

Сергеев О. В., Баринский И. Ф.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДНЫЕ ВАКЦИНЫ

Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

В обзоре обобщены современные сведения о разработке и испытанию синтетических пептидных вакцин. Рассмотрены успешные примеры создания специфической защиты в результате иммунизации синтетическими пептидами по разным схемам. Отмечена значимость конформации пептидов для их иммуногенности. Предложена альтернативная стратегия защиты организма от инфекции с применением синтетических пептидов.

Ключевые слова: *вакцины; синтетические пептиды; иммуногенность; специфическая защита.*

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2016; 61(1): 5–8. DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-5-8

Sergeyev O.V., Barinsky I.F.

SYNTHETIC PEPTIDE VACCINES

D.I. Ivanovsky Institute of Virology "Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya", 123098, Moscow, Russia

An update on the development and trials of synthetic peptide vaccines is reviewed. The review considers the successful examples of specific protection as a result of immunization with synthetic peptides using various protocols. The importance of conformation for the immunogenicity of the peptide is pointed out. An alternative strategy of the protection of the organism against the infection using synthetic peptides is suggested.

Key words: *vaccines; synthetic peptides; immunogenicity; specific protection.*

Citation: Voprosy virusologii. 2016; 61(1): 5–8. (in Russian). DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-5-8

For correspondence: Oleg Sergeev, Candidate of biological Sciences; e-mail: osergeyev123@gmail.com

Received 25.01.15

Введение

Вакцинопрофилактика по праву считается одним из выдающихся достижений биологической науки, характерной чертой развития которой является быстрое использование достижений в других областях. Благодаря этому достигнуты большие успехи в борьбе со многими опасными инфекционными заболеваниями человека и животных. Однако существует ряд болезней, против которых вакцины пока не созданы: ВИЧ-инфекция, малярия, туберкулез, лихорадка Эбола, африканская чума свиней и др. Кроме того, имеются и другие нерешенные проблемы современной вакцинопрофилактики [1].

Несмотря на очевидный прогресс в разработке современных вакцин и огромный практический результат их применения, они, как правило, основываются на старом принципе – введении в организм целых, хотя и достаточно обезвреженных, инфекционных агентов или их структурных компонентов. Парадокс состоит в том, что современные традиционные вакцины представляют собой малоконтролируемую сверхкомплексную смесь с большим количеством балластных компонентов, тогда как для создания специфической невосприимчивости (адаптивного иммунитета) необходимы 1–2 антигенные детерминанты возбудителя [2, 3].

Идея использования синтетических пептидов в качестве иммуногенов и вакцин родилась в результате изу-

чения молекулярных механизмов развития адаптивного иммунитета. Она исходила из логического представления, что экзогенные антигены путем эндоцитоза поступают в клетки организма, где расщепляются до пептидов, которые активируют клетки иммунной системы [3, 4]. Большинство природных антигенов представляют собой серию антигенных детерминант, каждая из которых способна вызывать иммунный ответ.

Изучение иммунизирующей активности коротких пептидных антигенов началось во второй половине прошлого века [5–7]. Они оказались удобными аналогами для изучения природных антигенов, так как их введение в организм вызывало сходные иммунологические реакции. R. Arnon и M. Sela в 1969 г. впервые описали получение синтетического фрагмента лизоцима, иммунизация которым привела к образованию антител, идентичных антителам, полученным при введении аналогичного природного фрагмента лизоцима [5]. В 1976 г. H. Langbeheim и соавт. показали, что синтетические пептиды, соответствующие по аминокислотной последовательности фрагментам белка оболочки колифага MS-2, ковалентно связанные с носителем и эмульгированные с масляным адьювантом, вызывали образование нейтрализующих антител [6]. В 1982 г. R. Lerner установил, что искусственно синтезированные короткие пептиды, имитирующие небольшие участки протективных антигенов вируса ящура, способны вызывать специфический

иммунный ответ у лабораторных животных и защищать их от гомологичного инфекционного заболевания при экспериментальном заражении [7].

Привлекательность данного направления исследований состоит в том, что создание синтетических пептидных вакцин решает многие проблемы, связанные с безопасностью, эффективностью, производством и применением вакцинных препаратов. Идентификация антигенных детерминант, ответственных за иммуногенность многих патогенов, позволила синтезировать идентичные пептиды. Благодаря этому в дальнейшем на ряде примеров была показана способность различных искусственных конструкций, созданных на основе синтетических пептидов, вызывать образование специфических антител и защиту животных от инфекционных заболеваний.

На начальном этапе исследования по созданию синтетических пептидных вакцин проведены на удобной модели *вируса ящура*. Синтетические пептиды, соответствующие фрагменту белка VP1 вируса ящура трех типов, вызывали у кроликов и морских свинок образование вируснейтрализующих антител (ВНА) и специфическую защиту [8]. Создание иммунитета у естественно восприимчивых животных стало возможным после того, как было установлено, что за индукцию антител, нейтрализующих вирус ящура, ответствен доминантный нейтрализующий иммуногенный сайт белка VP1 (аминокислоты 141—160) и 1 дополнительный сайт вблизи С-концевого участка этого полипептида. Экспериментальная вакцина на основе синтетического пептида, содержащего аминокислотные последовательности 141—160 VP1, дополненного гемоцианином и адьювантом Фрейнда, вызывала образование ВНА у морских свинок, свиней и крупного рогатого скота и защищала значительную их часть от заболевания при контрольном заражении. Однако антительный ответ после иммунизации пептидным препаратом был примерно в 10 раз менее выраженным, чем после иммунизации цельными вирионами. Иммунный ответ был наибольшим, когда пептид являлся линейным димером или тримером либо частью корового белка вируса гепатита В или вводился присоединенным к Т-клеточному эпитопу. Для иммунизации свиней требовалось 40 мкг синтетического пептида [9]. Пептиды с аминокислотной последовательностью VP1 всех 7 типов вируса ящура вызывали образование ВНА у морских свинок. Кроме того, пептиды (141—160 VP1), обладающие специфичностью вируса ящура типов А и О, индуцировали протективный иммунитет. Менее активным оказался пептид, гомологичный вирусу типа С. Двухвалентные пептидные вакцины вызывали синтез ВНА к 3 серотипам вируса [10].

Синтетический пептид, соответствующий аминокислотному участку 142—158 VP1 вируса ящура типа А и введенный морским свинкам (20 мкг), овцам (1 мг) и крупному рогатому скоту (1,5 мг) вместе с адьювантом Фрейнда, индуцировал формирование высокого уровня ВНА и устойчивости к экспериментальному заражению гомологичным вирусом [11].

Крупномасштабный эксперимент по оценке иммуногенности 4 пептидных вакцин против ящура проведен на многочисленном поголовье естественно восприимчивых животных (138 голов крупного рогатого скота). Антигенной основой всех 4 вакцин служила синтетическая копия аминокислотной последовательности G - Н-петли VP1. Три варианта синтетических вакцин из четырех в качестве усилителей иммуногенности содержали или Т-клеточный эпитоп, или С-концевой фрагмент VP1, или то и другое. Однако ни один из этих вариантов не обеспечил защиту более 40% вакцинированных животных при контрольном заражении вирусом ящура. Анализ полученных результатов привел авторов к заключе-

нию, что использованные ими синтетические вакцины не обладали достаточно выраженной иммунизирующей активностью и нуждались в структурных изменениях синтетических пептидов [12].

Синтетический пептид, содержащий домен G - Н capsidного белка VP1 серотипа О и сайт, ответственный за стимуляцию Т-хелперов, соединенный с двумя циклическими олигопептидами, использовали для иммунизации свиней. Данная конструкция в дозе 12,5 мкг в смеси с адьювантом обеспечила защиту 20 из 21 вакцинированных свиней при экспериментальном заражении. Титр ВНА у животных, привитых синтетической и коммерческой вакцинами, был сходным [13]. Однако та же синтетическая вакцина, введенная крупному рогатому скоту одно- или двукратно, не обеспечила аналогичную защиту, хотя индуцировала антитела в том же титре, что и коммерческая вакцина [14].

Другой синтетический пептид, соответствующий аминокислотам 21—40 и 141—160 белка VP1, ковалентно связанный с С-концом тяжелой цепи иммуноглобулина свиней, вызывал протективный иммунитет у свиней и морских свинок после двукратного введения [15].

Полученные результаты дали основание заключить, что синтетические пептиды могут быть использованы в качестве основы при создании принципиально новых вакцинных препаратов.

Серия аналогичных исследований была проведена с вирусом *grunna tina A*. Иммунизация мышей синтетическими линейными пептидами, соответствующими гемоагглютиниину (ГА) вируса, вызывала образование специфических антител, но не защищала мышей от инфекции [16]. Однако циклические синтетические пептиды, соответствующие аминокислотным остаткам 139—147 ГА, конъюгированные с овальбумином, обеспечили защиту 70—80% мышей после подкожного введения [17]. Аналогичные результаты получены при введении синтетических пептидов в составе липосом [18].

Синтетический пептид, соответствующий последовательности белка нуклеопротеина (NP) вируса гриппа А, введенный мышам интраназально в составе липосом совместно со стимулятором Т-клеточного иммунного ответа, индуцировал протективный иммунитет слизистых оболочек [19].

Пептид, состоящий из 4 копий 20-аминокислотной последовательности матриксного белка М2 вируса гриппа А, ковалентно соединенных с Т-хелпериндуцирующей последовательностью, при внутримышечном введении с неполным адьювантом Фрейнда вызывал у мышей выраженный протективный иммунитет против нескольких серотипов вируса при летальном экспериментальном заражении. Авторы полагают, что данный подход к созданию группоспецифических вакцин применим ко многим вариабельным вирусам [20].

Пептид, соответствующий аминокислотным остаткам 1—23 или 9—21 гликопротеина D *вируса простого герпеса*, в комплексе с яичным альбумином и адьювантом Фрейнда [21] или конъюгированный с пальмитиновой кислотой и включенный в липосомы [22], защищал мышей при заражении гомологичным вирусом.

Синтетический пептид, гомологичный N-концевой области белка VP2 *парвовируса собак*, обогащенный Т-клеточными эпитопами в составе белкового носителя, обладал выраженной протективной активностью. Собаки, вакцинированные пептидной вакциной, оказались устойчивыми к заражению вирулентным парвовирусом, тогда как все невакцинированные собаки погибли. Аналогичные результаты получены при иммунизации норок тем же пептидом с последующим заражением вирулентным *вирусом энтерита норок*. Препарат на основе синтетического пептида авторы рассматривают в качестве

эффективной безопасной вакцины для применения у естественно восприимчивых видов животных [23].

Кошек иммунизировали против коронавирусного *инфекционного перитонита* синтетическим пептидом из 20 аминокислот, гомологичным последовательности белка NP вируса. Данная последовательность представляет собой домен, индуцирующий пролиферацию Т-хелперов типа 1. В качестве адьюванта использовали CrG-олигодезоксинуклеотиды. Синтетический полипептид с адьювантом при внутримышечном введении вызывал у кошек выраженный типоспецифический иммунитет, однако гетерологичный (группоспецифический) иммунитет оказался слабовыраженным [24].

Декапептид, гомологичный аминокислотным остаткам 993—1002 пепломерного гликопротеина E2 *вируса гепатита мышей*, в дозе 50 мкг, конъюгированный с гемоцианином и в смеси с адьювантом Фрейнда, индуцировал устойчивость у мышей к экспериментальному заражению [25].

Иммунологическую характеристику линейного вируснейтрализующего эпитопа 6-15C4 G белка *вируса бешенства* изучали на примере его структурного и антигенного аналога – синтетического пептида G5-24. Тандем пептида G5-24 и доминантного Т-хелперного эпитопа белка N вируса бешенства защищал мышей от летальной инфекции гомологичным вирусом [26].

14-Членный синтетический пептид, гомологичный рецепторсвязывающему домену ворсинок *синегнойной палочки*, конъюгированный с гемоцианином, вызывал образование антител у иммунизированных мышей в более высоком титре по сравнению с мышами, иммунизированными цельным белком ворсинок (пилином). Антитела к синтетическому пептиду более эффективно препятствовали специфическому взаимодействию возбудителя с чувствительными клетками мышей. По этой причине авторы отдали предпочтение вакцине на основе синтетических пептидов по сравнению с традиционными субъединичными белковыми вакцинами [27].

Синтетическая вакцина против трипаносомоза (болезни Чагаса) представляла собой двадцатимерный пептид – аналог муцинассоциированного поверхностного белка трипанозомы, содержащего В- и Т-лимфоцитстимулирующие эпитопы. Пептид, конъюгированный с гемоцианином, защищал 86% иммунизированных мышей при экспериментальном летальном заражении. Вакцинация сопровождалась образованием специфических антител и цитокинов в высокой концентрации, а также значительно снижала деструктивную активность патогена во внутренних органах по сравнению с неиммунизированными животными. Примечательно, что наилучший результат достигнут при иммунизации без гидроокиси алюминия в качестве адьюванта [28].

Для защиты против *малярии* детей в возрасте 1 - 2 лет иммунизировали синтетическим пептидом из 40–45 аминокислот, гомологичным поверхностному белку 3 малярийного плазмодия, адсорбированным на гидроокиси алюминия. Препарат был предварительно испытан на взрослых добровольцах. Его вводили троекратно в дозе 15 или 30 мкг. В результате отмечен высокий уровень специфических антител, прежде всего участвующих в макрофагопосредованном уничтожении паразита, при низкой реактогенности препарата (легкое воспаление в месте введения) [29]. В 2001–2009 гг. проводили клинические испытания синтетических пептидных вакцин против малярии, предназначенных для профилактики доэритроцитарной и эритроцитарной стадий развития малярийного плазмодия. Главными задачами испытаний являлись оптимизация структуры синтетического пептида и выбор эффективного безопасного адьюванта. Вакцинация тестируемыми

пептидами вызывала образование нейтрализующих антител и стимуляцию Т-лимфоцитов, что приводило к подавлению инфекции на эритроцитарной стадии развития. Профилактика доэритроцитарной стадии, по мнению авторов, должна быть функцией эффективных адьювантов [30].

Обсуждение

Анализ результатов лабораторных испытаний синтетических пептидов в качестве вакцин против различных инфекционных заболеваний показал, что многие из них обладают иммуногенными свойствами и вызывают образование специфических антител и защиту от заболеваний при экспериментальном заражении. Однако по выраженности они, как правило, значительно уступают существующим вакцинам. Основная причина их недостаточной антигенной активности, вероятно, состоит в том, что короткие синтетические пептиды в отличие от трехмерных эпитопов природных белков не имеют соответственной конформационной организации. Считается, что для иммунного ответа конформация более важна, чем линейная последовательность аминокислот и даже последовательность антигенных детерминант. Этим, по-видимому, объясняется известный факт, заключающийся в том, что циклизованные пептиды обладают большей иммуногенностью, чем их линейные аналоги [17, 18].

Иммуногенность синтетических пептидов может быть существенно повышена путем натурализации структуры пептидов. Хотя многие эпитопы нативных белков являются не линейными, а конформационными, в белковых молекулах существуют последовательности, играющие главную роль в формировании эпитопа. Оптимизация структуры синтетических пептидов может быть осуществлена с помощью компьютерных программ, которые позволяют полностью расшифровать структуру нативных белковых молекул [31]. Оптимизированная структура синтетического пептида дала бы возможность обойтись без дополнительных усилителей его антигенности и иммуногенности. В идеале получение синтетических пептидов, структурно соответствующих природным аналогам в достаточном количестве, является центральным звеном решения проблемы синтетических вакцин.

Синтетические пептиды в будущем несомненно станут основой нового поколения безопасных высокоэффективных вакцин. Они обладают постоянством состава и высокой стабильностью. В отличие от традиционных вакцин синтетические пептиды свободны от балластных компонентов: белков и нуклеиновых кислот, которые могут вызывать нежелательные реакции в привитом организме [1], в том числе хромосомные aberrации [32–34].

Использование синтетических пептидных вакцин исключает риск реверсии вирулентности, который потенциально свойствен живым вакцинам. Примером может служить реверсия вирулентности вакцинных штаммов вируса полиомиелита при использовании живой вакцины в полевых условиях [35]. Применение синтетических вакцин устраняет возможность латентной контаминации традиционных живых вакцин посторонними агентами [23].

Массовое изготовление синтетических вакцин обеспечит высокую безопасность, стандартность и низкую себестоимость готовой продукции. Технология изготовления безопасных эффективных синтетических пептидных вакцин может явиться основой для создания антирецепторных вакцин при реализации новой стратегии вакцинопрофилактики – обеспечения быстрой неиммунной защиты от инфекционных заболеваний [36].

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4-31, 33-36 см. REFERENCES)

1. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хайтов Р.М. *Вакцины и вакцинация: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
 2. Медуницын Н.В. *Вакцинология*. М.: Триада-Х; 1999.
 3. Петров Р.В., Хайтов Р.М. *Иммуногены и вакцины нового поколения*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
 32. Волгарева Г.М., Сафронова Л.Д. Контроль генетических последствий вакцинаций: электронно-микроскопический анализ синтапомемных комплексов мыши. *Генетика*. 1991; 27: 1410-22.
- ### REFERENCES
1. Zverev V.V., Semenov B.F., Khaitov R.M. *Vaccines and Vaccination: National Guide [Vaktsiny i vaksinatziya: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
 2. Medunitsyn N.V. *Vaccinology [Vaktsinologiya]*. Moscow: Triada-X; 1999. (in Russian)
 3. Petrov R.V., Khaitov R.M. *Immunogens and New Generation Vaccines [Immunogeny i vaktsiny novogo pokoleniya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
 4. Roitt I., Brostoff J., Male D. *Immunology*. 5th ed. Mosby; 2000.
 5. Arnon R., Sela M. Antibodies to a unique region in lysozyme provoked by a synthetic antigen conjugate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1969; 62(1): 163-71.
 6. Langbeheim H., Arnon R., Sela M. Antiviral effect on MS-2 coliphage obtained with a synthetic antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1976; 73: 4636-40.
 7. Lerner R.A. Tapping the immunological repertoire to produce antibodies of predetermined specificity. *Nature*. 1982; 299: 593-6.
 8. Bittle J.L., Houghten R.A., Alexander H., Shinnick T.M., Sutcliffe J.G., Lerner R.A. et al. Protection against foot-and-mouth disease immunization with a chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence. *Nature*. 1982; 298(5869): 30-3.
 9. Brown F. Use of peptides for immunization against foot-and-mouth disease. *Vaccine*. 1988; 6: 180-2.
 10. Doel T.R., Gale C., Do Amaral C.M., Mulcahy G., Dimarchi R. Heterotypic protection induced by synthetic peptides corresponding to three serotypes of foot-and-mouth disease vims. *J. Virol*. 1990; 64(5): 2260-4.
 11. Steward M.W., Stanley C.M., Dimarchi R. High-affinity antibody induced by immunization with a synthetic peptide is associated with protection of cattle against foot-and-mouth disease. *Immunology*. 1991; 72: 99-103.
 12. Taboga O., Tami C., Carillo E., Núñez J.I., Rodríguez A., Saiz J.C. et al. A large-scale evaluation of peptide vaccines against foot-and-mouth disease: lack of solid protection in cattle and isolation of escape. *J. Virol*. 1997; 71(4): 2606-14.
 13. Wang C.Y., Chang T.Y., Walfield A.M., Ye J., Shen M., Chen S.P. et al. Effective synthetic peptide vaccine for foot-and-mouth disease in swine. *Vaccine*. 2002; 20(19-20): 2603-10.
 14. Rodriguez L.L., Barrera J., Kramer E., Lubroth J., Brown F., Golde W.T. A synthetic peptide containing the consensus sequence of the G-H loop region of foot-and-mouth disease virus type-O VP1 and a promiscuous T-helper epitope induces peptide-specific antibodies but fails to protect cattle against viral challenge. *Vaccine*. 2003; 21(25-26): 3751-6.
 15. Li G., Chen W., Yan W. Comparison of immune responses against foot-and-mouth disease virus induced by fusion proteins using the swine IgG heavy chain constant region or beta-galactosidase as a carrier of immunogenic epitopes. *Virology*. 2004; 328: 274-81.
 16. Green N., Alexander H., Olson A., Alexander S., Shinnick T.M., Sutcliffe J.G. et al. Immunogenic structure of the influenza haemagglutinin. *Cell*. 1982; 28(3): 477-87.
 17. Muller S., Plau S., Samama J.P., Valette M., Briand J.P., Van Regenmortel M.H. Antigenic property and protective capacity of a cyclic peptide corresponding to site A of influenza vims haemagglutinin. *Vaccine*. 1990; 8(4): 308-14.
 18. Friede M., Muller S., Briand J.P., Plau S., Fernandes I., Frisch B. et al. Selective induction of protection against influenza virus infection in mice by a lipid-peptide conjugate delivered in liposomes. *Vaccine*. 1994; 12(9): 791-7.
 19. Ninomiya A., Ogasawara K., Kajino K., Takada A., Kida H. Intranasal administration of a synthetic peptide vaccine encapsulated in liposome together with an anti-CD40 antibody induces protective immunity against influenza A virus in mice. *Vaccine*. 2002; 20(25-26): 3123-9.
 20. Ma J.H., Yang F.R., Yu H., Zhou Y.J., Li G.X., Huang M. et al. An M2e-based synthetic peptide vaccine for influenza A virus confers heterosubtypic protection from lethal virus challenge. *Virol. J*. 2013; 10: 227.
 21. Geerligs H.J., Weijer W.J., Welling G.W., Welling-Wester S. The influence of different adjuvants on the immune response to a synthetic peptide comprising amino acid residues 9-12 of herpes simplex virus type 1 glycoprotein D. *J. Immunol. Methods*. 1989; 124(1): 95-102.
 22. Brynestad K., Babbit B., Huang L., Rouse B.T. Influence of peptide acylation, liposome incorporation, and synthetic immunomodulators on the immunogenicity of a 1-23 peptide of glycoprotein D of herpes simplex virus: implications for subunit vaccines. *J. Virol*. 1990; 64(2): 680-5.
 23. Langeveld J.P., Casal J.I., Osterhaus A.D., Cortés E., de Swart R., Vela C. et al. First peptide vaccine providing protection against viral infection in the target animal: studies of canine parvovirus in dogs. *J. Virol*. 1994; 68(7): 4506-13.
 24. Takano T., Tomizawa K., Morioka H., Doki T., Hohdatsu T. Evaluation of protective efficacy of the synthetic peptide vaccine containing the T-helper 1 epitope with CpG oligodeoxynucleotide against feline infectious peritonitis virus infection in cats. *Antivir. Ther*. 2014; 19(7): 645-50.
 25. Talbot P.J., Dionne J., Lacroix M. Vaccination against lethal coronavirus-induced encephalitis with a synthetic decapeptide homologous to a domain in the predicted peplomer stalk. *J. Virol*. 1988; 62: 3032-6.
 26. Ditzschold B., Gore M., Marchadier D., Niu H.S., Bunschoten H.M., Otvos L.Jr. et al. Structural and immunological characterization of linear virus-neutralizing epitope of the rabies virus glycoprotein and its possible use in a synthetic vaccine. *J. Virol*. 1990; 64(8): 3804-9.
 27. Kao D.J., Hodges R.S. Advantages of a synthetic peptide immunogen over a protein immunogen in the development of an anti-pilus vaccine for *Pseudomonas aeruginosa*. *Chem. Biol. Drug Des*. 2009; 74(1): 33-42.
 28. Serna C., Lara J.A., Rodrigues S.P., Marques A.F., Almeida I.C., Maldonado R.A. A synthetic peptide from *Trypanosoma cruzi* mucin-like associated surface protein as candidate for a vaccine against Chagas disease. *Vaccine*. 2014; 32(28): 3525-32.
 29. Sirima S.B., Tiono A.B., Ouedraogo A., Diarra A., Ouédraogo A.L., Yaro J.B. et al. Safety and immunogenicity of the malaria vaccine candidate MSP3 long synthetic peptide in 12-24 months-old Burkinabe children. *PLoS One*. 2009; 4(10): e7549.
 30. Nardin E. The past decade in malaria synthetic peptide vaccine clinical trials. *Hum. Vaccin*. 2010; 6(1): 27-38.
 31. Hansen M.R., Villar H.O., Feyfant E. Development of an informatics platform for therapeutic protein and peptide analytics. *J. Chem. Inf. Model*. 2013; 53(10): 2774-9.
 32. Volgareva G.M., Safronova L.D. Control of genetic consequences of vaccinations: electron microscopic analysis of murine synaptonemal complexes. *Genetika*. 1991; 27(8): 1410-22. (in Russian)
 33. Genghini R., Tiranti I., Segade G., Amado J., Wittouck P., Mian L. In vivo effect on pig 9 chromosomes of high dosage vaccine against classic swine fever. *Mutat. Res*. 1998; 422(2): 357-65.
 34. Genghini R., Tiranti I., Bressan E., Zamorano-Ponce E., Fernández J., Dulout F. Determination of genotoxicity of classical swine fever vaccine in vitro by cytogenetic and comet tests. *Mutagenesis*. 2006; 21(3): 213-7.
 35. Sutter R.W. Poliomyelitis vaccines. In: Plotkin S., Orenstein W., Offit P., eds. *Vaccines*. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008: 62-101.
 36. Sergeev V.A., Sergeev O.V. Hypervaccination as prompt non-immune protection. *Procedia in Vaccinology*. 2014; 8: 77 - 88.

Поступила 25.01.15