

Natalya A. Lycheva – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the Department for Preclinical Research Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: lycheva_na@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5842-5728>

Anastasia A. Saprykina – Junior Research Fellow Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock company, settlement Kuzmolovsky, Leningrad region, Russia. E-mail: saprykina.aa@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7588-3982>

Kirill L. Kryshen' – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Specific Toxicology and Microbiology Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock company, settlement Kuzmolovsky, Leningrad region, Russia. E-mail: kryshen.kl@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Vasily D. Apolokhov – Researcher, Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: apolohov_vd@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9978-222X>

Anastasiya D. Chernavtseva – Virologist of the department of preclinical studies and diagnostic drugs Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: chernavtseva_ad@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0009-0009-6232-7512>

Anastasiya A. Kovpak – Head of the group of purification processes and formulation of finished dosage forms Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: kovpak_aa@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3200-763X>

Yuriy Yu. Ivin – Head of the Department for Development and Implementation of Innovative and Semi-Industrial Technologies Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: ivin_uu@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0995-7944>

Anastasia N. Piniyeva – Cand. Sci. (Biol.), Chief technologist Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: pinyaeva_an@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5381-2393>

Marina N. Makarova – D. Sci. (Med.), Director Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock company, settlement Kuzmolovsky, Leningrad region, Russia. E-mail: makarova.mn@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Valery G. Makarov – D. Sci. (Med.), Scientific supervisor Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock company, settlement Kuzmolovsky, Leningrad region, Russia. E-mail: makarov.vg@doclinika.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Aidar A. Ishmukhametov – D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, General manager Chumakov FSC R&D IBP RAS (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russia. E-mail: ishmukhametov@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>

Contribution: Siniugina A.A. – study concept and design; Lycheva N.A. – text preparation; Saprykina A.A. – text preparation, experiments, collection and processing of material; Kryshen K.L. – text preparation, experiments, collection and processing of material; Apolokhov V.D. – experiments, collection and processing of material; Chernavtseva A.D. – experiments, collection and processing of material; Kovpak A.A. – statistical data processing; Ivin Yu.Yu. – statistical data processing; Piniyeva A.N. – statistical data processing; Makarova M.N. – study concept and design; Makarov V.G. – study concept and design; Ishmukhametov A.A. – study concept and design.

Received 12 March 2025
Accepted 23 April 2025
Published 30 April 2025