

УДК 619:616.98:616.9-092.9:578.52:579.62

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-357-3-23-27>

Оригинальное исследование/Original research

Шемельков Е. В.<sup>1</sup>,  
Булгаков А. Д.<sup>1</sup>,  
Куликова Т. С.<sup>1</sup>,  
Верховский О. А.<sup>2</sup>,  
Кунаков К. Ю.<sup>1</sup>,  
Котельников А. П.<sup>1</sup>,  
Алипер Т. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «Ветбиохим», 105120, Москва, 3-й Сыромятинский пер., 3/9  
E-mail: orgotdel@rosvet.ru

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт диагностики и профилактики болезней человека и животных (АНО НИИ ДПБ), 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16, стр. 2  
E-mail: verkhovsky@rosvet.ru.

**Ключевые слова:** адьюванты, маркированная вакцина, классическая чума свиней, кинематическая вязкость, белки E2 и ERNS вируса КЧС, антигенная активность

**Для цитирования:** Шемельков Е. В., Булгаков А. Д., Куликова Т. С., Верховский О. А., Кунаков К. Ю., Котельников А. П., Алипер Т. И. Изучение продолжительности поствакцинального иммунного ответа при использовании субъединичной маркированной вакцины против классической чумы свиней. *Аграрная наука.* 2022; 357 (3): 23–27.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-357-3-23-27>**Конфликт интересов отсутствует**

Eugene V. Shemelkov<sup>1</sup>,  
Alexander D. Bulgakov<sup>1</sup>,  
Tatiana S. Kulikova<sup>1</sup>,  
Oleg A. Verkhovsky<sup>2</sup>,  
Konstantin Y. Kunakov<sup>1</sup>,  
Alexander P. Kotelnikov<sup>1</sup>,  
Taras I. Aliper<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LLC "Vetbiohim", 105120, Moscow, 3rd Syromyatnichesky per., 3/9  
E-mail: orgotdel@rosvet.ru

<sup>2</sup> Scientific Research Institute for Diagnostics and Prevention of Human and Animal Diseases, 123098, Moscow, st. Gamalei, 16-2  
E-mail: verkhovsky@rosvet.ru

**Key words:** adjuvants, marker vaccine, classical swine fever, kinematic viscosity E2 and ERNS proteins of the CSF virus, antigenic activity

**For citation:** Shemelkov E.V., Bulgakov A.D., Kulikova T.S., Verkhovsky O.A., Kunakov K.Y., Kotelnikov A.P., Aliper T.I. Evaluation of immunity duration following vaccination with a novel subunit marker vaccine against classical swine fever. *Agrarian Science.* 2022; 357 (7): 23–27. (In Russ.)

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-357-3-23-27>**There is no conflict of interests**

# Изучение продолжительности поствакцинального иммунного ответа при использовании субъединичной маркированной вакцины против классической чумы свиней

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты сравнительных исследований по оценке антигенной активности экспериментальных образцов маркированной вакцины против классической чумы свиней (КЧС), изготовленных с использованием различных типов адьювантов, и продолжительности вирусспецифического иммунного ответа у лабораторных и естественно-восприимчивых животных. В качестве положительного контроля использовали живую неконцентрированную вакцину «КС», повсеместно применяемую в нашей стране в качестве основного средства специфической профилактики КЧС. По результатам проведенных исследований установлено, что все экспериментальные образцы вакцины индуцировали выраженный иммунный ответ к гликопротеину E2 вируса КЧС и вызывали синтез вируснейтрализующих антител у привитых поросят. Антитела данной специфичности сохранялись у поросят на высоком уровне в течение 96 суток после двукратной вакцинации непосредственно до окончания эксперимента. При этом все экспериментальные образцы маркированной вакцины не индуцировали синтез антител к гликопротеину ERNS вируса КЧС, что позволяет использовать такой тип вакцины для дифференциации вакцинированных животных от животных, инфицированных полевым вирусом, что в конечном итоге будет способствовать реализации стратегии по искоренению классической чумы свиней.

# Evaluation of immunity duration following vaccination with a novel subunit marker vaccine against classical swine fever

## ABSTRACT

The publication outlines the results of antigenic activity trials for experimental samples of a marker vaccine against classical swine fever (CSF) prepared using different types of adjuvants, as well as data on the duration of immunity upon administration of this vaccine to laboratory and naturally susceptible animals. Live vaccine "KS", widely used for the specific prophylaxis of CSF in Russia, was used as positive control. The data obtained indicate that all experimental samples of the vaccines stimulated a pronounced immune response to CSF viral glycoprotein E2, triggering off production of virus-neutralising antibodies in immunised piglets. Antibodies possessing such specificity were detected in piglets in high concentrations over a period of 96 days after double vaccination up to the final day of the experiment. Experimental samples of the vaccine did not induce synthesis of antibodies to CSF viral glycoprotein ERNS, which would allow one to use the vaccine and be able to distinguish vaccinated animals from those naturally infected with field strains. This strategy, by consequence, will be valuable in the implementation of CSF eradication programs.

Поступила: 15 марта 2022  
Принята к публикации: 28 марта 2022

Received: 15 March 2022  
Accepted: 28 March 2022

## Введение

Классическая чума свиней (в англоязычной литературе также называемая холерой свиней) — высококонтагиозная мультисистемная вирусная болезнь домашних и диких свиней, которая может протекать в острой, подострой, хронической и латентной формах с высокой летальностью (до 100%) [1, 2, 3]. Возбудитель относится к роду *Pestivirus* семейства *Flaviviridae* и имеет близкое родство с вирусами — возбудителями вирусной диареи крупного рогатого скота и пограничной болезни овец. Существует только один серотип вируса КЧС [3, 4, 5, 6].

В последнее время в полевых условиях чаще встречаются слабовирулентные штаммы, которые вызывают хроническое течение болезни, сопровождающееся длительным вирусоносительством и нарушением воспроизводительной функции у взрослых животных [5, 7]. Свиноматки-вирусоносители могут рожать клинически здоровых, но инфицированных и иммунотолерантных поросят, которые в течение большого времени выделяют вирус в окружающую среду [1, 2].

На сегодняшний момент многие страны мира за счет проведения радикальных противоэпизоотических мероприятий по эрадикации КЧС являются благополучными по данной болезни и вакцинация в них запрещена полностью либо к применению разрешены только маркированные вакцины, позволяющие легко дифференцировать поствакцинальный и постинфекционный иммунный ответ [1, 8, 9, 10].

В нашей стране повсеместное использование живых аттенуированных вакцин против КЧС (как правило, на основе штаммов «КС» или «ЛК-ВНИИВВиМ») привела к многократному снижению количества вспышек болезни и формированию отдельных зон и субъектов, свободных от классической чумы свиней. Однако использование немаркированных вакцин во многих случаях накладывает запрет на импорт свиноводческой продукции, что вызывает определенные экономические издержки [1, 5, 11].

Альтернативой живым вакцинам стала разработка рекомбинантных вакцин, в частности на основе поверхностного гликопротеина E2 вируса КЧС. Данный белок играет ключевую роль в формировании протективного иммунитета против КЧС, в том числе за счет индукции специфических антител, обладающих вируснейтрализующей активностью [1, 12, 13, 14, 15]. Однако рекомбинантные вакцины требуют включения в состав эффективного и безвредного адьюванта, который в однородной смеси способен обеспечить высокую антигенную активность рекомбинантного антигена, в том числе за счет формирования гуморального иммунного ответа, сохраняющегося на достаточном уровне в течение длительного периода времени [2, 7, 14, 16]. Целью данных исследований была оценка продолжительности поствакцинального иммунного ответа при использовании маркированной вакцины против классической чумы свиней, изготовленной с различными типами адьювантов.

## Методика

Для проведения исследования были приготовлены три экспериментальных образца маркированной вакцины против классической чумы свиней на основе адьювантов: карбомер, ISA 61, ISA 28 («Serpic», Франция). Антигенным компонентом служил рекомбинантный белок E2 вируса КЧС, полученный в бакуловирусной системе экспрессии генов [1, 12].

Во всех приготовленных экспериментальных образцах маркированной вакцины измеряли кинематическую вязкость жидкости, напрямую влияющую на такие показатели, как текучесть и удобство использования готового препарата. Для этого каждый образец предварительно выдерживали при температуре 2–8 °С в течение 24 часов, затем прогревали при температуре 37 °С в течение 30 минут и тщательно встряхивали. Измерение вязкости проводили при помощи капиллярного вискозиметра.

Оценку антигенной активности экспериментальных образцов проводили в опыте на лабораторных (кролики) и естественно-восприимчивых животных (поросята). Кроликов массой 3,0–3,5 кг, подобранных по принципу аналогов ( $n = 5$  на каждый образец вакцины), иммунизировали двукратно с интервалом 21 сутки внутримышечно в дозе 1,5 см<sup>3</sup>. В качестве положительного контроля использовали живую неконцентрированную вакцину «КС» против КЧС (ООО «Ветбихим», Россия) из расчета 10 иммунизирующих доз на одного кролика. В качестве отрицательного контроля использовали группу животных, вакцинированных экспериментальным образцом вакцины, в котором в качестве антигена был использован «дикий» немодифицированный штамм бакуловируса с добавлением в качестве адьюванта карбомер 971. Схема вакцинации положительным и отрицательным контролем аналогична таковой в опытных группах. Кровь у всех животных, включая контрольных, брали до и через 21 сутки после первой и второй иммунизации. Полученную сыворотку крови исследовали на наличие антител к белку E2 вируса КЧС с использованием набора реагентов для определения антител к вирусу классической чумы свиней иммуноферментным методом «КЧС-Серотест» (ООО «Ветбихим», Россия) согласно инструкции производителя.

Поросят 40–45-суточного возраста ( $n = 10$  на каждый образец вакцины) вакцинировали двукратно с интервалом 21 сутки внутримышечно в дозе 2 см<sup>3</sup>. В качестве положительного контроля использовали 10 поросят, которых вакцинировали живой неконцентрированной вакциной «КС» по той же схеме. Кровь у всех животных брали до, через 21 сутки после первой и через 14 суток после второй вакцинации и далее через 96 суток после второй вакцинации (возраст животных с момента рождения — 157–162 суток), что соответствует возрасту сдачи откормочных животных на убой при промышленном производстве свинины. Все полученные пробы сыворотки крови поросят исследовали на наличие антител к белкам E2 и ERNS вируса КЧС с использованием соответствующих наборов ИФА согласно инструкции производителя:

— набор реагентов для определения антител к вирусу классической чумы свиней иммуноферментным методом «КЧС-Серотест» (ООО «Ветбихим», Россия);

— набор для выявления антител к белку ERNS вируса КЧС (Priocheck CSFV ERNS, Thermo Fisher Scientific, США).

Помимо ИФА, все пробы сыворотки крови исследовали в реакции нейтрализации вируса (РН) с использованием штамма «КС» вируса КЧС в качестве контрольного.

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007–2016 и статистических онлайн-калькуляторов (<https://math.semestr.ru>, <https://medstatistic.ru>).

**Результаты**

Результаты определения кинематической вязкости испытуемых вакцин представлены в таблице 1.

Как видно из представленных результатов, кинематическая вязкость экспериментального образца вакцины, изготовленного на основе карбомера, приближается к аналогичному показателю воды и вакцины «КС». Установлена статистически достоверная разница ( $P < 0,001$ ) данного показателя между двумя эмульгированными образцами вакцины, так кинематическая вязкость образца, изготовленного с использованием ISA 61, в 4 раза больше, чем у образца на основе ISA 28, и в 56 раз больше, чем у образца на основе карбомера.

При оценке антигенной активности экспериментальных образцов в опыте на лабораторной модели животных было установлено, что для выработки полноценного гуморального ответа однократной иммунизации недостаточно. Только после второй вакцинации у всех кроликов появились антитела к белку E2 вируса КЧС на детектируемом уровне (рис. 1).

Как видно из представленных данных, по результатам ИФА нет статистически достоверных различий ( $P > 0,05$ ) между 1–4-й группами животных как после первой, так и после второй иммунизации. Все экспериментальные образцы вакцины обладали схожей антигенной активностью, индуцируя у кроликов синтез антител к белку E2 вируса КЧС на уровне живой вакцины «КС».

Опыт на 40–45-суточных поросятах проводили на фоне наличия колостральных антител к вирусу КЧС у отдельных особей, выявляемых по результатам ИФА (табл. 2).

Наличие неоднородного иммунного фона у опытных поросят является следствием внутривидового разнообразия животных с различным иммунным статусом, в том числе индивидуальных различий в кинетике элиминации колостральных антител, наблюдаемых в промышленных свинокомплексах. Это явление было отмечено ранее, в том числе и в наших исследованиях по контролю серологического статуса поросят в возрастной динамике в условиях их промышленного содержания [1, 12]. Подобная неоднородность животных более точно отражает групповой эффект последующего воздействия вакцины на формирование противовирусного иммунитета против КЧС. Результаты по выявлению и оценке содержания антител к белку E2 вируса КЧС в сыворотке крови поросят методом ИФА представлены на рисунке 2.

Таким образом, на момент первой вакцинации от 20 до 50% поросят в каждой группе имели определенный

Таблица 1. Кинематическая вязкость экспериментальных образцов и растворенной вакцины «КС»

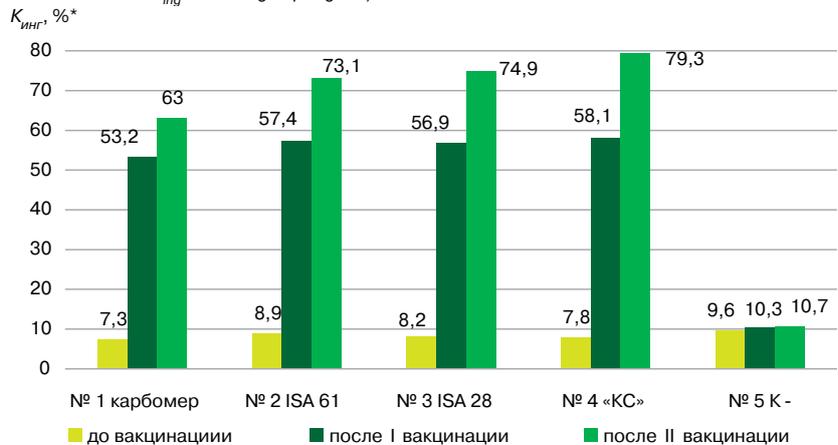
Table 1. Kinematic viscosity of experimental samples and dissolved vaccine "KS"

Адьювант/вакцина	Кинематическая вязкость, мм <sup>2</sup> /с
Карбомер	2,04
ISA 61	112,8
ISA 28	31,4
Вакцина «КС»*	1,02

\* — вакцину «КС» предварительно растворили стерильным физиологическим раствором комнатной температуры из расчета 1 доза/2 мл согласно инструкции производителя вакцины.

Рис. 1. Уровень антител к белку E2 вируса КЧС в ИФА у кроликов (приведены среднегеометрические значения  $K_{инг}$ % по группе)

Fig. 1. The level of antibodies to the E2 protein of the CSF virus in ELISA in rabbits (the mean geometric value of  $K_{инг}$ % for the group is given)



\* — пробу считали отрицательной при величине  $K_{инг} < 50\%$ ; сомнительной, если  $K_{инг}$  был в диапазоне от 50 до 60%, и положительной при величине  $K_{инг} > 60\%$ .

Таблица 2. Количество животных, имеющих до вакцинации антитела к белку E2 вируса КЧС

Table 2. Animals that have antibodies to the E2 protein of the CSF virus before vaccination

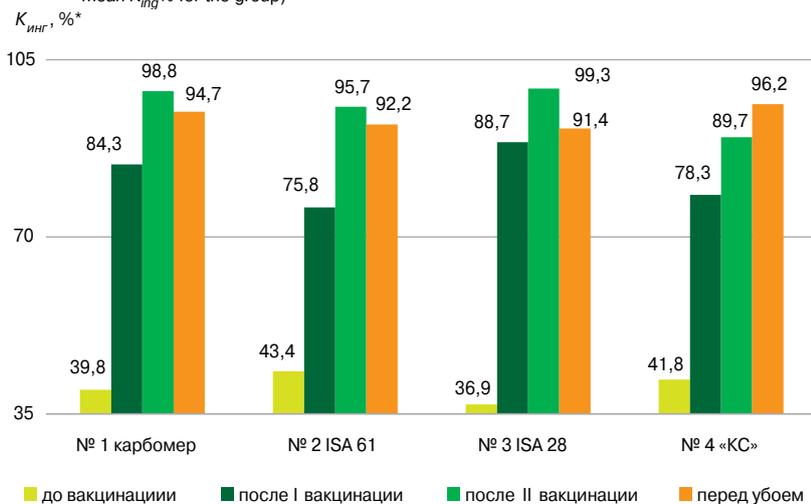
№ группы, адьювант/вакцина	Кол-во животных, имеющих результат, гол.		
	сомнительный	положительный	отрицательный
№ 1, карбомер	2	2	6
№ 2, ISA 61	1	4	5
№ 3, ISA 28	2	0	8
№ 4, вакцина «КС»	3	1	7

уровень антител к белку E2 вируса КЧС и после первой инъекции все животные во всех группах стали серопозитивными. После второй вакцинации наблюдался статистически достоверный прирост антител ( $P < 0,05$ ), уровень которых на момент исследования был практически одинаков у животных во всех группах и был сопоставим с таковым у поросят, иммунизированных живой вакциной «КС». Непосредственно перед убоем (157–162-е сутки жизни животных) наблюдали незначительное снижение уровня антител к белку E2 вируса КЧС у поросят в группах № 1–3, при этом уровень антител у поросят, иммунизированных живой вакциной «КС», оставался максимально высоким.

По результатам исследования этих же сывороток крови в РН было установлено, что все испытанные экс-

**Рис. 2.** Уровень антител к белку E2 вируса КЧС в сыворотке крови поросят (среднее геометрическое значение  $K_{инг}$  % по группе)

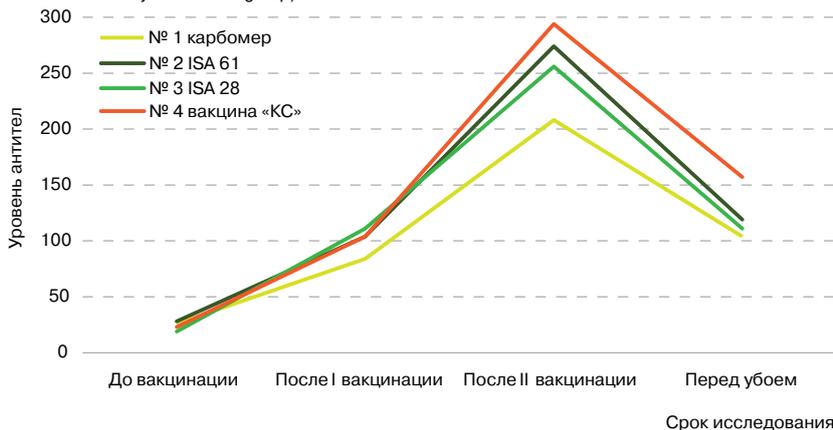
**Fig. 2.** The level of antibodies to the E2 protein of the CSF virus in the blood serum of piglets (geometric mean  $K_{инг}$  % for the group)



\* — пробу считали отрицательной при величине  $K_{инг} < 50\%$ ; сомнительной, если  $K_{инг}$  был в диапазоне от 50 до 60%, и положительной при величине  $K_{инг} > 60\%$ .

**Рис. 3.** Уровень вируснейтрализующих антител к вирусу КЧС (среднегеометрическое значение величины обратного титра антител по группе)

**Fig. 3.** The level of virus-neutralizing antibodies to the CSF virus (geometric mean value of the reverse antibody titer for the group)



периментальные образцы маркированной вакцины индуцировали синтез поствакцинальных вируснейтрализующих антител к вирусу КЧС (рис. 3).

Результаты исследований показали, что после первой вакцинации титр вируснейтрализующих антител в группах № 2 (ISA 61), № 3 (ISA 28) и № 4 (вакцина «КС») был в пределах 1:104–1:111, в группе № 1 (карбомер) он был немного ниже — 1:84. После второй иммунизации максимальный титр антител зафиксировали в группах № 2 и 4 — 1:274 и 1:294 соответственно. Далее уровень вируснейтрализующих антител у животных всех групп снижался, оставаясь, однако, на приемлемо высоком уровне до момента убоя (титр в РН > 1:100). Наиболее высокий титр вируснейтрализующих антител был зафиксирован у животных, вакцинированных живой вакциной «КС».

До вакцинации колостральные антитела к белку ERNS вируса КЧС присутствовали в сыворотке крови у 30–40% поросят в разных группах. Далее, начиная с 21-х суток после первой вакцинации и до момента убоя, у всех животных групп № 1, 2 и 3 антитела данной специфичности не были обнаружены, в то время как у всех животных, иммунизированных живой вакциной «КС» (группа № 4), антитела к белку ERNS вируса КЧС выявлялись после первой вакцинации и сохранялись до конца опыта.

### Выводы

По результатам проведенного исследования было установлено, что все экспериментальные образцы маркированной вакцины, независимо от типа используемого адьюванта, вызывали выраженный гуморальный иммунный ответ к гликопротеину E2 вируса КЧС у кроликов и поросят после двукратной вакцинации. Сравнительный анализ результатов ИФА у животных по группам показал сопоставимые значения содержания вирусспецифических антител в сыворотке крови, незначительно снижающиеся к окончанию периода откорма поросят.

Наиболее антигенно активными в отношении синтеза вируснейтрализующих антител были экспериментальные образцы вакцины, изготовленные с адьювантами ISA 61, ISA 28, и живая вакцина «КС». Самый высокий уровень вируснейтрализующих антител к моменту убоя поросят был установлен в группе поросят, иммунизированных живой вакциной «КС» (1:156). Все поросята, иммунизированные образцами маркированной вакцины, были серонегативными по отношению к гликопротеину ERNS

вируса КЧС в течение всего периода наблюдения. При этом у всех поросят, иммунизированных живой вакциной «КС», антитела данной специфичности были выявлены уже после первой вакцинации.

Таким образом, все испытанные экспериментальные образцы маркированной вакцины обладали выраженной антигенной активностью в отношении синтеза антител к гликопротеину E2 и вируснейтрализующих антител к вирусу КЧС, которые сохранялись на высоком уровне вплоть до конца опыта. При этом они не индуцировали синтез антител к гликопротеину ERNS вируса КЧС, что позволяет использовать данный подход к конструированию вакцины для реализации стратегии DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) по искоренению классической чумы свиней.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алипер Т.И., Алексеев К.П., Шемельков Е.В., Верховский О.А., Забережный А.Д. Перспектива использования маркированных вакцин против классической чумы свиней в Российской Федерации. В кн: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Армавирской биофабрики. Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов. Армавир: ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности; 2021: 54-60. [Aliper T.I., Alekseev K.P., Shemelkov E.V., Verkhovskiy O.A., Zaberezhny A.D. Prospects for the use of labeled vaccines against classical swine fever in the Russian Federation. In: Materials of the international scientific-practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Armavir biofactory. Scientific basis for the production and quality assurance of biological preparations. Armavir: All-Russian Scientific Research and Technological Institute of Biological Industry; 2021: 54-60 (In Russ.).]
- Непоклонов Е.А. Классическая чума свиней: разработка методов лабораторной диагностики и средств специфической профилактики. Докт. дис. М., 2000. [Nepoklonov E.A. Classical swine fever: development of laboratory diagnostic methods and means of specific prevention. Dr. dis. M., 2000 (In Russ.).]
- Chander V., Nandi S., Ravishankar C., Urmanu V., Verma R. Classical swine fever in pigs: recent developments and future perspectives. *Animal Health Research Reviews*. 2014;15(1):87101 (doi: 10.1017/S1466252314000024).
- Львов Д.К. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: «Медицинское информационное агентство». 2013. 1200 с. [Lvov D.K. Viruses and viral infections of humans and animals. M.: "Medical Information Agency". 2013. 1200 p. (In Russ.).]
- Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. Вирусы и вирусные вакцины. М.: Библионика. 2007. 524 с. [Sergeev V.A., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. Viruses and viral vaccines. M.: Biblionics. 2007. 524 p. (In Russ.).]
- Zhou B. Classical swine fever in China — an update minireview. *Frontiers in Veterinary Science*. 2019;6:187 (doi: 10.3389/fvets.2019.00187).
- Алипер Т.И., Сайф Л., Дрю Т., Непоклонов Е.А., Власова А.Н., Орлянкин Б.Г., Непоклонова И.В., Раев С.А., Соболева Г.Л., Капустин А.В., Верховский О.А., Гребенникова Т.В., Забережный А.Д., Шемельков Е.В., Южаков А.Г., Власова Н.Н., Алексеев К.П., Лаишевцев А.И., Мишин А.М., Котельников А.П. и др. Актуальные инфекционные болезни свиней. Руководство для студентов, научных и практических специалистов. М.: ЗооВетКнига. 2019. 400 с. [Aliper T.I., Sayf L., Drew T., Nepoklonov E.A., Vlasova A.N., Orlyankin B.G., Nepoklonova I.V., Raev S.A., Soboleva G.L., Kapustin A.V., Verkhovskiy O.A., Grebennikova T.V., Zaberezhny A.D., Shemelkov E.V., Yuzhakov A.G., Vlasova N.N., Alekseev K.P., Laishvtsev A.I., Mishin A.M., Kotelnikov A.P. and other Actual infectious diseases of pigs. Guide for students, scientific and practical specialists. M.: ZooVetKniga. 2019. 400 p. (In Russ.).]
- Blome S., Mos C., Reimann I., König P., Beer M. Classical swine fever vaccines — State-of-the-art. *Veterinary Microbiology*. 2017;206:10-20 (doi: 10.1016/j.vetmic.2017.01.001).
- Dong X.N., Chen Y.H. Marker vaccine strategies and candidate CSFV marker vaccines. *Vaccine*. 2007; 25(2):205-230 (doi: 10.1016/j.vaccine.2006.07.033).
- OIE Terrestrial Manual 2019. Chapter 3.8.3. Available from: [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.08.03\\_CSF.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.03_CSF.pdf) [Accessed by 3th March 2022].
- Сергеев В.А., Орлянкин Б.Г., Алексеев К.П., Забережный А.Д., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А. Вакцины и стратегия вакцинации против классической чумы свиней. *Ветеринария*. 2018; 4:3-11. [Sergeev V.A., Orlyankin B.G., Alekseev K.P., Zaberezhny A.D., Aliper T.I., Nepoklonov E.A. Vaccines and vaccination strategy against classical swine fever. *Veterinary*. 2018;4:3-11 (In Russ.).]
- Алексеев К.П., Раев С.А., Южаков А.Г., Шемельков Е.В., Латышев О.Е., Елисеева О.В., Костина Л.В., Цибецов В.В., Стаффорд В.В., Кунаков К.Ю., Верховский О.А., Забережный А.Д., Разработка и испытание образцов рекомбинантной субъединичной вакцины против классической чумы свиней. *Сельскохозяйственная биология*. 2019;54(6):1236-1246. [Alekseev K.P., Raev S.A., Yuzhakov A.G., Shemelkov E.V., Latyshev O.E., Eliseeva O.V., Kostina L.V., Tsibezov V.V., Stafford V.V., Kunakov K.Y., Verkhovskiy O.A., Zaberezhny A.D., Development and testing of samples of recombinant subunit vaccine against classical swine fever. *Agricultural biology*. 2019;54(6):1236-1246. (In Russ.)] (doi: 10.15389/agrobiology.2019.6.1236rus).
- Wang F.I., Deng M.C., Huang Y.L., Chang C.Y. Structures and Functions of Pestivirus Glycoproteins: Not Simply Surface Matters. *Viruses*. 2015;7(7):3506-3529 (doi: 10.3390/v7072783).
- Madera R., Gong W., Wang L., Burakova Y., Llellish K., Galliher-Beckley A., Niefeld J., Henningson J., Jia K., Li P., Bai J., Schlup J., McVey S., Tu C., Shi J. Pigs immunized with a novel E2 subunit vaccine are protected from subgenotype heterologous classical swine fever virus challenge. *BMC Veterinary Research*. 2016;12(1):197 (doi: 10.1186/s12917-016-0823-4).
- Tizard IR Vaccines for Veterinarians. *ELSEVIER*. 2021. 361 p.
- Kaurav M, Madan J, Sudheesh MS, Pandey RS. Combined adjuvant-delivery system for new generation vaccine antigens: alliance has its own advantage. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018; 46(3):818-831. (doi:10.1080/21691401.2018.1513941).

## ОБ АВТОРАХ:

**Шемельков Евгений Владимирович**, к.в.н., начальник ОКК ООО «Ветбиохим»  
**Булгаков Александр Дмитриевич**, микробиолог ОКК ООО «Ветбиохим»  
**Куликова Татьяна Сергеевна**, микробиолог ОКК, ООО «Ветбиохим»  
**Верховский Олег Анатольевич**, д.б.н., президент, Научно-исследовательский институт диагностики и профилактики болезней человека и животных (АНО НИИ ДПБ)  
**Кунаков Константин Юрьевич**, специалист отдела клинических исследований и мониторинга, ООО «Ветбиохим»  
**Котельников Александр Павлович**, руководитель отдела клинических исследований и мониторинга, ООО «Ветбиохим»  
**Алипер Тарас Иванович**, д.б.н., председатель совета директоров, ООО «Ветбиохим»

## ABOUT THE AUTHORS:

**Shemelkov Evgeny Vladimirovich**, Ph.D., Head of the quality control department, LLC "Vetbiohim"  
**Bulgakov Alexander Dmitrievich**, Microbiologist of the quality control department, LLC "Vetbiohim"  
**Kulikova Tatyana Sergeevna**, Microbiologist of the quality control department, LLC "Vetbiohim"  
**Verkhovskiy Oleg Anatolyevich**, Doctor of Biological Sciences, President, Scientific Research Institute for Diagnostics and Prevention of Human and Animal Diseases  
**Kunakov Konstantin Yurievich**, Specialist of the Department of Clinical Research and Monitoring, LLC "Vetbiohim"  
**Kotelnikov Alexander Pavlovich**, Head of the department of clinical research and monitoring LLC "Vetbiohim"  
**Aliper Taras Ivanovich**, Doctor of Biological Sciences, Chairman of the Board of Directors, LLC "Vetbiohim"