

17. Schelkanov M.Yu., Gromashevsky V.L., Lvov D. K. The role of ecovirological zoning in prediction of the influence of climatic changes on arbovirus habitats. Vestnik Ross. Acad. Med. Nauk. 2006; 2: 22–5 (in Russian).
18. Aristova V.A., Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Lvov D.K. Ecology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus and clinical picture of the disease in Russia and its neighboring countries. Voprosy virusologii. 2001; 4: 7–15 (in Russian).
19. Lvov D.K. Arboviral zoonoses on Northern Eurasia (Easter Europe and the Commonwealth of Independent States). In: Beran G.W., Steel J.H., eds. Handbook of zoonoses. Section B: Viral. Boca Raton: CRC Press; 1994: 237–60.
20. Smirnova S.E., Skvortsova T.M., Sedova A.G., Zimina I.V., Lvov D.K. Newly isolated strains of the Batken virus. Voprosy virusologii. 1988; 33 (3): 360–2 (in Russian).
21. Butenko A.M., Chumakov M.P. Isolation of a new for USSR arbovirus “Astra” from ticks *H. plumbeum* and mosquitos *An. hyrcanus* in Astrakhan district. In: Voprosy Meditsinskoj virusologuu. 1971; ch. 2 : 11–2 (in Russian).
22. Lvov D.N., Dzharhenov A.F., Aristova V.A., Kovtunov A.I., Gromashevskii V.L., Vyshemirskii O.I. et al. The isolation of Dhori viruses (Orthomyxoviridae, Thogotovirus) and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Bunyaviridae, Nairovirus) from the hare (*Lepus europaeus*) and its ticks *Hyalomma marginatum* in the middle zone of the Volga delta, Astrakhan region, 2001. Voprosy virusologii. 2002; 47 (4): 32–6 (in Russian).
23. Yashkulov K.B., Shchelkanov M.Yu., Lvov S.S., Dzhambinov S.D., Galkina I.V., Fediakina I.T. et al. Isolation of influenza virus A (Orthomyxoviridae, Influenza A virus), Dhori virus (Orthomyxoviridae, Thogotovirus), and Newcastle’s disease virus (Paromyxoviridae, Avulavirus) on the Malyi Zhemchuzhnyi Island in the north-western area of the Caspian. Voprosy virusologii. 2008; 53 (3): 34–8 (in Russian).
24. Lvov D.K., ed. Organization of ecological-epidemiological monitoring in Russian Federation for anti-epidemic defense of the civilians and army. Moscow: Minzdrav RF, The Federal Office of Biomedical and Extreme Problems, The D.I. Ivanovsky Institute of Virology; 1993 (in Russian).

Поступила 25.11.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.281.8.03:616.24-002-022:578.832.1].076.9

М.Ю. Щелканов, В.А. Шибнев, М.П. Финогенова, И.Т. Федякина, Т.М. Гараев, Н.В. Маркова, И.М. Кириллов

## Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа А(H1N1)pdm09 на модели *in vivo*

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, г. Москва

Впервые *in vivo* на модели вирусной пневмонии мышей исследована противовирусная активность в отношении вируса гриппа А(H1N1)pdm09 синтетических производных адамантанового ряда, включающих остатки аминокислот и липоевую кислоту. Установлено, что производные адамантана с остатками гистидина, серина и липоевой кислоты способны ингибировать резистентный к ремантадину штамм вируса гриппа А(H1N1)pdm09. В результате продолжительность жизни мышей, зараженных вирусом, увеличилась в 1,6 раза относительно таковой в группе вирусного контроля. Таким образом, показана возможность реанимации противовирусных свойств ремантадина как *in vitro*, так и *in vivo* путем введения в его молекулярную структуру новых функционально активных групп.

Ключевые слова: производные адамантана; аминокислоты; адамантанкарбоновые кислоты; ремантадин; грипп А; резистентность.

### The antiviral activity of the adamantane derivatives against the influenza virus A (H1N1) pdm2009 model *in vivo*

M. Yu. Shchelkanov, V. A. Shibnev, M. P. Finogenova, I. T. Fedjakina, T. M. Garaev, N. V. Markova, I. M. Kirillov

D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For the first time *in vivo*, the model of the viral pneumonia in mice was used to study the antiviral activity against influenza A virus (H1N1) pdm09 synthetic derivatives of adamantane series including the amino acid residues and lipid acid. It was found that the adamantane derivatives with histidine, serine, and lipid acid could inhibit the rimantadine-resistant strain of the influenza A (H1N1) pdm09. As a result, the lifespan of the mice infected with the virus has increased by 1.6 times with respect to viral control. Thus, the possibility of restoration of antiviral properties of rimantadine both *in vitro* and *in vivo* by introducing into its molecular structure new functionally active groups was tested.

Key words: adamantane derivatives; amino acid; adamantanecarbonic acid; rimantadine; influenza A; resistance.

Проблема гриппа – по-прежнему одна из актуальнейших в области науки, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости – на долю гриппа и гриппоподобных заболеваний приходится до 90% всех инфекций. Вирусы гриппа активно циркулируют в природе.

В настоящее время известен ряд лекарственных препаратов, направленных на подавление репликации вируса гриппа. Это ингибиторы нейраминидазы – озельтамивир (тамифлю) и занамивир (реленза), а также ингибиторы функций канала М2 – ремантадин и амантадин.

Известно, что ремантадин используют с начала 1980-х годов для лечения и профилактики гриппозной инфекции. Биологическая активность ремантадина связана с угнетением функции белка М2 в белковой оболочке вируса гриппа А, который регулирует транспорт протонов через оболочку вируса внутрь вириона [1]. Данные кристаллографических исследований показывают, что белок М2 содержит четыре одинаковые субъединицы, образующие тетрамер, который расположен в мембране вируса. Эти субъединицы частично спирализованы в левозакру-

Для корреспонденции:

Гараев Тимур Мансурович, gtim@fmradio.ru

ченные  $\alpha$ -спирали. Нормальное функционирование канала M2 во многом осуществляется за счет аминокислотных остатков трансмембранной области белка Val(27), Ala(30), Ser(31), Gly(34), His(37) и Trp(41). Эти аминокислотные остатки, структурно находясь внутри канала M2, обеспечивают ионный транспорт и его регуляцию. Присутствие объемного карбоцикла адамантана в белковом канале мембраны вируса приводит к нарушению транспорта протонов за счет возникновения водородной связи между аминогруппой ремантадина и оксигруппой серина в положении 31 в трансмембранном домене [2].

В результате широкого использования адамантановых препаратов в последние десятилетия они утратили свою исходную противогриппозную активность. К настоящему времени выявлено большое количество штаммов, полностью резистентных к амантадину и ремантадину [3]. Эти препараты имеют перекрестную резистентность. Количество резистентных форм гриппа увеличивается с каждым годом по причине спонтанных мутаций в геноме вируса. Это заставляет расширять исследования как по выявлению причин возникновения резистентности, так и по ее преодолению на уровне создания новых противогриппозных препаратов.

Результаты недавнего анализа последовательности гена M2 вирусов гриппа А показали, что Ser31Asn и Ala30Thr являются наиболее распространенными мутациями, связанными с устойчивостью к амантадину. В случае аминокислотной замены в положении 31 серина на аспарагин было исключено образование водородной связи между аминоадамантаном и оксигруппой серина, вследствие чего адамантановый остов более не задерживался в поре канала M2, что привело к восстановлению нормального транспорта протонов внутрь вириона [4].

Один из способов восстановления противогриппозных свойств соединений адамантана – обеспечение их дополнительными функционально активными группами, которые в процессе взаимодействия с трансмембранным доменом были бы способны нарушать процесс транспорта протонов через мембрану вируса. Источником таких функционально активных групп могут являться аминокислотные остатки, а также ряд других физиологически активных соединений, введенных в адамантановый карбоцикл методами пептидного синтеза [5].

К аминогруппе ремантадина аминокислоты можно присоединять методом смешанных ангидридов, используя для защиты соответствующих аминогрупп третбутилоксикарбонильную группу (Boc), а при использовании в качестве карбоцикла адамантанкарбоновых кислот карбоксильную группу аминокислот блокируют сложноэфирной связью.

## Материалы и методы

### Синтез соединений

При синтезе адамантановых производных использовали рацемический ремантадин (*Zhejiang Kangyu Pharmaceutical Co*, Китай), L-аминокислоты (Nova Biochem, США). Идентификацию полученных соединений осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Silufol и Dc-Rieselgel 60 (Merck) в системах: втор-бутанол – 3% аммиак (100:44), метанол-хлороформ (13:60), бутанол-уксусная кислота-вода-пиридин (30:3:12:10), позволяющих констатировать полное отсутствие в испытуемых образцах следов ремантадина и 1,3-адамантандиуксусной кислоты, а также посредством масс-спектрометрии. Молекулярную массу устанавливали на MALDI-TOF-времяпролетном масс-спектрометре Bruker UltraFlex II с программным обеспечением для сбора и обработки масс-спектров flexControl

1.1. и flexAnalys 2.2. Удельное оптическое вращение полученных соединений определяли в стандартных условиях на автоматическом поляриметре А1-ЕПЛ (1% раствор в этиловом спирте, длина кюветы 0,5 дм).

Образование пептидной связи между карбоциклом, содержащим аминогруппу, и гистидином, защищенным по аминогруппе Boc-группой, а также с остатком липоевой кислоты проводили в одну стадию в условиях реакции смешанных ангидридов в эквимолярном соотношении.

Точно так же получили соединение 3. Образование пептидной связи между карбоциклом, содержащим карбоксильные группы, и эфиром серина проводили в одну стадию в условиях реакции смешанных ангидридов. Метиловый эфир серина вносили в двухмолярном избытке по отношению к 1,3-адамантандиуксусной кислоте. Структурные формулы полученных производных адамантана представлены на рисунке.

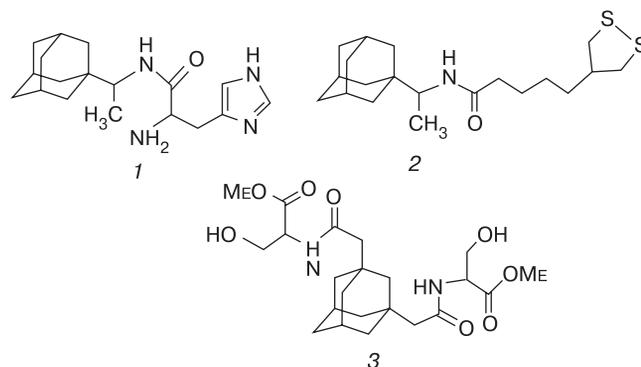
### Исследование противогриппозной активности соединений в культуре клеток MDCK

Испытания проводили в клеточной культуре MDCK с вирусом гриппа А/ПВ-Moscow/01/2009(H1N1)pdm09, подобным эталонному варианту А/California/7/2009 (H1N1) swl [10], резистентным к действию ремантадина.

Противогриппозную активность ремантадина, озельтамивира и нового соединения изучали на 96-луночных панелях со сформировавшимся монослоем клеток. Одновременно с инфицированием в монослой клеток вносили изучаемое соединение в концентрации 5 и 10 мкг/мл. Панели инкубировали 24 ч при 37°C, затем останавливали реакцию фиксированием клеток 80% ацетоном на фосфатном буфере. Постановку метода клеточного иммуоферментного анализа проводили по методике, описанной ранее [6]. Процент ингибирования вирусной активности соединениями определяли как отношение оптической плотности (ОП)<sub>492</sub> опыта минус ОП<sub>492</sub> клеточного контроля к ОП<sub>492</sub> вирусного контроля минус ОП<sub>492</sub> клеточного контроля, умноженное на 100%.

### Изучение противогриппозной активности препаратов на модели гриппозной пневмонии мышей

Мыши являются универсальной моделью для исследования специфической активности различных классов лекарственных препаратов и химических соединений в экспериментах. В данном случае использовали белых беспородных мышей – самок массой 14–16 г ( $n = 100$ ). Лечебно-профилактическую активность соединений в опытах *in vivo* на модели гриппозной пневмонии мышей изучали согласно описанию [7]. Перед исследованием жи-



Структурные формулы синтетических производных адамантана.

1 -- Н-His-Rem (гистидил-1-адамантоил-1-этиламин); 2 -- TOA-Rem (1-адамантоил-1-этиламинид  $\alpha$ -липоевой кислоты); 3 -- Ad-(CH<sub>2</sub>-Ser-OMe)<sub>2</sub> (N,N'-дикарбометоксисериновое производное 1,3-адамантандиуксусной кислоты).

Таблица 1

**Цитотоксическое действие и противовирусная активность синтезированных соединений и коммерческих препаратов в отношении штамма вируса гриппа А(H1N1)pdm09**

Соединение	Противовирусная активность соединений в концентрации 5 мкг/мл, %	МИК, мкг/мл	МПК, мкг/мл
H-His-Rem	90 ± 8	2,8	40
TOA-Rem	87 ± 3	4,2	40
Ad-(CH <sub>2</sub> -Ser-OMe) <sub>2</sub>	90 ± 7	7,1	80
Ремантадин	7 ± 4	–	40
Осельтамивир	90 ± 4	0,6	100

Примечание. МИК – минимальная ингибирующая концентрация. МПК – максимальная переносимая концентрация.

вотных подвергали 3-дневному карантину. Для исследований использовали вирус гриппа А(H1N1)pdm09 [10].

Мышам перорально 1 раз в день в дозе 5 и 10 мг/кг на 1 мышью вводили производные адамантана за 24, 1 ч до и через 24, 48, 72 и 96 ч после инфицирования вирусом. Ремантадин вводили перорально в дозе 10 мг/кг на 1 мышью за 24, 1 ч до и через 24, 48, 72, 96, 120 ч после инфицирования вирусом 1 раз в день. Тамифлю вводили мышам перорально за 24, 1 ч до и через 24, 48, 72, 96, 120 ч после инфицирования вирусом 2 раза в день.

Мышам контрольной группы ( $n = 10$ ) вводили в тех же условиях плацебо (0,2 мл физиологического раствора). Заражающая доза вируса 10ЛД<sub>50</sub>, смертность вирусного контроля составила 100%.

Заражение мышей вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 0,05 мл проводили интраназально под легким эфирным наркозом. За животными наблюдали в течение 15 дней после заражения, учитывая их гибель от гриппозной пневмонии в группах леченых животных и контроле.

Активность препаратов ремантадина, тамифлю и синтезированных соединений оценивали, сравнивая летальность у животных, принимавших лечебные субстанции или синтетические соединения, и у мышей контрольной группы. Снижение летальности леченых животных по отношению к таковой в контроле выражали в процентах. Кроме того, учитывали различия в средней продолжительности жизни опытных и контрольных животных. Результаты статистически обрабатывали, определяя достоверность различия средних величин продолжительности жизни животных по таблице Стьюдента [8].

### Результаты и обсуждение

Ранее показано [9], что при конструировании молекул во внимание было принято то, что потерю противовирусной активности адамантановых препаратов (ремантадин, амантадин) связывают с аминокислотной заменой в положении 31 трансмембранного домена белка М2 серина на аспарагин, реже на аспарагиновую кислоту. Следовательно, важно было обнаружить новые способы закрепления адамантанового остова в поре канала. В результате проведенных испытаний были подтверждены положительные результаты для ряда соединений адамантана с аминокислотными и другими остатками на модели *in vitro*, приведенные в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что синтезированные соединения показали высокий процент (около 90) ингибирования репродукции штамма вируса гриппа А, устойчивого к действию ремантадина. Минимальная ингибирующая концентрация для соединений 1, 2 и 3 составила 2,8, 4,2 и 7,1 мкг/мл соответственно.

Таблица 2

**Лечебная эффективность синтезированных и коммерческих соединений *in vivo* на модели гриппозной пневмонии мышей**

Соединение	Доза препарата, мкг/кг в день	10 ЛД <sub>50</sub> *	
		показатель защиты от смертности, %	средняя продолжительность жизни, дни
H-His-Rem	5	10	8,5 ± 3,1
	10	30	9,4 ± 2,0
TOA-Rem	5	30	9,7 ± 3,5
	10	30	10,1 ± 1,9
Ad-(CH <sub>2</sub> -Ser-OMe) <sub>2</sub>	5	20	9,0 ± 3,7
	10	40	10,4 ± 4,6
Ремантадин	–	–	–
	10	0	6,8 ± 2,5
Тамифлю	5	60	11,6 ± 3,7
	10	60	12,2 ± 2,8
Вирусный контроль*	–	–	6,7 ± 2,2

Примечание. \* – заражающая доза вируса 10ЛД<sub>50</sub>; смертность вирусного контроля составила 100%.

Однако данные, полученные *in vivo*, более адекватно характеризуют противовирусную активность синтезированных соединений. Раскрываются особенности биологической доступности соединения и токсичности в отношении деятельности организма в целом.

Результаты экспериментов по изучению эффективности синтезированных соединений на модели гриппозной пневмонии мышей показали их эффективность, а также достаточно низкую токсичность в организме лабораторных животных. Активность соединений при лечебно-профилактической схеме введения в дозе 10 мкг/кг в день составила 30, 30 и 40% соответственно (табл. 2).

Таким образом, из представленных данных (см. табл. 2) видно, что при лечении мышей исследуемыми соединениями лечебно-профилактическая схема введения препарата приводит к защите от смертности животных, при этом показатель защиты составил 30–40% при дозе препарата 10 мкг/кг в день. Несколько больший (60%) показатель защиты от смертности был при введении препарата тамифлю по такой же схеме. Ремантадин в данных условиях не оказывал защитного действия.

Данные по показателям защиты от смертности коррелировали с данными по средней продолжительности жизни животных. Средняя продолжительность жизни животных в группе вирусного контроля составляла 6,7 дня. Использование соединения Ad-(CH<sub>2</sub>-Ser-OMe)<sub>2</sub> позволило увеличить среднюю продолжительность жизни в 1,6 раза соответственно (10,4 дня). Несколько большее (1,8 раза) увеличение продолжительности жизни наблюдали в группе животных, принимавших тамифлю.

Учитывая быстро растущую резистентность к препаратам ингибиторам нейраминидазы, а также их высокую стоимость [10], полагаем, что соединения Ad-(CH<sub>2</sub>-Ser-OMe)<sub>2</sub>, TOA-Rem и H-His-Rem могут быть предложены в качестве альтернативного терапевтического средства или в составе комплексной терапии для лечения гриппа. Эти соединения малотоксичны и высокоселективно подавляют репродукцию вируса гриппа А, в том числе штаммов, резистентных к действию ремантадина. Предлагаемые в данной работе производные адамантана в качестве предположительной мишени имеют достаточно консервативный белок М2, а не

тетрамер нейраминидазы, что может надолго отсрочить появление к ним резистентности. Схема синтеза этих производных адамантана проста и содержит синтетически и экономически доступные соединения, что делает их перспективными соединениями для создания фармацевтического препарата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Luo W., Mani R., Hong M. Side-chain conformation of the M2 transmembrane peptide proton channel of influenza A virus from 19 F solid-state NMR. *J. Phys. Chem.* 2007; 111: 10825–32.
2. Cady S.D., Mishanina T.V., Hong M. Structure of amantadine-bound M2 transmembrane peptide of influenza A in lipid bilayers from magic-angle-spinning solid-state NMR: The role of Ser31 in amantadine binding. *J. Mol. Biol.* 2009; 385: 1127–41.
3. Pielak R.M., Schnell J.R., Chou J.J. Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza A M2 channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (27): 11425.
4. Hu F., Luo W., Hong M. Mechanisms of proton conduction and gating in influenza M2 proton channels from solid-state NMR. *Science.* 2010; 330 (6003): 505–8.
5. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P., Shevchenko E.S.; Burtseva E.I. New adamantane derivatives capable of overcoming the resistance of influenza A (H1N1) pdm2009 and A (H3N2) for “rimantadine”. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 153 (2): 233–5.
6. Ленева И.А., Фадеева Н.И., Федякина И.Т., Гуськова Т.А., Христова М.Л., Соколова М.В. и др. Применение иммуноферментной индикации вирусспецифических антигенов в изучении нового противогриппозного препарата арбидол. *Химико-фармацевтический журнал.* 1994; 28 (9): 4–8.
7. Гуськова Т.А., Николаева И.С., Петерс В.В. Методические указания по изучению противовирусной активности фармакологических веществ. В кн.: *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* М.: Ремедиум; 2000: 274–8.
8. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий. Л.: Медицина; 1981: 130–1.
9. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенова М.П., Шевченко Е.С., Бурцева Е.И. Производные 1-(1-адамантил)этиламина (ремантадина) и их противовирусная активность. Патент РФ RU 2461544 C1.

10. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Галегов Г.А. Белякова Н.В., Шевченко Е.С., Колобухина Л.В. и др. Чувствительность эпидемических и пандемических штаммов вирусов гриппа к занамивиру (Релензе™) в опытах *in vitro*. *Вопросы вирусологии.* 2010; 55 (6): 10–4.

#### REFERENCES

1. Luo W., Mani R., Hong M. Side-chain conformation of the M2 transmembrane peptide proton channel of influenza A virus from 19 F solid-state NMR. *J. Phys. Chem.* 2007; 111: 10825–32.
2. Cady S.D., Mishanina T.V., Hong M. Structure of amantadine-bound M2 transmembrane peptide of influenza A in lipid bilayers from magic-angle-spinning solid-state NMR: The role of Ser31 in amantadine binding. *J. Mol. Biol.* 2009; 385: 1127–41.
3. Pielak R.M., Schnell J.R., Chou J.J. Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza A M2 channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (27): 11425.
4. Hu F., Luo W., Hong M. Mechanisms of proton conduction and gating in influenza M2 proton channels from solid-state NMR. *Science.* 2010; 330 (6003): 505–8.
5. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P., Shevchenko E.S.; Burtseva E.I. New adamantane derivatives capable of overcoming the resistance of influenza A (H1N1) pdm2009 and A (H3N2) for “rimantadine”. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 153 (2): 233–5.
6. Leneva I.A., Fadeeva N.I., Fedyakina I.T., Gus'kova T.A., Hristova M.L., Sokolova M.V. et al. The use of virus-specific antigen ELISA indication of learning a new anti-influenza drug arbidol. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 1994; 28 (9): 4–8 (in Russian).
7. Gus'kova T.A., Nikolaeva I.S., Peters V.V. Guidance on the study of the antiviral activity of pharmacological substances. In: *Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents.* M.: Remedium; 2000: 274–8 (in Russian).
8. Belyakov V.D., Degtyarev A.A., Ivannikov Yu.G. The quality and effectiveness of anti-epidemic measures. Leningrad: Meditsina; 1981: 130–1 (in Russian).
9. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P., Shevchenko E.S.; Burtseva E.I. Patent RF N 2461544; 2011 (in Russian).
10. Lvov D.K., Burtseva E.I., Galegov G.A. Belyakova N.V., Shevchenko E.S., Kolobukhina L.V. et al. Sensitivity of epidemic and pandemic strains of influenza viruses to zanamivir (Relenze™) in experiments *in vitro*. *Voprosy virusologii.* 2010; 55 (6): 10–4 (in Russian).

Поступила 21.03.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014  
УДК 578.832.1.083.24

*Д.М. Даниленко, Т.Д. Смирнова, Т.М. Гудкова, А.В. Прокопец, Е.Р. Бильданова, Р.А. Кадырова, А.В. Слита, М.Ю. Еропкин*

## Сравнительное изучение эффективности использования клеточных линий MDCK и CaCo-2 для выделения вирусов гриппа

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург

Проведено изучение эффективности использования клеточной линии CaCo-2 для выделения вируса гриппа. Показано, что свойства данной клеточной линии могут сильно меняться в зависимости от источника получения и условий культивирования. Инфекционная активность вирусов гриппа на линии CaCo-2 схожа с таковой для линии MDCK. Эффективность изоляции вирусов пандемического гриппа и гриппа В была схожа для обеих линий, но при этом только на CaCo-2 были выделены вирусы гриппа из постмортальных материалов. Сделан вывод о ценности клеточной линии CaCo-2 для вирусологических исследований, в том числе и для выделения вирусов гриппа.

Ключевые слова: культура клеток; MDCK; CaCo-2; выделение вирусов гриппа.

Для корреспонденции:  
Даниленко Дарья Михайловна, daria.baibus@gmail.com