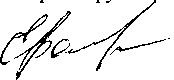
ВолосниковаЕкатеринаАлександровнаПолучениекомпонентовполиэпитопнойвакциныпротивВИЧСПИДдиссертациякандидатабиологическихнаукВолосниковаЕкатеринаАлександровнаМестозащитыГоснаучцентрвирусологииибиотехнологииВекторКольцовосилРГБОД

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ВИРУСОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ «ВЕКТОР»**

***На правах рукописи***



ВОЛОСНИКОВА Екатерина Александровна

ПОЛУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПОЛИЭПИТОПНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИЧ/СПИД

1. Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, Лебедев Леонид Рудольфович

Кольцово-2012

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

**Часть I ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ 5**

**Актуальность проблемы 5**

[**Цели и задачи исследования 8**](#bookmark2)

[**Научная новизна и практическая значимость работы 8**](#bookmark3)

**Положения, выносимые на защиту 10**

**Апробация работы 10**

[**Публикации 11**](#bookmark4)

[**Объем и структура диссертации 12**](#bookmark5)

[**Личный вклад автора 12**](#bookmark6)

[**Часть II ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 14**](#bookmark7)

**2Л Способы создания вакцинных препаратов, особенности 14**

**получения вакцин против ВИЧ/СПИД ^ ^**

**2ЛЛ Способы создания вакцинных препаратов**

**17**

**2Л.2 Особенности получения вакцин против ВИЧ/СПИД**

**2Л.З Способы создания молекулярных конструкций 27**

**нанобиочастиц для использования в медицинской практике**

**2 Л .4 Способы создания молекулярных конструкций**

**29**

**нанобиочастиц для доставки ДНК-вакцин.**

1. **Получение рекомбинантных белков как компонентов для 34 создания субъединичных вакцинных препаратов, в том числе против ВИЧ/СПИД**

**39**

1. **Методы получения нуклеотидного материала для фармацевтических целей**
2. [**Методы получения конъюгатов медицинских средств . ,**](#bookmark14)

[**Часть III МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 50**](#bookmark15)

[**Часть IV РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ 56**](#bookmark28)

* 1. [**Оптимизация способа получения рекомбинантного белка ТВ1 56**](#bookmark29)
  2. **Масштабирование процесса получения рекомбинантного 66 белка ТВ1**
  3. **Исследование процессов получения конъюгатов с**

**71**

**полисахариднои матрицей**

* 1. **Разработка метода получения плазмидной pcDNA-TCI 81**
  2. **Получение вакцинной конструкции**
  3. **Исследования физико-химических свойств рекомбинантного**

86

**белка ТВ1 в виде монопрепарата, в составе конъюгата и**

**вакцинной конструкции**

[**Заключение** 93](#bookmark42)

[**Часть V ВЫВОДЫ** 96](#bookmark43)

**Список опубликованных работ по теме диссертации** 97

[**Часть VI Библиографический список** 99](#bookmark44)

[**Часть V Приложения** 129](#bookmark45)

**Список использованных сокращений**

а. о. - аминокислотный остаток АГ - антиген АТ - антитела

ВИО - вирус иммунодефицита обезьян

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВИЧ-1 - вирус иммунодефицита человека первого типа

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

дсРНК - двуспиральная рибонуклеиновая кислота

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛПС - липополисахариды

МУК - методические указания

НД - научная документация

ООН - организация объединенных наций

п. н. - пар нуклеотидов

ПААГ - полиакриламидный гель

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

ФСБ - фосфатно-солевой буфер

ФСП - фармакопейная статья предприятия

ЦТЛ - цитотоксические Т-лимфоциты

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭФ - электрофорез

FDA - Food and Drug Administration

MVA - Modified Vaccinia virus Ankara

TBI - T- и В-клеточный иммуноген

TCI - Т-клеточный иммуноген

**Часть I ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы**

Уровень заболеваемости СПИДом в мире неуклонно растет. По данным ВОЗ, общее количество заболевших превысило 40 млн. человек, более 22 млн. уже умерли от СПИДа. Наиболее подвержены ВИЧ-инфекции дети и молодые люди до 25 лет, которые составляют примерно четвертую часть от общего числа людей, живущих со СПИДом. Согласно данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом число ВИЧ-инфицированных в России на 2010 оценивается в 589581 человек, в том числе 5 227 детей в возрасте до 15 лет [222]. Россия входит в "тройку лидеров" по скорости заражения ранее неинфицированных граждан.

Поэтому разработка новых подходов для создания эффективной профилактической и терапевтической вакцины против ВИЧ является чрезвычайно актуальной задачей.

Создание эффективной и безопасной вакцины против ВИЧ/СПИД является одной из приоритетных задач современной вакцинологии, что связано с неуклонным ростом заболеваемости СПИД в разных странах мира и РФ. В России важность работ по созданию вакцины против ВИЧ/СПИД подчеркивается Постановлением правительства РФ от 25 декабря 2007г. № 1905-Р.

К сожалению, многочисленные исследования в области создания высокоэффективносй и бензопасной вакцины против ВИЧ в мире до сих не увенчались успехом. Разработка безопасной и эффективной анти-ВИЧ-1 вакцины - несомненно, лучший способ контроля за распространением эпидемии ВИЧ-инфекции путем формирования стойкого иммунитета у вакцинированного населения [117].

Среди многих направлений по созданию антиВИЧ-вакцин можно выделить подходы, связанные с использованием молекулярных конструкций, включающих В- и Т- клеточные иммуногены. Одним из перспективных

современных направлений конструирования вакцин является объединение В- и Т- клеточных иммуногенов ВИЧ в одной молекулярной конструкции.

Ранее в ГНЦ ВБ «Вектор» А.М. Ерошкиным и сотр. [115] была предложена модель белка-антигена - кандидата для создания вакцины против ВИЧ. Белок TBI содержит четыре Т-клеточных эпитопа и пять В- клеточных эпитопов из белков ВИЧ-1 Env и Gag. Позднее на его основе был создан оригинальный искусственный иммуноген - кандидат в вакцины против HIV-I [33, 39]. Его конструкция являлась по сути субъединичной, сочетая в себе и иммуноген и стимулятор иммунного ответа (индуктор интерферонов - дсРНК). Конструкция обладала хорошей иммуногенностью и вызывала наработку высоких титров антител против ВИЧ и проявляла высокий титр вирус-нейтрализующих антител. [39].

Дальнейшее совершенствование конструкции привело к идее об использовании второго иммуногенного компонента - pcDNA-TCI, который бы обеспечивал формирование Т-клеточного иммунного ответа. Т-клеточный иммуноген был разработан С.И. Бажаном [84]. Плазмида pcDNA-TCI (ДНК- вакцина) кодирует искусственный поли-СТЕ-эпитопный Т-клеточный иммуноген (TCI, Т Cell Immunogen), содержащий более 80 Т-клеточных эпитопов из основных вирусных белков *Eng, Gag, Pol, Nef.*

Использование данного подхода позволило создать в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» кандидатную вакцину против ВИЧ\СПИД, названную КомбиВИЧвак. Она не имеет аналогов по структуре белкового и ДНК- иммуногенов, составу вакцинной конструции. Доклинические исследования вакцины КомбиВИЧвак показали ее высокую специфическую активность и безвредность при испытании на животных, в настоящее время она находится на первой стадии клинических испытаний (Разрешение Росздрванадзора МЗиСР РФ на проведение первой фазы клинических испытаний вакцины «КомбиВИЧвак» №133 от 30 марта 2010г.).

Следует отметить, что как белок TBI, так и ДНК-TCI не имеют природных аналогов, являются результатом теоретических исследований и расчетов, проводимых с целью конструирования новых наиболее активных компонентов белковой и нуклеиновой природы, которые при попадании в организм могут сформировать специфический антиВИЧ иммунитет. Информация об их физико-химических свойствах практически отсутствует. Вместе с тем, изучение физико-химических свойств рекомбинантных веществ, используемых в вакцине, предоставляет необходимую информацию о молекулярной массе, спектральных характеристиках, об устойчивости активных в иммуногеном отношении компонентов к биодеградации и выборе веществ для защиты от ферментов, условиях хранения, и т.д. Аналогичные характеристики как белка ТВ1, так и ДНК-ТС1 исследованы не в полном объеме, но являются существенной информацией для конструирования вакцины КомбиВИЧвак.

С другой стороны, очевидно, что важной составляющей всего комплекса работ по созданию вакцин на основе биотехнологических компонентов, является разработка способов их получения, очистки, которые должны обеспечить воспроизводимость процесса и высокое качество этих субстанций. От этого зависят специфические иммуногенные свойства вакцины и ее токсичность. Все это в равной степени относитя к разработке технологичесикх приемов получения высококачественных компонентов белка ТВ1 и ДНК-ТС1, соответствующих требованиям, предъявляемым к генно-инженерных препаратам. В этом плане выбранные технологические схемы и способы получения активных компонентов должны быть хорошо масштабируемы и воспроизводимы.

**Цель и задачи исследования**

Цель - усовершенствование и масштабирование технологий выделения и очистки компонентов полиэпитопной кандидатной вакцины против ВИЧ/СПИД. Исследование и оптимизация условий, обеспечивающих воспроизводимость биотехнологических процессов.

В связи с целью исследования необходимо было решить следующие задачи:

* Подобрать оптимальные условия выделения и очистки белка ТВ1 из клеток с минимальным содержанием примесных компонентов с целью увеличения выхода целевого белка и его чистоты.
* Исследовать возможности масштабирования процесса получения рекомбинантного белка ТВ1
* Подтвердить воспроизводимость выбранных технологических процессов выделения и очистки белка ТВ1 и охарактеризовать серии белка.
* Исследовать физико-химические свойства рекомбинантного белка ТВ1, его конъюгата и вакцинной конструкции.
* Оптимизировать процесс конъюгирования. Эмпирически подобрать количественные соотношения и условия проведения процесса конъюгирования компонентов конструкции: декстрана, белка ТВ1 и положительно заряженных молекул спермидина.
* Оптимизировать процесс очистки субстанции ДНК плазмиды рсБЫА-ТСЛ с целью увеличения ее выхода и чистоты.

**Научная новизна и практическая значимость работы**

Впервые при помощи компьютерных программ была усовершенствована схема получения рекомбинантного белка ТВ1, что позволило сократить количество стадий очистки и себестоимость процесса, а также достичь высокой чистоты (до 96%) и оптимального выхода целевого белка (60%).

При проведении масштабирования процесса по оптимизированной технологии очистки рекомбинантного белка ТВІ показана полная идентичность получаемого продукта.

Впервые исследован процесс конъюгирования белка ТВІ с полимерами и показана возможность получения конъюгатов полисахаридов с белками- антигенами с заранее заданными свойствами и соотношением компонентов.

Впервые проведены физико-химические исследования вакцины и ее отдельных компонентов: изучена температурная и ферментативная

устойчивость, сняты спектральные характеристики, показана стабильность вакцинного препарата при хранении. Полученные данные показали неизменность свойств белка при оптимизации и масштабировании процесса выделения, что гарантирует сохранность его свойств.

Полученные сведения о свойствах белка, технологических приемах, контрольных точках и методах контроля вошли в раздел Инструкции по изготовлению и контролю вакцины «КомбиВИЧвак». В соответствии с данной инструкцией были наработаны серии белка ТВІ для изготовления 5 серий вакцины «КомбиВИЧвак», используемых для проведения доклинических и клинических испытаний.

Также на основании полученных данных были оформлены СОП:

СОП СТИ № 2.1-055/01-2011 Разрушение биомассы ТВІ; СОП СТИ № 2.1-057/01-2011 Отмывки, растворение осадка тел включения и

восстановление белка ТВІ;

СОП СТИ № 2.1-056/01-2011 Хроматографическая очистка белка

ТВІ;

СОП СТИ № 2.1-054/01-2011 Ренатурация и получение готовой

субстанции белка ТВІ.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Усовершенствованная технология получения рекомбинантного белка ТВ1 позволяет получать белок высокой чистоты (до 96%) с выходом белка (до 60% от его исходного содержания) и примесью эндотоксина менее 25 ЕЭ/дозу.
2. Масштабирование процесса получения рекомбинантного белка ТВ1 позволяет сохранять качество и выход получаемой субстанции белка на высоком уровне.
3. Предложенные параметры процесса конъюгирования позволяют получать конъюгаты полисахаридов с белком ТВ1 с заранее заданными соотношениями компонентов и зарядом.
4. Предложенная технология выделения и очистки субстанции рсОЫА-ТСТ позволяет увеличить выход (до 1мг/1г клеток) и чистоту (до 97%) получаемого плазмидного материала.

**Апробация работы**

Материалы и результаты исследований по теме диссертации были представлены на российских и международных конференциях: «Молекулярная медицина и биобезопасность». 6-я междунар. конф., 10-11 нояб. 2009г., Москва» (Диплом 2 степени)

«Биотехнология: состояние и перспективы развития» 5-й Московский междунар. конгресс, Москва, 16-20 марта 2009 г.». (Диплом 3 степени)

Науч.-практ. конф. молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора, Оболенск, 21-22 апр. 2009 г.». «Биотехнология: состояние и перспективы развития: VI Московский междунар. конгресс, 21-25 марта 2011г.».

Работа выполнена во ФГУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора в 2009-2011гг. в рамках научных тем организации и по грантам государственных научно-технических программ "Новейшие методы биоинженерии", "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники, подраздел: «Защита от патогенов», по Федеральной Государственной программе “Вакцины нового поколения и диагностические системы будущего”, постановление правительства РФ от 25 декабря 2007г. № 1905-Р.

**Публикации**

По результатам, полученным в процессе работы, опубликовано 6 статей (из них 4 в реферируемых журналах) и 3 тезисов в сборниках конференций и конгрессов.

1. Volosnikova Е.А., Akulova N.I., Gogina Ya.S., Levagina G.M., Mikhailova Y.K., Lebedev L.R., Podgomyi V.F., Telegina Yu.V.. Development of technology for purification of plasmid DNAs for pharmaceutical purposes // Applied Biochemistry and Microbiology. - 2010.-№9. - pp.59 - 64.
2. Волосникова E.A., Акулова Н.И., Гогина Я.С., Левагина Г.М.,

Михайлова В.К., Лебедев Л.Р., Подгорный В.Ф., Телегина Ю.В. Разработка

технологии очистки плазмидной ДНК для фармацевтических целей // Биотехнология,- 2010.-№2.- С.59-64.

1. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Акулова Н.И. Очистка

рекомбинантного белка TBI - антигена ВИЧ// Биотехнология. - 2010. -№4. - С.65-68.

1. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Каплина О.Н., Карпенко Л.И., Акулова Н.И., Рослякова Е.Ю. Иммунологическая характеристика вакцины КомбиВИЧвак против ВИЧ/СПИД. Совершенствование способов получения // Вест. Урал. мед. академ. науки. - 2010. - №2\1 (29). - С. 245. - (Тематич. вып. по аллергологии и иммунологии).
2. Волосникова Е.А. Исследование процесса образования

конъюгатов для создания вакцинных конструкций// Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2011. - Т.31. - №6. - С.141-145.

1. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Акулова Н.И., Рослякова Е.Ю. Очистка рекомбинантного белка TBI как компонента нановакцины против ВИЧ/СПИД. [Электронный ресурс]//Биотехнология и биомедицинская инженерия: Сб. тр. 3-й Всерос. науч.- практич. конф. с междунар. участием, посвящённой 75- летию Курского мед. ун-та/под ред. проф. В.А. Лазаренко [и др.] - Курск, 2010.- С. 45-47.
2. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р. Усовершенствование процесса очистки рекомбинантного белка TBI - компонента вакцины против ВИЧ//Биотехнология в интересах экологии и экономики Сибири и Дальнего Востока: Сб. тр. 1-й Всерос. науч.- практич. конф. - Улан-Удэ, 2010.- с. 170- 172.

**Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 133 страницах, состоит из 7 разделов: «Общая характеристика работы», «Обзор литературы»,

«Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы», «Библиографический список» и «Приложения». Работа содержит 26 рисунков, 10 таблиц. Библиография представлена 236 источниками отечественных и зарубежных авторов.

**Личный вклад автора**

Лично соискателем были проведены теоретические расчеты и получена основная часть экспериментальных результатов: выделение и очистка рекомбинантного белка TBI, масштабирование процесса выделения белка, конъюгация белка TBI с полимерами, получение связанных частиц конъюгата белка TBI с дсРНК, выделение и очистка плазмидной ДНК TCI, физико-химические исследования белка TBI, его конъюгата и вакцинной

конструкции. Кроме того, соискатель принимал участие в изготовлении 5 серий вакцины КомбиВИЧвак для доклинических и первой фазы клинических испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Усовершенствован процесс очистки белка-антигена ТВ1. Представленный способ очистки представляет собой две последовательные хроматографии на одном сорбенте при значениях pH ниже и выше изоэлектрической точки молекул белка. В усовершенствованном технологическом процессе сокращено количество хроматографических стадий (с 3-х до 2-х) и их продолжительность. Оптимизированный процесс позволил достичь высокой чистоты (до 96%) и выхода белка (до 60% от его исходного содержания).
2. Проведенное масштабирование технологического процесса показало, что при увеличении объема используемой для выделения биомассы, качество (чистота до 96%) и выход (до 60% от его исходного содержания) получаемой субстанции белка сохраняются на высоком уровне. Идентичность образцов белка ТВ1, полученных при масштабировании, образцам, полученным по исходной технологии, была подтверждена путем определения молекулярной массы, спектральных характеристик, устойчивости к температурным и ферментативным воздействиям.
3. При исследовании процесса образования трехкомпонентных конъюгатов впервые установлено, что, варьируя количеством образующихся активных групп при активации декстрана, последовательностью внесения компонентов (белка-антигена и спермидина), длительностью реакций конъюгирования, можно получать конъюгаты полисахаридов с белками- антигенами с заранее заданными свойствами по молярному соотношению и заряду.
4. Разработан процесс выделения и очистки субстанции рсОКА-ТС1 для центрального ядра молекулярной конструкции. В результате корректировки процесса удалось увеличить выход (до 1мг/1г клеток) и чистоту (до 97%) получаемого препарата рсПМА-ТО.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

По результатам, полученным в процессе работы, опубликовано 6 статей (из них 4 в реферируемых журналах) и 3 тезисов в сборниках конференций и конгрессов.

1. Volosnikova Е.А., Akulova N.I., Gogina Ya.S., Levagina G.M., Mikhailova Y.K., Lebedev L.R., Podgomyi V.F., Telegina Yu.V.. Development of technology for purification of plasmid DNAs for pharmaceutical purposes // Applied Biochemistry and Microbiology. - 2010.-№9. - pp.59 - 64.
2. Волосникова E.A., Акулова Н.И., Гогина Я.С., Левагина Г.М.,

Михайлова В.К., Лебедев Л.Р., Подгорный В.Ф., Телегина Ю.В. Разработка технологии очистки плазмидной ДНК для фармацевтических целей // Биотехнология.- 2010.-№2.- С.59-64.

1. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Акулова Н.И. Очистка

рекомбинантного белка TBI - антигена ВИЧ// Биотехнология. - 2010. -№4. - С.65-68.

1. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Каплина О.Н., Карпенко Л.И., Акулова Н.И., Рослякова Е.Ю. Иммунологическая характеристика вакцины КомбиВИЧвак против ВИЧ/СПИД. Совершенствование способов получения // Вест. Урал. мед. академ. науки. - 2010. - №2\1 (29). - С. 245. - (Тематич. вып. по аллергологии и иммунологии).
2. Волосникова Е.А. Исследование процесса образования

конъюгатов для создания вакцинных конструкций// Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2011. - Т.31. - №6. - С.141-145.

1. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Акулова Н.И., Рослякова Е.Ю.

Очистка рекомбинантного белка TBI как компонента нановакцины против ВИЧ/СПИД. [Электронный ресурс]//Биотехнология и биомедицинская инженерия: Сб. тр. 3-й Всерос. науч.- практич. конф. с междунар. участием, посвящённой 75- летию Курского мед. ун-та/под ред. проф. В.А. Лазаренко [и др.] - Курск, 2010,- С. 45-47.

7. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р. Усовершенствование процесса очистки рекомбинантного белка TBI - компонента вакцины против ВИЧ//Биотехнология в интересах экологии и экономики Сибири и Дальнего Востока: Сб. тр. 1-й Всерос. науч.- практич. конф. - Улан-Удэ, 2010.- с. 170-

172.

1. Волосникова Е.А., Карпенко Л.И., Бажан С.И., Лебедев Л.Р., Масычева

В.И., Ильичев A.A., Нечаева Е.А., Дроздов И.Г., Онищенко Г.Г. Биотехнологические аспекты создания нановакцины против ВИЧ КомбиВИЧ вак.// Биотехнология: состояние и перспективы развития: 5-й Московский междунар. конгресс, Москва, 16-20 марта 2009г. Материалы конгресса.- М.,2009.-ч.1.- С.220-221.- На англ.яз.//Там же.- С.221.

1. Волосникова Е.А., Лебедев Л.Р., Акулова Н.И. Биотехнологические подходы к очистке рекомбинантного белка TBI// «Молекулярная медицина и биобезопасность». 6-я междунар.конф., 10-11 нояб. 2009 г., Москва: Сб. материалов, науч. программа, тез.- М., 2009.- С.57-59.
2. Волосникова Е.А.,Лебедев Л.Р.,Масычева В.И. Характеристика препарата рекомбинантного белка TBI - компонента вакцины против ВИЧ, полученного разными способами //"Биотехнология: состояние и перспективы развития: VI Московский междунар. конгресс, 21 - 25 марта 2011г. : Материлы конгресса - М., 2011. - 4.1. - С.437-438. - То же на англ. языке. - С 438.

Часть VI Библиографический список

1. Азаев М.Ш., Лебедев Л.Р., Кузьмичева Г.А., Туманов Ю.В., Донченко H.A., Татьков С.И., Носарева О.В., Ильичев A.A. Исследование роли искусственных микробактериальных частиц в реализации иммунологических процессов при экспериментальном туберкулезе животных.// Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 2. -

С. 38-42.

1. Азаев М.Ш., Лебедев Л.Р., Туманов Ю.В., Смирнова О.Ю., Кузьмичёва Г.А., Боднев С.А., Донченко H.A., Татьков С.И. Получение искусственных микобактериальных частиц и исследование их иммуногенных свойств.//Биотехнология. - 2004. - №4. - С. 34-40.
2. Андреева И.С., Лебедев Л.Р., Синичкина С. А., Пучкова Л.И., Пустошилова Н.М. Исследование биосинтеза интерферона альфа-2 и факторов некроза опухолей на стадиях культивирования.//Молек. генетика, микробиол. и **BHpycon.-1996.-N.3.-c.23-26.**
3. Афиногенова Г.Н., Пустошилова Н.М., Смолина М.П., Рябченко A.B. Методы обнаружения бактериальных эндотоксинов в препаратах рекомбинантных белков.//Бюллетень СО РАМН.-2007.-№5(127).-С.73-

77.

1. Бактериальные эндотоксины / ОФС 42-0062-07. - М., 2007.
2. Бессонова Н. К. Разработка карбоксиэтильной схемы химической модификации полисахаридов с целью создания новых лекарственных веществ. Дисс.канд. хим. наук. СПб.: СПХФИ. 1995. - 206 с.
3. Блатун Л.А., Светухин А.М., ПальцинА.А., Ляпунов H.A., Агафонов

В.А. Клинико-лабораторная эффективность современных мазей на полиэтиленгликолевой основе при лечении гнойных ран.//Антибиотики и химиотерапия.- 1999.-N7.- с. 25-31.

1. Вакцинопрофилактика: Справочник для врачей / Таточенко В.Н., Озерцковский H.A., Соколова А.Ф. и др. /Под ред. В .К. Таточенко, H.A. Озерцковского. — М.,1994.
2. Волосникова Е.А., Акулова Н.И., Гогина Я.С., Левагина Г.М., Михайлова В.К., Лебедев Л.Р., Подгорный В.Ф., Телегина Ю.В. Разработка технологии очистки плазмидной ДНК для фармацевтических целей // Биотехнология.- 2010.-№2,- С.59-64.
3. Галаев И.Ю. Новые методы очистки белков. Аффинная ультрафильтрация. //Биохимия. -1999. Т.64. - С.1013-1021.
4. Гловер Д. Клонирование ДНК. Методы. - М.: Мир, 1988; Генная инженерия растений. Лабораторное руководство / Дж. Дрейпер, Р. Скотт, Ф. Армитидж, Р. Уолден. - М.: Мир, 1991.
5. Гончарук С. А Мембранные белки семейства KCNE: создание

эффективных бактериальных штаммов-продуцентов, очистка и изучение структурных особенностей: автореф. дис. канд. биолог, наук. Москва, 2008, 23 с.

1. Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Николаева И.А., Карамов Э.В., Коробова

С.В., Хаитов P.M. Клинические испытания анти-ВИЧ/СПИД-вакцин: современное сотояние //Цитокины и воспаление,- 2005.- № 3.- с.63-69

1. Гудков Д.А. Получение растворимой формы белков с активностью органофосфатгидролазы: автореф. дис. канд. хим. наук. Москва, 2009, 19 с.
2. Гусаров Д. А. Способы очистки биофармацевтических белков от эндотоксинов клеточной стенки // Биофармацевтический журнал. 2009. Т. 1. №3. С. 10-17
3. Даниленко Е.Д., Лебедев Л.Р., Сысоева Г.М., Гамалей С.Г., Батенева A.B., Устименко С.Ю., Масычева В.И. Поиск способов улучшения терапевтических свойств фактора некроза опухолей альфа как средства лечения онкопатологии.// Российский иммунологический журнал. - 2008. -Т.2 (11).- № 2-3. - С. 306.
4. Елистратов П. А. Новый эффективный подход для получения рекомбинантных белков основного фактора роста фибропластов (FGF- 2) и лиганд-связывающего внеклеточного домена рецептора II типа TGF-ß (TßRII-ED) в E.Coli.: автореф. дис. канд. биол. наук. Москва, 2011,24 с.
5. Ерошкин А.М., Жилкин П.А., Шамин В.В. Конструирование четырехспирального белка - возможной вакцины против вируса иммунодифицита человека (Н1У-1).//Мол.биол.-1993.-Т.27.-]ЧГ.З.- с.538- 551.
6. Иванов В. Т., Вольпина О. М., Андронова Т. М. Пептидные антигены и адъюванты в синтетических вакцинах.//ЖВХО.-1988.- 33(5).-С. 523- 530.
7. Иванов В.И. Круговой дихроизм и структура комплементарных нуклеиновых кислот. // Молек. биол. 1973. Т. 7. С. 104-140
8. Ильичев A.A., Карпенко JI. И., Некрасова H.A., Лебедев Л. Р., Игнатьев Г. М., Агафонов А. П., Белавин П. А., Серегин С. С., Данилюк

Н. К., Бажан С. И. Использование различных систем доставки ВИЧ-1 ДНК-вакцины, кодирующей поли-ЦТЛ-эпитопный иммуноген.// Вестник Российской академии медицинских наук. - 2005. - №1. - С. 41-

43.

1. Композиции и способы доставки генетического метариала. Патент РФ № 2174845. Дэвид Б. ВЕЙНЕР (Ш), Вилльям В. ВИЛЛЬЯМС (Ш), Бин

ВАНГ (CN), Лесли Р. КОНИ (US), Майкл Дж. МЕРВА (US), Винсент Р. ЗУРАВСКИ мл. (US). Per. номер заявки: 95117922/14

1. Конъюгаты, полученные из комплексов металлов и олигонуклеотидов, средства, содержащие конъюгаты, их использование в радиодиагностике, а также способ их получения. Патент РФ 97102039/14. Лудгер ДИНКЕЛЬБОРГ (DE); Кристоф-Штефан ХИЛЬГЕР (DE); Ульрих НИДБАЛЛА (DE); Йоханнес ПЛАТЦЕК (DE); Бернд РАДЮХЕЛЬ (DE); Ульрих ШПЕК (DE); Ларри ГОЛД (US); Вольфганг ПИКЕН (DE). Опубл. 27.04.2001.
2. Корепанова А.В., Ерошкин А.М., Иванисенко М.А., Микрюков Н.Н., Лебедев Л.Р., Пустошилова Н.М., Петренко В.А., Ильичев А.А. Получение мутантного фактора некроза опухолей человека с повышенной устойчивостью к протеазам.//Мол.биология.-1994.-Т.28.- Вып.1.-с.143-149.
3. Корниенко И.В., Водолажский Д.И., Вейко В.П., Щербаков В.В., Иванов П.Л. (2001) Подготовка биологического метериала для молекулярно-генетических идентификационных исследований при массовом поступлении неопознанных тел. - Ростов на Дону: «РостИздат». 2001. - 127с.
4. Коробко В.Г., Добрынин В.Н., Давыдов И.В., Лебедев Л.Р., Гилева И.П., Пустошилова Н.М., Петренко В.А. Получение и бактериальная экспрессия мутантного гена лимфотоксина человека.//Биоорган. химия.-1993.-Т.19.-Н4.-с.414-419.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. — М. : Высшая школа, 1968.
6. Ларионова Н. И., Дюшен Д., Кувре П., Олливон М., Греф Р.. Разработка микро- и наносистем доставки лекарственных средств Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева) -2008/- т. LII,- № 1/-с/48-56
7. Лебедев Л.Р, Азаев М.Ш.,.Туманов Ю.В, Сизов A.A., Ильичев A.A., Татьков С.И. Искусственные микробактериальные частицы для иммунизации против туберкулеза // Докл.АН.- 2002.- Т.387, № 2.-

С.272-275.

1. Лебедев Л.Р., Андреева И.С., Пустошилова Н.М. Исследование биосинтеза рекомбинантного лимфотоксина человека в клетках Е.сой.//Биотехнология.-1996.-М.1.-с.9-12.
2. Лебедев Л.Р., Белявская В.А. Получение высокополимерных антигенных структур с повышенными иммуногенными свойствами.//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2003. -№ 6.-С. 41-45.
3. Лебедев Л.Р., Булычев Л.Е., Бабкин И.В., Нестеров А.Е., Носарева О.В., Бабкина И.Н. Изучение цитокинового профиля при иммунизации геном интерлейкина-2 человека в составе рекомбинантной плазмиды.// Иммунология. - 2007. - № 3. - С. 143-147.
4. Лебедев Л.Р., Еилева И.П., Карпенко Л.И., Ерошкин А.М. Конструирование оригинальных искусственных иммуногенов - кандидатов в вакцины против HIV-I.// Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2000. - № 3. - С. 36-40.
5. Лебедев Л.Р., Еончарова Е.П, Сизов A.A., Булычев Л.Е., Одегов А.М., Игнатьев Г.М., Рыжиков А.Б. Модель молекулярных конструкций комбинированной дивакцины // Докл. АН.- 2002.- Т. 384, № 1.- С. 123-

125.

1. Лебедев Л.Р., Гончарова Е.П., Сизов A.A., Булычев Л.Е., Одегов А.М., Рыжиков А.Б. Экспериментальное моделирование молекулярных конструкций комбинированных вакцин. // Молекуляр. Биология.- 2003,- Т.37, № 3.- С.544-549.
2. Лебедев Л.Р., Зернов Ю.П., Андреева И.С., Пустошилова Н.М.

Разработка технологии получения фактора некроза опухолей и его исследования.//Биотехнология,-1995 .-N. 12.-е. 19-24.

1. Лебедев Л.Р., Зернов Ю.П., Канынина A.B., Кривопалова Г.Н.,

Литовченко Л.Л., Пустошилова Н.М. Оптимизация процесса биосинтеза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при культивировании рекомбинантного штамма E.coli SG 200- 50/pGGF.//BHOTexHonorHH.-1998.- N.2.-C.44-51

1. Лебедев Л.Р., Карпенко Л.И., Даниленко Е.Д., Рыжиков А.Б., Бажан

С.И., Масычева В.И., Ильичев A.A. Молекулярные конструкции

нанобиочастиц для вакцинологии.// Российский иммунологический журнал.-2008. - Т.2 (11). - № 2-3. - С. 337.

1. Лебедев Л.Р., Карпенко Л.И., Порываева В.А., Азаев М.Ш., Рябчикова

Е.И., Гилева И.П., Ильичев A.A. Конструирование вирусоподобных частиц, экспонирующих эпитопы ВИЧ-1// Молекуляр. биология.- 2000.- Т.34, № 3,- С.480-485.

1. Лебедев Л.Р., Пустошилова Н.М., Андреева И.С., Синичкина С.А. Получение лимфотоксина и изучение его свойств.// Прикладная биохимия и микробиология.-1998.- T.34,-N.l.- С.120-126.
2. Лебедев Л.Р., Сизов A.A., Карпенко Л.И., Порываева В.А., Одегов

А.М. Молекулярные конструкции экспериментальных

комбинированных вакцин // Молекуляр.генетика, микробиология и вирусологии. - 2002 .- № 1.- С. 17-21.

1. Лебедев Л.Р.,Зернов Ю.П., Андреева И.С. и др../Разработка технологии получения фактора некроза опухолей и его исследование//Биотехнология - 1995.-№ 12, - с. 19-24.

43.

Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование:

Пер.с англ.-М., 1984.

1. Мартсон Ф.А.О. Выделение эукариотических полипептидов, продуцируемых в клетках Е. Coli.//B кн: Новое в клонировании ДНК.- М.-“Мир”.-1989.-с.95-137
2. Марютин П.В., Левченко Л.Б., Учваткин В.Г. и др. Кровопотеря - гиповолемия, подходы к инфузионно-трансфузионной коррекции.//Анестезиол. иреаниматол.-1998.- З.-С. 35-41.
3. Масычева В.И., Белкина А.О. Перспективы использования спермидина для конструирования биотерапевтических препаратов//Российский биотерапевтический журнал. - 2009 - Т.8 №4 - с. 105-110
4. Медуницин Н.В. Вакцинология. — М. - 2004. — 448с.
5. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней.- ГЭОТАР-Медиа.- 2005.- 528с.
6. Метод выделения и очистки дезоксирибонуклеиновых кислот. Патент РФ 2008143757. Кутцев М.Г., Плотников В.А., Макаров С.В. заявл.
7. опубл. 27.09.2010.
8. Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям. МУК 4.1./4.2.588-96. - М.: Минздрав России.-1996.
9. Мирошников П.Н., Лебедев Л.Р. Разработка лекарственного препарата

Дельтаферон на основе аналога рекомбинантного гамма-интерферона человека.//Вест. Биотехнологии и физ.-хим.биологии

им.Ю.А.Овчинникова.- 2006.- Т.2.- № 2.-С. 5-10.

1. Очистка ДНК путем образования тройной спирали с иммобиизированным олигонуклеотидом. Патент РФ № 2174125.

КРУЗЕ Жоэль

(FR)

ШЕРМАН, Даниель (FR), ВИЛЬС Пьер (FR)

1. Петров Р. В., Кабанов В. А., Хаитов Р. М. Искусственные антигены и вакцины. ЖВХО. - 1988 - т.33(5) - с.502-522.
2. Печенов С. Е. Разработка методов получения рекомбинантных белков- цитокинов на примере у-интерферона, интерлейкина-3 и фактора некроза опухолей- алавтореф. дис. канд. хим. наук. Москва, 2000, 17с.
3. Пономаренко М.Н. Синтез и исследование антибиотик- и фермент- полисахаридных конъюгатов.: дисс. канд. хим. наук., Санкт-

Петербург, 1998, 167с.

1. Рыбальский H.F. Идентификационные модели биологических объектов и разработка эффективных подходов к защите биотехнологических изобретений: дис д-ра биол. наук., Москва, 1990.
2. Рыбальский Н.Т., Шевелев Н.П. Объекты биологии и биотехнологии. Методические рекомендации по правовой охране. — М., 1990
3. Сидорович И.Е., Еудима F.O., Коробова С.В., Николаева И.А., Шевалье

А.Ф., Еасанов В.А., Еорностаева Ю.А., Клименко Т.В., Игнатева Е.А., Хаитов P.M. Результаты первых в России клинических испытаний первой отечественной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины «ВИЧРЕПОЛ». Рабочее совещание по вакцинопрофилактике ВИЧ (20-21 февраля 2009 г. Новосибирск). Сборник докладов и материалов. Новосибирск, издательство «Церис», 2009, с. 64-70

1. Сизов A.A., Лебедев Л.Р., Кашперова Т.А., Одегов А.М., Афиногенова
2. H., Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М., Масычева В.И. Изучение возможности создания экспериментальной вакцины против гепатита С на основе вирус-подобной конструкции для интраназального введения.// Биотехнология.- 2002. -N1.- С.11-14.
3. Сливкин А.И., Сироткин Г.Г., Лапенко В.Л., Получение и противотуберкулезная активность полимерных форм изониазида и стрептомицина на основе эфиров карбоксиметилдекстрана.// Хим-фарм журнал. 1999.-№12- С.34-37.
4. Способ получения производных декстрана. A.c. 1541218 СССР, МКИ6 С 08 В 37/08. / Бондарев Г. H., Дробченко С. Н. - РЖ Химия.- 1997. - 6Ф25П.
5. Способ получения проинсулина человека Патент РФ 2203949.,
6. Способы и устройства для модуляции иммунного ответа. Патент RU 2225197 (13) С2. Авторы Сирэми Э.; Сирэми К.; Джелбер К.; Дав Д. 2004г.
7. Супотницкий М.В. Эффективное патентование средств специфической профилактики инфекционных заболеваний. Интернет ресурс URL <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat24.htm>
8. Хаитов Р. М. Синтетические антигены в иммунодиагностике и иммунопрофилактике.//Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Иммунология.- 1988.- 21.-С. 3-170.
9. Челышев Ю.А., Богов A.A. Экспериментальное обоснование применения кондуитов нерва.// Неврологический вестник — 2008 — Т. XL,-вып. 4 — С. 101—109
10. Чехотин В.П., Турина О.И., Ухова О.В., Рябинина А.Е.Дибулькина Е.А., Жирков Ю.А. //Йммунолипосомы, конъюгированные с полиэтиленгликолем, специфичные к обкладочным глиальным клеткам обонятельного эпителия// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008, Том 145, №4, с. 427 - 430
11. Шелых Г.И., Кольцова СВ., Власов Т.П., Самсонов Г.В. *II* Прикл. биохимия и микробиология. 1979. Т. 15. С. 82-85.
12. Штамм бактерий Escherichia coli JM109/pHINS21 - продуцент гибридного белка с проинсулином человека и способ получения проинсулина человека Патент РФ 2376368, Заявка: 2007139262/13, 22.10.2007, Опубл.: 20.12.2009.
13. A process for preparing human proinsulin ЕР 1042479. Hong Chung-11 (US), Kim Jung-Woo (KR), Lee Wang-Sik (KR), Kim Chang-Kyu (KR), Kim Yong-In (KR), Pheu Je-Nie (KR), Shin Jeong-Woo (KR), Oh Sung-Jin (KR).publ. 11.10.2000.
14. Abuchowski A., Van Es Т., Palczuk N.C., Davis F.F. Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol.// J. Biol. Chem., 1977, T. 252, P. 3578-3581.
15. Adachi H., Irie Т., Hirayama F., Uekama K. Stabilization of PGE1 in fatty alcohol propylene glycol ointment by acidic cyclodextrin derivative, o- carboxymethyl-o-ethyl-(3cyclodextrin.// Chem. Pharm. Bull - 1992 - V.40 - p. 1586-1591.
16. Aida Y., Pabst M J. Removal of endotoxin from protein solutions by phase separation using Triton X-l 14 // J. Immunol. Methods 1990. - Vol. 132.-P. 191-192.
17. Amara R.R., Villinger F., Altman J.D. et al. Control of a mucosal challenge and prevention of AIDS by a multiprotein DNA/MVA vaccine.//Science.- 2001,- Apr 6;292(5514).- P.69-74.
18. Ando S., Putnam D., Pack D.W., Langer R. PLGA microspheres containing plasmid DNA: preservation of supercoiled DNA via cryopreparation and carbohydrate stabilization. // J. Pharm. Sci. - 1999. - V.88 - p. 126-130.
19. Amon R., Sela M. Antibodies to unique region in lysozyme provoked by a synthetic antigen conjugate.//Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.- 1969.- 62.-P.163- 171
20. Amon R., Shapira M., Jacob C. O. Synthetic vaccines.//J. Immunol. Meth.- 1983.-61.-P 261-273
21. Asakura Y., Mohri H., Okuda K. Perinatal transmission of HIV-1. // JAMA. -1996-V. 23-30,276(16)-P. 1300- 1301.
22. Ayyavoo V., Nagashunmugam T., Boyer J., Mahalingam S., Fernandes L.S., Le P., Lin J., Nguyen C., Chattargoon M., Goedert J.J., Friedman H., Weiner
23. B. Development of genetic vaccines for pathogenic genes: construction of attenuated vif DNA immunization cassettes. AIDS. -1997- V. 11(12) - P.1433-1444.
24. Barouch D.H, Pau M.G, Custers J.H, et al. Immunogenicity of recombinant adenovirus serotype 35 vaccine in the presence of pre-existing anti-Ad5 immunity.// J Immunol.- 2004.- May 15;172(10).-P.6290-6297.
25. Barouch D.H, Santra S, Schmitz J.E, Kuroda M.J, Fu T.M, Wagner W et al. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination.//Science.- 2000,- Oct 20;290(5491).- P. 486-492.
26. Barouch D.H., Craiu A., Kuroda M.J., Schmitz J.E., Zheng X.X., Santra

S.,Frost J.D., Krivulka G.R., Lifton M.A., Crabbs C.L. et al.: Augmentation of immune responses to HIV-1 and simian immunodeficiency virus DNA vaccines by IL-2/Ig plasmid administration in rhesus monkeys.//Proc Nat Acad Sei USA.- 2000-V. 97-P.4192-4197.

1. Barthel F., Remy J.S., Loeffler J.P., Behr J.P. Gene transfer optimization with lipospermine-coated DNA. DNA Cell Biol. 1993 Jul-Aug;12(6):553- 560.
2. Bazhan S.I., Belavin P.A., Seregin S.V. et al. Designing and engineering of DNA-vaccine construction encoding multiple CTL epitopes of major HIV-1 antigens// Vaccine. -2004. - Vol.22, N13 - 14. -p.1672-1682
3. Bazhan S.I., Karpenko L.I., Lebedev L.R., Uzhachenko R.V., Belavin P.A., Eroshkin A.M., Ilyichev A.A. A synergistic effect of a combined bivalent DNA-protein anti-HIV-1 vaccine containing multiple T- and B-cell epitopes of HIV-1 proteins.//Molecular Immunology. - 2008. - 45. - P. 661-669.
4. Benoit M.A., Baras B., Gillard J. Preparation and characterization of protein- loaded poly(epsilon-caprolactone) microparticles for oral vaccine delivery. // International Journal of Pharmaceutics. - 1999. - V. 184 - p.73-84.
5. Berman P.W., Groopman J.E., Gregory T., Clapham P.R., Weiss R.A., Ferriani R., Riddle L., Shimasaki C., Lucas C., Lasky L.A., et al. Human immunodeficiency virus type 1 challenge of chimpanzees immunized with recombinant envelope glycoprotein gpl20.//Proc Natl Acad Sei U S A.- 1988.-Jul;85(14).-P:5200-5204.
6. Betts M.R., Yusim K, Koup R.A. Optimal Antigens for HIV Vaccines Based on CD8+ T Response, Protein Length, and Sequence Variability.//DNA Cell Biol.- 2002.- Sep;21(9).-P.665-670.
7. Bimboim H.C., Doly J. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. // Nucl. Acids Res. - 1979 - V.7 - p. 1513 — 1523.
8. Bogard W.C. Human Monoclonal Antibody HA-1A Binds to Endotoxin via an Epitope in the Lipid a Domain of Lipopolysaccharide.// J. Immunol. -
9. V. 150-p. 4438-4449.
10. Boyer J.D., Cohen A.D., Voght S., Schumann K., Nath B., Ahn L., Lacy K., Bagarazzi M.L., Higgins Y.J., Baine Y. et al. Vaccination of seronegative volunteers with a of human immunodeficiency virus type 1 env/rev DNA vaccine induces antigen-specific proliferation and lymphocyte production of beta-chemokines.//J Infect Dis.- 2000 -V.l81-P.476-483.
11. Boyer J.D., Ugen K.E., Chattergoon M., Wang B., Shah A., Agadjanyan M., Bagarazzi M.L., Javadian A., Carrano R., Coney L., Williams W.V., Weiner
12. B. DNA vaccination as anti-human immunodeficiency virus immunotherapy in infected chimpanzees. // J. Infect. Dis. - 1997. - V.176 (6). -P.1501-1509.
13. Calarota S., Bratt G., Nordlund S., Hinkula J., Leandersson A.C., Sandstrom
14. , Wahren B. Cellular cytotoxic response induced by DNA vaccination in HIV-1-infected patients. //Lancet. -1998- V. 2,351(9112) - P. 1320-1325.
15. Calarota S.A., Leandersson A.C., Brutt G. Immune responses in asymptomatic HIV-1-infected patients after DNA-immunization followed by highly active antiretroviral treatment. - J. Immunol.- 1999.- 163.-P. 2330- 2338.
16. Centers for Disease Control. Kaposi’s sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1981, v. 30, p. 305
17. Centers for Disease Control. Pneumocystis Pneumonia—Los Angeles. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1981, v. 30, p. 250.
18. Cha Y., Pitt C.G. The biodegradability of polyester blends. // Biomaterials. - 1990.- V.ll - p.108-112.
19. Chen E. Y., Seeburg, Peter H. Supercoil sequencing: a fast method for sequencing plasmid DANN.// DANN (N.Y.) - 1985 - V.4 - p. 165 - 170.
20. Clewell D. B., Helinski D. R. Supercoiled circular DNA-protein complex in Escherichia coli: purification and induced conversion to an open circular form.// Proc. Natl. Acad. Sei. U.S.A. - 1969 - V.62, 1159—1166
21. Cranage M.P., Whatmore A.M., Sharpe S.A., Cook N., Polyanskaya N., Leech S., Smith J.D., Rud E.W., Dennis M.J., Hall G.A. Macaques infected

with live attenuated SIVmac are protected against superinfection via the rectal mucosa.//Virology.- 1997.- Mar 3;229(1).-P.143-154.

1. De Rose R., Chea S., Dale C.J., et al.,Subtype AE HIV-1 DNA and recombinant Fowlpoxvirus vaccines encoding five shared HIV-1 genes: safety and T cell immunogenicity in macaques //Vaccine.- 2005.- Mar 14;23(16).-P. 1949-1956.
2. Del Sal, G., Manfioletti, G., Schneider, C. A one-tube plasmid DNA mini­preparation suitable for sequencing. //Nucleic Acids Research - 1988 - V.16 -p.9878
3. Denis-Mize K.S., Dupuis M., MacKichan M.L., Singh M., Doe B., O'Hagan
4. , Ulmer J.B., Donnelly J.J., McDonald D.M., Ott G. Plasmid DNA adsorbed onto cationic microparticles mediates target gene expression and antigen presentation by dendritic cells. // Gene Ther. - 2000. - V.7 - p.2105- 2112**.**
5. Detectable molecules, method of preparation and use. US 4849208. Stavrianopoulos Jannis G (US). 18.07.1989
6. Detectable molecules, method of preparation and use. US 4952685. STAVRIANOPOULOS JANNIS G (US). 28.08.1990
7. Detectable molecules, method of preparation and use. US 4943523. Stavrianopoulos Jannis G (US). 24.07.1990
8. Detectable molecules, method of preparation and use. US 4843122. Stavrianopoulos Jannis G (US). Publ. 27.06.1989
9. Doel T. R., Gale C., DoAmaral C. M., Mulcahy G., Dimarchi R. Heterotypic protection induced by synthetic peptides corresponding to three serotypes of FMDV.//J. Virology.- 1990.- 64(5).-P. 2260-2264.
10. Dong M., Zhang P.F., Grieder F., et al. Induction of primary virus-cross- reactive human immunodeficiency virus type 1-neutralizing antibodies in small animals by using an alphavirus-derived in vivo expression system *Hi* Virol.- 2003,- Mar;77(5).-P. 3119-3130.
11. Donnelly J.J., Ulmer J.B., Shiver J.W., Liu M.A. DNA vaccines.//Annu Rev Immunol.- 1997.-15.- P.617-648. Review.; Gurunathan S., Klinman D.M., Seder R.A. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. // Annu. Rev. Immunol. - 2000. - V.18 - p.927-974.
12. Doyle J.J., Doyle J.L. A rapid DNA isolation procedure for small quantities of fresh leaf tissue.// Phytochem. Bull. - 1987 -v. 19 -p. 11-15.
13. D'Souza S., Rosseels V., Denis O., Tanghe A., De Smet N., Jurion F., Palfliet K., Castiglioni N., Vanonckelen A., Wheeler C., Huygen K. Improved tuberculosis DNA vaccines by formulation in cationic lipids. // Infect. Immun. - 2002. - V.70 - p.3681-3688.
14. Eldridge J.H., Staas J.K., Meulbroek J.A., Tice T.R., Gilley R.M.

Biodegradable and biocompatible poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres as an adjuvant for staphylococcal enterotoxin B toxoid which enhances the level of toxin-neutralizing antibodies. // Infect. Immun. - 1991. - V.59 - p.2978-2986.

1. Erbacher P., Remy J.S., Behr J.P. // Gene Ther. 1999. V. 6. P. 138-145.
2. Eroshkin A.M., Karginova E.A., Gileva I.P., Lomakin A.S., Lebedev L.R.,

Kamyinina T.P., Pereboev A.V., Ignat'ev G.M. Design of four-helix bundle protein as a candidate for HIV vaccine. // Protein Eng. - 1995. - V. 8(2). - P. 167-173.

1. Esser D., Amanuma H., Yoshiki A., Kusakabe M., Rudolph R., Bohm G. A hyperthermostable bacterial histone-like protein as an efficient mediator for transfection of eukaryotic cells. // Nat. Biotechnol. - 2000. - V.18 - p. 1211- 1213.
2. Fauci A.S. 25 years of HIV//Nature. - 2008. - 453. - P.289 - 290
3. Ferguson M., Evans D. M. A., Magrath D. I., Minor P. D., Almond J. W., Schild G. C. A construction of a new poliovirus vaccines.//Virology.- 1985.-
4. -P. 505-510
5. Fynan E.F., Webster R.G., Fuller D.H., Haynes J.R., Santoro J.C., Robinson
6. L. DNA vaccines: protective immunizations by parenteral, mucosal, and gene-gun inoculations. // Proc. Natl. Acad. Sei. U. S. A. - 1993. - V.90 - p.l 1478-11482.
7. Gilbert P.B., Ackers M.L., Berman P.W., Francis D.P., Popovic V., Hu D.J., Heyward W.L., Sinangil F., Shepherd B.E., Gurwith M. HIV-1 virologic and immunologic progression and initiation of antiretroviral therapy among HIV-1-infected subjects in a trial of the efficacy of recombinant glycoprotein 120 vaccine. //J. Infect. Dis. - 2005. - V.192 (6). - P.974-983.
8. Girard M. P., Osmanov S. K., Kieny M. P. A review of vaccine research and development: The human immunodeficiency virus (HIV).//Vaccine.- 2006.- May 8;24(19).-P.:4062-4081.
9. Goebel F.D., Mannhalter J.W., Belshe R.B., Eibl M.M., Grob P.J., de Gruttola V., Griffiths P.D., Erfle V., Kunschak M., Engl W. Recombinant gpl60 as a therapeutic vaccine for HIV-infection: results of a large randomized, controlled trial. European Multinational IMMUNO AIDS Vaccine Study Group. //AIDS. -1999- V.13(12)-P. 1461-1468.
10. Goncharova E.P., Ryzhikov A.B., Bulychev L.E., Sizov A.A., Lebedev L.R., Poryvaev V.D., Karpenko L.I., ITichev A.A. A study of systems for delivering antigens and plasmid DNA for intranasal immunization against tick-borne encephalitis virus.// Wien Klin Wochenschr, Jul - 2002. - 114(13- 14). - P. 630-635.
11. Gorse G.J., Patel G.B., Mandava M.D., Arbuckle J.A., Doyle T.M., Belshe R.B. Cytokine responses to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) induced by immunization with live recombinant canarypox virus vaccine expressing HIV-1 genes boosted by HIV-l(SF-2) recombinant GP120.//Vaccine.- 2001 -V. 19-P. 1806-1819.
12. Greener, R. AIDS and macroeconomic impact, in S, Forsyth (ed.): State of The Art: AIDS and Economics, IAEN, — 2002, p. 49-55
13. Grigorenko V., Andreeva I., Borchers T., Spener F., Egorov A. A genetically engineered fusion protein with horseradish peroxidase as a marker enzyme for use in competitive immunoassays. Anal Chem. 2001 Mar 15; 73(6), 1134-9.
14. Guideline on validation of the Limulus amebocyte lysate test as end-product endotoxin test for human and animal parenteral drags, biological products, and medical devices./ U.S. Department of Health Servise, Public Health Servise, Food and Drug Administration, December 1987
15. Gurunathan S., Klinman D.M., Seder R.A. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. // Annu. Rev. Immunol. - 2000. - V.18 - p.927-974.
16. Gurunathan S., Prussin C., Sacks D.L., Seder R.A. Vaccine requirements for sustained cellular immunity to an intracellular parasitic infection. // Nat. Med. - 1998. - V.4 - p.1409-1415.
17. Hains G.M., Aggarwal B.B. Characterization of recombinant human lymphotoxin (tumor necrosis factor-(3) produced by mamma-lian cell line.//Arch.Biochem.Biophys.-1989.-274,- p.417-425
18. Haipeng, G. Studies on nerve cell affinity of chitosan-derived materials / G. Haipeng, Z. Yinghui, L. Jianchun, G. Yandao, Z. Nanming, Z. Xiufang // J. Biomed. Mater. Res. —2000. — Vol. 52. — P. 285—295.
19. Hanke T., McMichael A.J., Dennis M.J., et al.,Recombinant modified vaccinia virus Ankara is together with a few other attenuated viral vectors on the forefront of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) vaccine development//Vaccine. 2005 Feb 10;23(12):1507-1514.
20. Hattori M., Sakaki Y. Dideoxy DNA sequencing method using denatured plasmid templates.// Anal.biochem - 1986- V.152 - p.232 - 238.
21. Hedley M.L., Curley J. and Urban R. Microspheres containing plasmid- encoded antigens elicit cytotoxic T-cell responses. // Nat. Med. - 1998. - V.4 - p.365-368.
22. Hermanson G.T. Bioconjugate Techniques. New York: Acad. Press, 1996
23. Hill C., Miller, L.A., Klaenhammer, T.R. Cloning, expression, and sequence determination of a bacteriophage fragment encoding bacter­iophage resistance in Lactococcus lactis.// J. Bacteriol. - 1990 - V.172, 6419- 6426.
24. Hisao T., Kunio M., Toshikazu N. Hepatocyte growth factor has potent anti­proliferative activity in various tumor cell lines.// FEBS LETTERS- **1991** — **V.291 №2 -p.229 -232.**
25. Holmes D.S., Quigley M. A rapid boiling method for the preparation of bacterial plasmids// Anal. Biochem -1981-114:193
26. Hou K., Zaniewski R. Depyrogenation by endotoxin removal with positively charged depth filter cartridge.// J. Parenter. Sci. Technol. - 1990 - 44(4) - p. 204-209.
27. Hou K.C., Zaniewski R.The Effect of Hydrophobic Interaction on Endotoxin Adsorption by Polymeric Affinity Matrix.//Biochem. Biophys. Acta- 1991-V.1073 (l)-p. 149-154.
28. Hu S.L., Abrams K., Barber G.N., Moran P., Zarling J.M., Langlois A.J., Kuller L., Morton W.R., Benveniste R.E. Protection of macaques against

SIV infection by subunit vaccines of SIV envelope glycoprotein gpl60.//Science.- 1992,- Jan 24;255(5043).-P.456-459.

1. Huygen K., Content J., Denis O., Montgomery D.L., Yawman A.M., Deck R.R., DeWitt C.M., Orme I.M., Baldwin S., D'Souza C., Drowart A., Lozes
2. , Vandenbussche P., Van Vooren J.P., Liu M.A., Ulmer J.B. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. // Nat. Med. - 1996. - V.2 - p.893-898.
3. Ijzermans J.N., Bouwman E., Bijma A., Jeekel J., van der Meide P.H., Marquet R.L. Immunomodulation by recombinant rat interferon-gamma in vivo. // J. Interferon Res. - 1990. - V.10 - p.203-211.
4. Issekutz A.C. Removal of Gram-negative Endotoxin from solutions by affinity chromatography.// J. Immunol. Methods - 1983 - V.61 : 275-81.
5. Jacob C. O., Pines M., Amon R. Vaccines: progress and resent trends.//EMBO J.-1984.- 3.-P. 2889-2892.; Shapira M., Jibson., Muller G., Amon R. Immunity and protection against influenza virus by synthetic peptide corresponding to antigenic sites of hemagglutinin.//Proc. Natl. Acad. Sei. USA.- 1984,- 81.-P. 2461-2467.
6. Jones D.S.C., Schofield J.P. A rapid method for isolating high quality plasmid DNA suitable for DNA sequencing.// Nucleic Acids Res. - 1990 - p.18 - p. 7463-7464.
7. Kamath A.T., Feng C.G., Macdonald M., Briscoe H., Britton W.J. Differential protective efficacy of DNA vaccines expressing secreted proteins of Mycobacterium tuberculosis. // Infect. Immun. - 1999. - V.67 - p.1702-1707.
8. Karpenko L.I., Ilyichev A.A. Eroshikin A.M., Lebedev L.R., Uzachenko R.V., Nekrasova N.A., Plyasynova O.A., Belavin P.A., Seregin S.V., Danilyuk N.K., Zaitsev B.N., Danilenko E.D., Masycheva V.l., Bazhan S.I.

Combined virus-like particle-based poly epitope DNA/protein HIV-1 vaccine design, immunogenicity and toxicity studies.//Vaccine. - 2007. - Vol. 25 -N

1. -P. 4312-4323.
2. Karpenko L.I., Lebedev L.R., Ignatyev G.M., Agafonov A.P., Poryvaeva V.A., Pronyaeva T.R., Ryabchikova E.I., Pokrovsky A.G., Ilyichev A.A. Construction of artificial virus-like particles exposing HIV epitopes, and the study of their immunogenic properties.//Vaccine. - 2003. - V.21. - N 5-6. - P. 386-392.
3. Karpenko L.I.,Bazhan S.I., Eroshikin A.M., Lebedev L.R., Uzachenko R.V., Nekrasova N.A., Plyasynova O.A., Belavin P.A., Seregin S.V., Danilyuk N.K., Danilenko E.D., Zaitsev B.N., Masicheva V.I., Ilyichev A.A., Sandakhchiev L.S. «CombiHIVvac - Vaccine which contains polyepitohe B- and T-cell Immunogens of HIV-l.//Doklady biochemistry and biophysics. - 2007. - V. 413. -P. 65-67.
4. Kawai R., Yoshida M., Tani T. et al. Production and characterization of recombinant Phanerochaete chrysosporium P-glucosidase in the methylotrophic yeast Pichia pastoris I I Biosci. Biotechnol. Biochem.- 2003,- V.67.-P. 1-7.
5. Kazaks A., Borisova G., Cvetkova S., Kovalevska L., Ose V., Sominskaya
6. Pumpens P., Skrastina D., Dislers A. Mosaic hepatitis B virus core particles presenting the complete preS sequence ofthe viral envelope on their surface.//J. Gen. Virol.- 2004.-85.-P. 2665-2670.
7. Kokkotou E.G., Sankale J.L., Mani I., Gueye-Ndiaye A., Schwartz D., Essex M.E., Mboup S., Kanki P.J. In vitro correlates of HIV-2 mediated HIV-1 protection.//Proc Natl Acad Sci USA 2000 -V.97-P.6797-6802.
8. Konecki D.S., Phillips J.J. Turbo-Prep II: an inexpensive, high-throughput plasmid template preparation protocol. // BioTechniques - 1998 - V.24 - p.286-293.
9. Kraft R., Tardiff J., Krauter K.S., Leinwand L.A. Using mini-prep plasmid DNA for sequencing double stranded templates with sequenase.// Bio- Techniques - 1988 - V.6- p.544 - 546.
10. Krauzewicz N., Stokrova J., Jenkins C., Elliott M., Higgins C.F., Griffin
11. E. Virus-like gene transfer into cells mediated by polyoma virus pseudocapsids. // Gene Ther. - 2000. - V.7 - p.2122-2131.
12. Laane A., Haga M., Aaviksaar A., Chytry V., Kopecek J. Activation of Poly[N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamide] for Binding of Bioactive Molecules. Activation with 4-Nitrophenyl Chloroformate// Makromol. Chem. - 1983 - V.184 - p. 1339-1344.
13. Laemmly W.H.//Nature-1970-v.227-p.680-685.
14. Lasic D.D. Martin F. Stealth liposomes. Boca Raton. 1995
15. Leitner W.W., Seguin M.C., Ballou W.R., Seitz J.P., Schultz A.M., Sheehy M.J., Lyon J.A. Immune responses induced by intramuscular or gene gun injection of protective deoxyribonucleic acid vaccines that express the circumsporozoite protein from Plasmodium berghei malaria parasites. // J. Immunol. - 1997. - V.159 - p.6112-6119.
16. Lemer R. A. Taping the immunological repertoire to produce antibodies of predetermined specificity .//Nature.- 1982.- 299.-P. 593-596.
17. Lindbladh C., Mosbach, K., Bulow, L. (1993), Use of genetically prepared enzyme conjugates in enzyme immunoassay.Trends Biochem. Sci., 8, 279- 283.
18. MacGregor R.K., Boyer J.D., Ugen K.E. et al.,First human trial of a DNA- based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection: safety and host response. -J. Inf. Dis.- 1998.- 178.-P. 92-100.
19. MacGregor R.R, Ginsberg R, Ugen K.E, Baine Y, Kang C.U, Tu XM, Higgins T, Weiner D.B, Boyer J.D. T-cell responses induced in normal volunteers immunized with a DNA-based vaccine containing HIV-1 env and rev.//AIDS.-2002.- Nov 8; 16( 16).-P.2137-2143.
20. MacGregor R.R., Boyer J.D., Ugen K.E., Lacy K.E., Gluckman S.J., Bagarazzi M.L., Chattergoon M.A., Baine Y., Higgins T.J., Ciccarelli R.B., Coney L.R., Ginsberg R.S., Weiner D.B. First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection: safety and host response. // J Infect Dis. -1998- V. 178(1) - P. 92-100.
21. Maloy K.J., Donachie A.M., O'Hagan D.T., Mowat A.M. Induction of mucosal and systemic immune responses by immunization with ovalbumin entrapped in poly(lactide-co-glycolide) microparticles. // Immunology. - 1994. - V.81 - p.661-667.
22. Mascola J.R., Snyder S.W., Weislow O.S., et al. Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratoryadapted but not primary isolates of human immunodeficiency vims type 1.//J Infect Dis -1996-V.173-P.340-348.
23. Matsumae H., Minobe S., Kindan K., Watanabe T., Sato T., Tosa T. Specific removal of endotoxin from protein solutions by immobilized histidine.//Biotechnol. Appl. Biochem - 1990 - V.12(2) - p. 129-140
24. McMichael A.J., Hanke T. Is an HIV vaccine possible? // Nat Med. - 1999. - V. 5(6).-P. 612-616.
25. Mollenkopf H.J., Dietrich G., Fensterle J., Grode L., Diehl K.D., Knapp B., Singh M., O'Hagan D.T., Ulmer J.B., Kaufmann S.H. Enhanced protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine by adsorption onto cationic PLG microparticles. // Vaccine. - 2004. - V.22 - p.2690-2695.
26. Montgomery D.L., Huygen K., Yawman A.M., Deck R.R., DeWitt C.M., Content J., Liu M.A., Ulmer J.B. Induction of humoral and cellular immune responses by vaccination with M. tuberculosis antigen 85 DNA. // Cell Mol. Biol. (Noisy, -le-grand). - 1997. - V.43 - p.285-292.
27. Moore A., McGuirk P., Adams S., Jones W.C., McGee J.P., O'Hagan D.T., Mills K.H. Immunization with a soluble recombinant HIV protein entrapped in biodegradable microparticles induces HIV-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes and CD4+ Thl cells. // Vaccine. - 1995. - V.13 - p.1741-1749.
28. Murhy G., Kavanagh T.Speeding-up sequencingofdouble-stranded DNA. Nucl. Acids Res. - 1988 - V.16 - p .5198
29. Nucleic acid hybridization assay and detectable molecules useful in such assay. US 4707440 publ. 17.11.1987
30. O'Hagan D.T., Rahman D., McGee J.P., Jeffery H., Davies M.C., Williams P., Davis S.S., Challacombe S.J. Biodegradable microparticles as controlled release antigen delivery systems.// Immunology. - 1991. - V.73 - p.239-242.
31. Park T.G., Jeong J.H., Kim S.W. Current status of polymeric gene delivery systems. // Adv. Drug Deliv. Rev. - 2006. - V.58 - p.467-486.
32. Peiperl L. Progress toward an AIDS vaccine: Prospects for protective immunity. AIDScience Vol. 1, No. 13, October 2001.
33. Practical guide for use in affinity chromatography and related techniques.- 1988.-IBF/LKB.-Franse
34. Process for preparing human proinsulin US 5952461 (A). Hong Chung-11 (US), Kim Jung-Woo (KR), Lee Wang-Sik (KR), Kim Chang-Kyu (KR), Kim Yong-In (KR), Pheu Je-Nie (KR), Shin Jeong-Woo (KR), Oh Sung-Jin (KR). publ. 14.09.1999
35. Pumpens P., Grens E. HBV Core Particles as a Carrier for B Cell/T Cell Epitopes.//Intervirology.- 2001.- 44.-P.98-114.145.
36. Putkonen P., Quesada-Rolander M., Leandersson A.C., Schwartz S., Thorstensson R., Okuda K., Wahren B., Hinkula J. Immune responses but no protection against SHIV by gene-gun delivery of HIV-1 DNA followed by recombinant subunit protein boosts. // Virology. -1998- V. 25 (2) - P. 293- 301.
37. Richardson M.W., Mirchandani J., Silvera P., Regulier E.G., Capini C., Bojczuk P.M., Hu J., Gracely E.J., Boyer J.D., Khalili K., Zagury J.F., Lewis M.G., Rappaport J. Immunogenicity of HIV-1 IIIB and SHIV 89.6P Tat and Tat Toxoids in Rhesus Macaques: Induction of Humoral and Cellular Immune Responses.//DNA Cell Biol.- 2002.- Sep;21(9).-P.637-651.
38. Rietschel E.T., Brade H., Brade L., et al. Lipid A, the endotoxin center of bacterial lipopolysaccharides: relation of chemical structure to biological activity.// Prog. Clin. Biol. Res. - 1987. - V.23 . - p.25-53.
39. Riley J., Jenner D., Smith J.C., Markham A.F. Rapid determination of DNA concentration in multiple samples. // Nucl. Acids Res. - 1989. - V. 17(20) -p. 8383
40. Robinson H. L., paper presented at AIDS Vaccines 2001, Foundation for AIDS Vaccine Research and Development, Philadelphia, PA, 5-8 September 2001, Abstract 44
41. Robinson H.L., Montefiori D.C., Johnson R.P., Manson K.H., Kalish M.L., Lifson J.D., Rizvi T.A., Lu S., Hu S.L., Mazzara G.P., Panicali D.L., Herndon J.G., Glickman R., Candido M.A., Lydy S.L., Wyand M.S., McClure H.M. Neutralizing antibody-independent containment of immunodeficiency virus challenges by DNA priming and recombinant pox virus booster immunizations.//Nat Med. -1999- V. 5(5) - P. 526-534.
42. Rollman E., Hinkula J., Arteaga J., Zuber B., Kjerrstrom A., Liu M., Wahren
43. , Ljungberg K. Multi-subtype gpl60 DNA immunization induces broadly neutralizing anti-HIV antibodies. // Gene Ther. -2004- V. 11(14) - P. 1146- 1154.
44. Sahoo S.K. and Labhasetwar V . Nanotech approaches to drug delivery and imaging // Drug Discov. Today.- 2003.-Vol. 8, No. 24.
45. Sandstrom E., Wahren B. Therapeutic immunisation with recombinant gpl60 in HIV-1 infection: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Nordic VAC-04 Study Group. // Lancet. -1999- V. 353(9166) - P. 1735-1742.
46. Saunders S.E., Burke J.F. Rapid isolation of miniprep DNA for double etrand sequencing.//Nucl. Acids Res. - 1990- V.18-p. 4948
47. Sawada Y., Fujii R., Igami, I., Kawai A., Kamiki T., Niwa M. Endotoxin removal from water using microporous polyethylene chopped fibres as a new adsorbent.// J. Hyg - 1986 - V.91(l) - p. 103-114
48. Saxena V.P., Wetlaufer D.B. A new basis for interpreting the circular dichroic spectra of proteins. Proc Natl Acad Sei USA.- 1971 - V. 68(5). -p. 69-72.
49. Schwendeman S.P., Costantino H.R., Gupta R.K., Tobio M., Chang A.C., Alonso M.J., Siber G.R., Langer R. Strategies for stabilising tetanus toxoid towards the development of a single-dose tetanus vaccine. // Dev. Biol. Stand. - 1996. - V.87 - p.293-306.
50. Seaman M.S., Peyerl F.W., Jackson S.S., Lifton M.A., Gorgone D.A., Schmitz J.E., Letvin N.L. Subsets of memory cytotoxic T lymphocytes elicited by vaccination influence the efficiency of secondary expansion in vivo. // J. Virol. - 2004. - V.78 - p.206-215.
51. Sela M. Antigenicity: some molecular aspects.//Science.- 1969.- 166(3911).- P.1365-1374
52. Seto D. An improved method for sequencing double stranded plasmid DNA from minipreps using DMSO and modified template preparation// Nucl. Acids Res. - 1990 - V.18 - p.5905-5906.
53. Shapira M., Jibson., Muller G., Amon R. Immunity and protection against influenza virus by synthetic peptide corresponding to antigenic sites of hemagglutinin.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1984.- 81.-P. 2461-2467
54. Sharma S.K. Endotoxin detection and elimination in biotechnology.// Biotechnol. Appl. Biochem - 1986 - V.l - p.5-22.
55. Shimp R.L., MartinL. B., ZhangY., Hender-sonB.

S.,DugganP.,MacDonaldN. J., Lebowitz J., Saul A.,NarumD. L. /Prot.Exp.Purif. 2006.V. 50.-.P. 58 - 67.

1. Silvera P., Richardson M.W., Greenhouse J., Yalley-Ogunro J., Shaw N., Mirchandani J., Khalili K., Zagury J.F., Lewis M.G., Rappaport J.Outcome of simian-human immunodeficiency virus strain 89.6p challenge following vaccination of rhesus macaques with human immunodeficiency virus Tat protein.//J Virol.- 2002.- Apr;76(8).-P.3800-3 809.
2. Tabata Y., Ikada Y. Drug delivery systems for antitumor activation of macrophages. // Crit Rev. Ther. Drug Carrier Syst. - 1990. - V.7 - p.121-148.
3. Tani T., Chang T.M., Kodama M., Tsuchiya M. Endotoxin removed from hemoglobin solution using polymyxin-B immobilized fibre (PMX-F) followed by a new turbidometric endotoxin assay .//Biomater. Aptif. Cells Immobilization Biotechnol. - 1992 - V. 20(2-4) - p. 457-462.
4. Tascon R.E., Colston M.J., Ragno S., Stavropoulos E., Gregory D., Lowrie
5. B. Vaccination against tuberculosis by DNA injection. // Nat. Med. - 1996. - V.2 - p.888-892.
6. Team TAVEGP: Cellular and humoral immune responses to a canarypox vaccine containing human immunodeficiency virus type 1 Env, Gag, and Pro in combination with RGP120.//J Infect Dis.- 2001 .-V.18.-P.563-570.
7. Toneguzzo F., Keating A., Glynn S., McDonald K. Electric field-mediated gene transfer: characterization of DNA transfer and patterns of integration in lymphoid cells. Nucl. Acids Res. 16(12):5515-5532. 1988.
8. Tsuchiya H.M., Jeanes A., Bricer H.M., Wilham C.A. Dextran-degrading enzymes from molds. // J. Bacteriol. - 1952. - V.64 - p.513-519.
9. Ulmer J.B. Tuberculosis DNA vaccines. // Scand. J. Infect. Dis. - 2001. - V.33 - p.246-248.
10. Ulmer J.B., Deck R.R., DeWitt C.M., Donnelly J.J., Friedman A., Montgomery D.L., Yawman A.M., Orme I.M., Denis O., Content J., Huygen K., Liu M.A. Induction of immunity by DNA vaccination: application to influenza and tuberculosis. // Behring Inst. Mitt. - 1997. - p.79-86.
11. Ulmer J.B., Donnelly J.J., Parker S.E., Rhodes G.H., Feigner P.L., Dwarki V.J., Gromkowski S.H., Deck R.R., DeWitt C.M., Friedman A., et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein.// Science.- 1993.- Mar 19;259(5102).-P. 1745-1749.
12. Umeda M. Novel Endotoxin Adsorbing Materials, Polymyzin-Sepharose and Polyporous Polyethylene Membrane For Removal of Endotoxin from Dialysis Systems// Biomater Artif. Cells Artif Organs - 1990 - V.18 - p. 491-497.
13. URL (интернет ресурс) <http://www.ximicat.com/info.php?id=3292>
14. URL (интернет ресурс) <http://www.e-apteka.ru/ugolokpat/spid.asp>
15. URL (интернет ресурс) оф. сайт Роспотребнадзора

<http://rospotrebnadzor.ru/directions> of activity/profilaktika

1. URL (интернет ресурс) <http://cn.expasy.org/cgi-bin/protparam>
2. URL (интернет ресурс) http ://vitalonic .narod.ru/biochem/algorithm .htm;
3. URL (интернет ресурс) <http://vitalonic.narod.ru/biochem/example.htm>:
4. URL (интернет ресурс) <http://www.scripps.edu/cgi-bin/cdputnam/protcalc3>
5. URL (интернет ресурс) <http://www.scripps.edu/cgi->

bin/cdputnam/protcalc3.1

1. URL (интернет ресурс) The global clinical pipeline <http://www.iavi.org/viewfile>
2. URL (интернет ресурс) UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update:

December 2006

<http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006> EpiUpdate Ru.pdf

1. URL (интернет ресурс) оф.сайт Pharmaceutical Research and

Manufacturers of America (PhRMA) Website

<http://www.phrma.org/innovation>

1. URL (интернет ресурс) офиц.сайт Федерального центра СПИД http ://[www.hi](http://www.hi) vrussia.ru/ stat/2 010. shtml
2. Usdin K., Woodford K.J. CGG repeats associated with DNA instability and chromosome fragility from structures that block DNA synthesis in vitro. // Nucl. Acids Res. 1995. - vol. 23. - p. 4202-4209.
3. Van Regenmortel M. H.V., Briand J. P., Plaue S. Synthetic polypeptides as antigen. /Ed. Burdon R. H., Van Knippenberg P. H. Elsevier Science Publishers В. V., North-Holland. Amsterdam. 1990.- 19: 217
4. Veriander M.S., Venter J.C, Goodman M., Kaplan N.O., Saks В. II Proc. Natl. Acad. Sei. USA. 1976. V. 73. P. 1009-1013.
5. Verrier F., Burda S., Belshe R., Duliege A.M., Excler J.L., Klein M.,Zolla- Pazner S. A human immunodeficiency virus prime-boost immunization regimen in humans induces antibodies that show interclade cross-reactivity and neutralize several X4-, R5-, and dual-tropic clade B and C primary isolates.//J.Virol.- 2000-V.74-P. 10025-10033.
6. Wallace D.M. Precipitation of Nucleic Acids. Methods in Enzymology, Berger S.L., Ed., New York: Academic Press, 1987. - V. 152. P. 41-45.
7. Wang L.M., D.K. Weber T. Johnson A.Y. Sakaguchi. Supercoil sequencing using unpurified templates produced by rapid boiling.// BioTechniques -

1988-V.6-p.839- 843

1. Weicker M.J., Chambliss G.H. Site-directed mutagenesis of a catabolite repression operator sequence in Bacillus subtilis// Proc. Natl.Acad. Sci.USA - 1990- 87: 6238-42.
2. Whatmore A.M., Cook N., Hall G.A., Sharpe S., Rud E.W. Cranage MP.Repair and evolution of nef in vivo modulates simian immunodeficiency virus virulence.//J Virol.- 1995.- Aug;69(8).-P. 5117-5123.
3. Wierzbicki A., Kiszka I., Kaneko H., Kmieciak D., Wasik T.J., Gzyl J., Kaneko Y., Kozbor D. Immunization strategies to augment oral vaccination with DNA and viral vectors expressing HIV envelope glycoprotein.//Vaccine.- 2002.- Jan 31;20(9-10).-P.1295-1307.
4. Wise R., Andrews J.M., Bedford K.A. LY127935, a novel oxa-beta-lactam: an in vitro comparison with other beta-lactam antibiotics. // Antimicrob. Agents Chemother. - 1979. - V.16 - p.341-345.
5. Xiang X., Beckwith S.M., Morris. N.R. Cytoplasmic dynein is involved in nuclear migration in Aspergillus nidulans.// Proc. Natl.Acad. Sci.USA -
6. V.91 — p.2100-2104.
7. Zahringer U., Lindner B., Rietschel E.T. Molecular structure of lipid A, the endotoxic center of bacterial lipopolysaccharides // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. —1994. —V. 50. —P. 211-276.
8. Zhang ELM., Yang H., Rech E.L. et al. Transgenic rice plants produced by electroporation - mediated plasmid uptake into protoplasts. 1988. Plant Cell rep. 7: 379-384.
9. Zimmermann K., Schogl D., Plaimauer B., Mannhalter J.W. Quantitative multiple competitive PCR of HIV-1 DNA in a single reaction tube. // BioTechniques. 1996. - V. 21.-P. 480-484.