

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020



## Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*)

Гараев Т.М.<sup>1</sup>, Одноров А.И.<sup>2</sup>, Кириллова Е.С.<sup>1</sup>, Бурцева Е.И.<sup>1</sup>, Финогонова М.П.<sup>1</sup>, Мукашева Е.А.<sup>1</sup>, Гребенникова Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия

**Введение.** Соединения адамантанового ряда, такие как римантадин и амантадин, долгое время применяли для лечения заболеваний, вызванных вирусом гриппа А. Однако в результате возникших мутаций вирусы гриппа приобрели резистентность к аминокислотам адамантанов. Мишенью для этих препаратов служил белковый канал М2. Виропорин М2 в белковой оболочке вируса гриппа А образует достаточно специфичные ионные каналы диаметром около 11 Å, специализирующиеся на транспорте ионов водорода внутрь вирусной частицы (вириона). Восстановление противовирусных свойств препаратов адамантанового ряда заключается в подборе дополнительных функциональных групп, связанных карбоциклом, для поиска новых сайтов связывания с белком мишенью М2.

**Цель** исследования – выявление противовирусных свойств адамантановых производных в отношении пандемического штамма вируса гриппа А *in vitro*.

**Материал и методы.** Соединения аминокислот адамантанов с аминокислотами и другими органическими молекулами были получены методами классического пептидного синтеза. Структура соединения подтверждена современными физико-химическими методами. Противовирусные свойства синтетических соединений были изучены *in vitro* на монослое клеток МДСК, инфицированных пандемическим штаммом вируса гриппа A/California/07/2009 в двух схемах введения исследуемых соединений и вируса.

**Результаты.** Эталонный штамм вируса гриппа A/California/07/2009(H1N1) был в разной мере чувствителен к тестируемым соединениям. Противовирусную активность соединений выражали в виде 50% ингибирующей дозы ( $ID_{50}$ ), которая составила от 0,5 до 2,5 мкМ, что в целом неплохой показатель в отношении штамма, резистентного к римантадину/амантадину.

**Обсуждение.**  $ID_{50}$  для соединений, вносимых за 2 ч до контакта с вирусом, была несколько выше, чем при одномоментном внесении вещества и вируса. Эффект увеличения ингибирующей концентрации в профилактической схеме внесения соединений был справедлив для всех соединений эксперимента.

**Заключение.** Представленные синтетические соединения активны в отношении варианта вируса гриппа А, резистентного к римантадину и амантадину. Полученные соединения могут быть использованы в качестве модельных структур для создания нового препарата прямого действия против современных штаммов вируса гриппа А.

**Ключевые слова:** вирус гриппа А; лекарственная устойчивость; противовирусная активность; аминокислоты; адамантан.

**Для цитирования:** Гараев Т.М., Одноров А.И., Кириллова Е.С., Бурцева Е.И., Финогонова М.П., Мукашева Е.А., Гребенникова Т.В. Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*). *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 16-20.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>

**Для корреспонденции:** Гараев Тимур Мансурович, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: [tmgaraev@gmail.com](mailto:tmgaraev@gmail.com)

**Финансирование.** Исследование подготовлено при поддержке программы «Университет РУДН 5-100».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** химический синтез соединений – Гараев Т.М., Финогонова М.П.; проведение биологических испытаний *in vitro* – Кириллова Е.С., Бурцева Е.И., Мукашева Е.А.; концепция и дизайн исследования – Гараев Т.М., Кириллова Е.С., Бурцева Е.И.; сбор и обработка материала – Одноров А.И.; статистическая обработка данных – Гараев Т.М., Кириллова Е.С.; написание текста – Гараев Т.М., Кириллова Е.С.; редактирование – Финогонова М.П., Кириллова Е.С., Бурцева Е.И.; утверждение окончательного варианта статьи – Бурцева Е.И., Гребенникова Т.В.; ответственность за целостность всех частей статьи – Гребенникова Т.В., Бурцева Е.И.

Поступила 21.01.20  
Принята в печать 29.01.20

## Adamantan derivatives capable of inhibiting the reproduction of a Rimantadine resistant strain of influenza A(H1N1)pdm09 virus (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*)

Garaev T.M.<sup>1</sup>, Odnovorov A.I.<sup>2</sup>, Kirillova E.S.<sup>1</sup>, Burtseva E.I.<sup>1</sup>, Finogenova M.P.<sup>1</sup>, Mukasheva E.A.<sup>1</sup>, Grebennikova T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia;

<sup>2</sup>Russian Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russia

**Introduction.** Adamantanthane-type drugs such as rimantadine and amantadine have long been used to treat diseases caused by influenza A virus. However, as a result of the mutations, influenza viruses have become resistant to aminoadamantans. The target for these drugs was the protein channel M2. Influenza A virus M2 viroporin in the protein shell forms fairly specific ion channels with a diameter of about 11 Å, specializing in transporting protons inside the viral particle (virion). Restoration of the antiviral properties of adamantanthane-type drugs consists in the selection of advanced functional groups bound by the carbocycle to find new sites of binding to the protein target M2.

**The purpose** of the study is to identify the antiviral properties of new adamantanum derivatives to the pandemic strain of influenza A virus *in vitro*.

**Material and methods.** Compounds of aminoadamantans with amino acids and other organic molecules were obtained by classical peptide synthesis methods. The structure of the compound was tested by means of physical and chemical methods. Antiviral properties of synthetic compounds were studied *in vitro* on monolayer MDCK cells infected with pandemic strain of influenza A/California/07/2009 virus in two schemes of administration of investigated compounds and virus.

**Results.** The reference strain of the influenza virus A/California/07/2009(H1N1) was sensitive to the compounds under test in varying degrees. The antiviral activity of the compounds was expressed in a 50% inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) ranging from 0.5 to 2.5 μM, which is generally a good indicator for the Rimantadine/Amantadine resistant strain.

**Discussion.** The values of the IC<sub>50</sub> for compounds introduced two hours before contact with the virus were slightly higher than those for single-moment introduction of the substance and virus. The effect of increasing the inhibitory concentration in the prophylactic scheme of compounds was valid for all compounds of the experiment.

**Conclusion.** The presented synthetic compounds are active against the variant of influenza A virus resistant to Rimantadine and Amantadine preparations. The obtained compounds can be used as model structures for creation of a new drug of direct action against advanced strains of influenza A virus.

**Keywords:** antiviral activity; influenza A virus; drug resistance; amino acids; adamantane; thienylcarboxylic acid.

**For citation:** Garaev T.M., Odnovorov A.I., Kirillova E.S., Burtseva E.I., Finogenova M.P., Mukasheva E.A., Grebennikova T.V. Adamantan derivatives capable of inhibiting the reproduction of a Rimantadine resistant strain of influenza A(H1N1)pdm09 virus (*Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae*). *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2020; 65(1): 16-20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-16-20>

**For correspondence:** Timur M. Garaev, PhD, Lead Researcher of the laboratory of molecular diagnostics «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russia. E-mail: [tmgaraev@gmail.com](mailto:tmgaraev@gmail.com)

### Information about authors:

Garayev T.M., <https://orcid.org/0000-0002-3651-5730>

Odnovorov A.I., <https://orcid.org/0000-0001-9355-2522>

Kirillova E.S., <https://orcid.org/0000-0001-7977-7530>

Burtseva E.I., <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Finogenova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-3611-3897>

Mukasheva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Grebennikova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-6141-9361>

**Acknowledgments.** The publication has been prepared with the support of the «RUDN university program 5-100».

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution:** chemical synthesis of the compounds – Garaev T.M., Finogenova M.P.;

*in vitro* biological testing - Kirillova E.S., Burtseva E.I., Mukasheva E.A.;

material collection and processing – Odnovorov A.I.; statistical data processing – Garaev T.M., Kirillova E.S.;

text writing - Garaev T.M., Kirillova E.S.; editing – Finogenova M.P., Kirillova E.S., Burtseva E.I.;

approval of the final version of the article – Burtseva E.I., Grebennikova T.V.;

responsibility for integrity of all parts of article – Grebennikova T.V., Burtseva E.I.

Received 21 January 2020

Accepted 29 January 2020

## Введение

Виропорины – это небольшие пороформирующие вирусные белки, состоящие из 50–120 аминокислотных остатков преимущественно алифатического характера, способные к образованию белковых агрегатов из нескольких (обычно от 4 до 6) полипептидных цепей [1]. Трансмембранный (ТМ) домен виропоринов взаимодействует с липидным матри-

сом мембраны, олигомеризуется и образует гидрофильные поры. Олигомерные поры виропоринов способны к направленному и селективному ионному транспорту через вирусные и клеточные мембраны. В настоящее время наиболее изучены виропорины РНК-содержащих вирусов: вируса иммунодефицита человека 1-го типа – ври, вируса гепатита С – р7, вируса гриппа А – М2 [2].

Виропорин M2 в белковой оболочке вируса гриппа А образует достаточно специфичные ионные каналы диаметром около 11 Å, специализирующиеся на транспорте протонов внутрь вирусной частицы (вириона). Протоны, попавшие внутрь вириона, понижают pH внутренней среды, что приводит к диссоциации комплекса матриксного белка M1 с рибонуклеопротеином и, как следствие, к высвобождению вирусной РНК в цитоплазму клетки хозяина. Наиболее важную роль в транспорте протонов через канал M2 играют аминокислотные остатки гистидина (His37) и триптофана (Trp41) в ТМ-домене [3, 4].

Оболочечный протеин M2 вируса гриппа А является мишенью для противовирусных коммерческих препаратов, таких как «Амантадин» (1-аминоадамantan гидрохлорид) и «Римантадин» (1-(1-адамантил)-этиламин гидрохлорид) [5].

Как утверждают некоторые источники, ингибирующее действие молекул римантадина и амантадина тесно связано с необходимостью образования водородной связи между аминоадамантаном и гидроксильной группой остатка серина в 31-м положении на внутренней поверхности канала M2 [3]. Однако ряд исследований показывает, что данное взаимодействие необязательно для закрепления ингибитора в поре канала [6]. Можно предположить, что введение в молекулу дополнительных функционально активных групп поможет расширить противовирусные свойства препаратов адамантинового ряда. Новые соединения в процессе взаимодействия с ТМ-доменом могли нарушать процесс транспорта ионов водорода через мембрану вируса. Аминокислоты обладают достаточно широким спектром боковых групп, которые могут привести к необходимым свойствам будущей молекулы ингибитора. Более того, использование пептидов и некоторых других биологических молекул, введенных в адамантиновый карбоцикл методами пептидного синтеза, может в значительной мере расширить поиск наиболее подходящего блокатора канала M2 вируса гриппа [7].

Ингибиторы M2 можно разделить на две группы. Первая включает соединения, содержащие карбоцикл адамантина, – амантадин, римантадин и их гидроксильные производные. Вторая группа включает производные, содержащие вместо адамантина гетероциклические алканы, спиросопряженные мультициклические алканы и силаны [8, 9]. Эти соединения специально разработаны для преодоления некоторых важных мутаций в ионном канале M2 вируса гриппа А, таких как V27A и L26F [9, 10].

На данный момент нельзя предсказать, в каких рамках могут происходить мутации аминокислотной последовательности полипептида M2, не нарушающие его транспортной функции, но стоит отметить, что они не безграничны. Предложенная стратегия восстановления противовирусных свойств может в значительной мере перекрыть спектр этих мутаций, исключая возникновение резистентных штаммов в ближайшее время.

## Материал и методы

Рассматриваемые соединения были получены по методикам, описанным нами ранее [11, 12]. Синтезированы семь модельных производных аминоадамантина с аминокислотами и некоторыми другими биологически активными заместителями: N-(1-адамантилэтил)-3-(тиофен-2-ил)-проп-2-енамид (I); N-(1-адамантил)-3-(тиофен-2-ил)-проп-2-енамид (II); N-(1-адамантил)-4-(тиофен-2-ил)-бутанамид (III); гидрохлорид метионил(диоксид)-(1-адамантилэтил)амид (IV); трет-бутилоксикарбонил метионил(диоксид)-(1-адамантилэтил)амид (V); бензилоксикарбонил-L-триптофан-1-адамантил-этиламин (VI); хинальдин-2-оил-1-аланил-1-пролил-(1-адамантилэтил)амид (VII).

Структурные формулы тестируемых соединений представлены на рисунке.

**Вирус.** В работе использовали пандемический штамм вируса гриппа A(H1N1)pdm09: эталонный A/California/07/2009, полученный из Центров по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США), резистентный к действию римантадина и амантадина.

**Противовирусную активность** синтезированных соединений изучали по снижению репродукции вируса в культуре клеток MDCK с детекцией результатов методом иммуноферментного анализа, как это было описано ранее [13, 14]. В двух схемах введения: за 2 ч до внесения вируса (профилактическая схема) и одномоментно с вирусом.

## Результаты

В таблице представлены 50% ингибирующие дозы ( $ID_{50}$ ) синтезированных соединений в микромолярной (мкМ) концентрации, при которых погибает 50% клеток монослоя, а также 50% цитотоксические дозы ( $CD_{50}$ ), т. е. концентрации соединения, при которых погибает 50% клеток монослоя от действия соединений без вируса. Результаты, показанные в этих опытах, соответствовали нормальному распределению.

Из данных таблицы видно, что эталонный штамм вируса гриппа A/California/07/2009(H1N1) был в разной мере чувствителен к тестируемым соединениям. При использовании соединений I, II и III, содержащих остатки тиенилкарбоновых кислот, отмечен выраженный эффект ингибирования репродукции вируса гриппа A/California/07/2009, устойчивого к действию римантадина. При одномоментном внесении на монослой клеток MDCK веществ и вируса  $ID_{50}$  для соединения I составила 2,38 мкМ, а для III  $ID_{50}$  – 2,26 мкМ. Среди адамантиновых производных тиенилкарбоновых кислот наиболее активным было соединение II,  $ID_{50}$  которого составила 0,9 мкМ. Интересен тот факт, что в отличие от соединения I, в котором в качестве гидрофобного компонента выступает 1-(1-адамантил)этиламин, в соединении II был использован его более простой гомолог 1-адамантиламин (см. рисунок). В профилактической схеме введения соединений I, II и III за 2 ч до заражения монослоя клеток ингибирующая активность превысила 2,0 мкМ. Эффект увеличения ингибирующей концентрации

в профилактической схеме был справедлив для всех остальных соединений эксперимента.

Среди соединений 1-(1-адамантил)этиламина с остатком метионинсульфона (IV и V) при одномоментном внесении соединений и вируса на монослой клеток наибольший противовирусный эффект оказывало соединение V с Вос-блокированной аминогруппой (ИД<sub>50</sub> составила 0,56 мкМ). При деблокировании аминогруппы соединения V было получено соединение IV со свободной аминогруппой метионинсульфона в виде гидрохлорида. ИД<sub>50</sub> полученного соединения составила 1,89 мкМ. В профилактической схеме ИД<sub>50</sub> для соединения V составила 1,69 мкМ, а для IV – 3,50 мкМ.

Для триптофансодержащего соединения VI ИД<sub>50</sub> в одномоментной схеме внесения составила 1,02 мкМ, а для профилактической схемы – менее 1,40 мкМ.

Производное VII было эффективно в одномоментной схеме внесения (ИД<sub>50</sub> составила 0,74 мкМ). В профилактической схеме ингибирующая концентрация была достигнута при 2,78 мкМ.

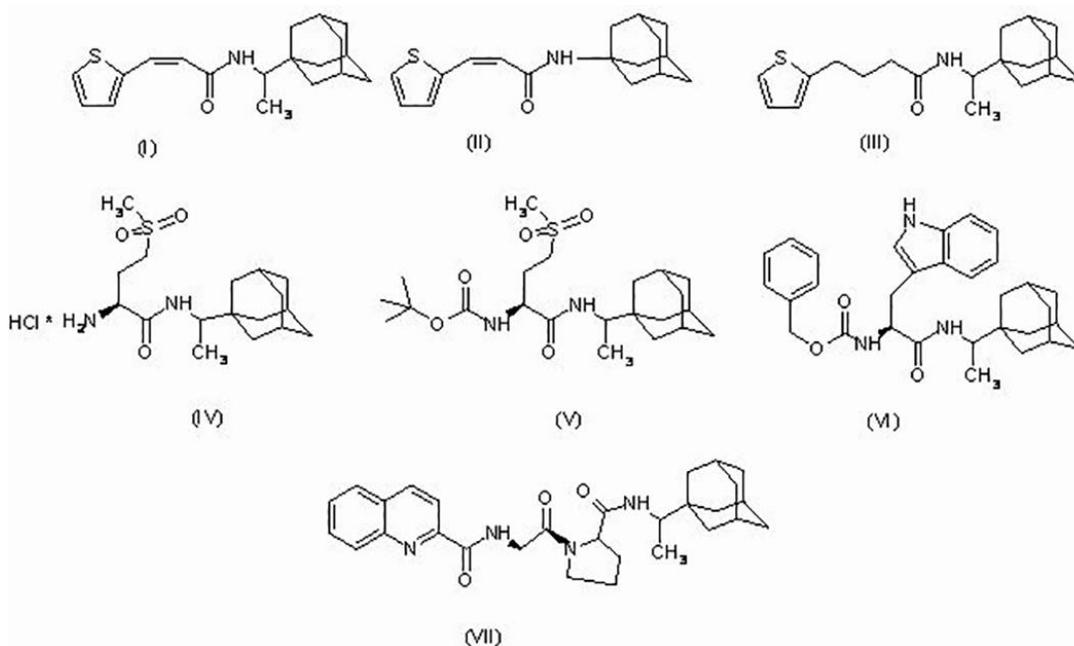
### Обсуждение

Эффект увеличения значения ингибирующей концентрации в профилактической схеме внесения соединений был справедлив почти для всех предложенных соединений. Это связано с предполагаемым механизмом их действия, который подразумевает блокировку функции канала M2 вируса гриппа А. В качестве функциональных групп были выбраны не только аминокислоты и пептиды, но и тиенилкарбоновые кислоты и 2-хинальдинкарбоновая кислота, которые были использованы в качестве источника функциональной гетероароматической группы. Мно-

Активность синтетических соединений в отношении штаммов вируса гриппа A/California/07/2009

Activity of synthetic compounds with respect to influenza virus strains A/California/07/2009

Схема введения соединений Scheme of administration of compounds	Соединение Compound	ИД <sub>50</sub> , мкМ IC <sub>50</sub>	
Одномоментно с вирусом Along with the virus	I	2,38 ± 0,35	
	II	0,90 ± 0,1	
	III	2,26 ± 0,21	
	IV	1,89 ± 0,13	
	V	0,56 ± 0,23	
	VI	1,02 ± 0,20	
	VII	0,74 ± 0,09	
За 2 ч до заражения 2 hours before infection.	Римантадин Rimantadine	> 5	
	I	2,21 ± 0,21	
	II	2,26 ± 0,26	
	III	2,62 ± 0,29	
	IV	3,50 ± 0,36	
	V	1,69 ± 0,07	
	VI	1,40 ± 0,11	
	VII	2,78 ± 0,23	
	Римантадин Rimantadine	> 5	
	ИД <sub>50</sub> , мкМ IC <sub>50</sub>	I	95,2
	II	174,2	
	III	120,6	
	IV	66,13	
	V	226,2	
VI	200,4		
VII	49,2		
Римантадин Rimantadine	186,1		



Структуры соединений адамантана с аминокислотами и другими заместителями.  
Structures of adamantanine compounds with amino acids and other derivatives.

гие исследователи полагают, что протонный канал можно рассматривать как ахиллесову пяту вируса гриппа [15]. Предложенный нами способ модернизации молекул аминокислотного ряда позволил преодолеть резистентность штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, которые с момента их циркуляции среди людей несли специфическую замену в белке M2, ответственную за низкую противовирусную активность римантадина и амантадина.

### Заключение

Полученные соединения могут быть использованы в качестве модельных структур для создания нового препарата прямого действия против современных штаммов вируса гриппа А. На сегодняшний день это имеет большое практическое значение, учитывая очень ограниченный спектр противовирусных препаратов с прямым действием на вирус гриппа, а также возможность его производства в Российской Федерации.

### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2-10, 15 см. REFERENCES)

1. Андреева-Ковалевская Ж.И., Солонин А.С., Синева Е.В., Терновский В.И. Пороформирующие белки и адаптация организмов к условиям окружающей среды. *Успехи биологической химии*. 2008; 48: 267-318.
11. Шибнев В.А., Дерябин П.Г., Гараев Т.М., Финогенова М.П., Ботиков А.Г., Мишин Д.В. Пептидные производные карбоциклов как ингибиторы функции виropоринов РНК-содержащих вирусов. *Биоорганическая химия*. 2017; 43(5): 491-500. DOI: <http://doi.org/10.7868/S0132342317050153>
12. Шибнев В.А., Дерябин П.Г., Бурцева Е.И., Гараев Т.М., Финогенова М.П., Кириллова Е.С. и др. Адамантиламиды серосодержащих кислот и их противогриппозная активность. Патент RF №2617850; 2015.
13. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Ленева И.А., Меркулова Л.Н., Оскерко Т.А., Шляпникова О.В. и др. Чувствительность к римантадину и арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004-2005 гг. *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(2): 24-9.
14. Ленева И.А., Фадеева Н.И., Федякина И.Т., Гуськова Т.А., Христова М.Л., Соколова М.В. Применение иммуноферментной индикации вирусспецифических антигенов в изучении нового противовирусного препарата. *Химико-фармацевтический журнал*. 1994; 28(9): 4-15.

### REFERENCES

1. Andreeva-Kovalevskaya Zh.I., Solonin A.S., Sineva E.V., Ternovskiy V.I. Pore-forming proteins and the adaptation of organisms to environmental conditions. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2008; 48: 267-318. (in Russian)
2. Palese P., Shaw M.L. Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology. Volume 2*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 1647-89.

3. Cheng J., Zhu W., Wang Y., Yan X., Li Z., Tang Y., et al. The open-close mechanism of M2 channel protein in influenza A virus: A computational study on the hydrogen bonds and cation- $\pi$  interactions among His37 and Trp41. *Sci. China Ser. B-Chem*. 2008; 51: 755-68. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11426-008-0087-3>
4. Tang Y., Zaitseva F., Lamb R.A., Pinto L.H. The gate of the influenza virus M2 proton channel is formed by a single tryptophan residue. *J. Biol. Chem*. 2002; 277(42): 39880-6. DOI: <http://doi.org/10.1074/jbc.M206582200>
5. Deyde V.M., Xu X., Bright R.A., Shaw M., Smith C.B., Zhang Y., et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J. Infect. Dis*. 2007; 196(2): 249-57. DOI: <http://doi.org/10.1086/518936>
6. 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(18): 7379-84. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.0902548106>
7. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P., Shevchenko E.S., Burtseva E.I. New adamantane derivatives can overcome resistance of influenza A(H1N1)pdm2009 and A(H3N2) viruses to remantadine. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2012; 153(2): 233-5. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10517-012-1684-x>
8. Hu W., Zeng S., Li C., Jie Y., Li Z., Chen L. Identification of hits as matrix-2 protein inhibitors through the focused screening of a small primary amine library. *J. Med. Chem*. 2010; 53(9): 3831-4. DOI: <http://doi.org/10.1021/jm901664a>
9. Wang J., Ma C., Balannik V., Pinto L.H., Lamb R.A., Degradó W.F. Exploring the Requirements for the Hydrophobic Scaffold and Polar Amine in inhibitors of M2 from Influenza A Virus. *ACS Med. Chem. Lett*. 2011; 2(4): 307-12. DOI: <http://doi.org/10.1021/ml100297w>
10. Wang J., Ma C., Fiorin G., Carnevale V., Wang T., Hu F., et al. Molecular dynamics simulation directed rational design of inhibitors targeting drug-resistant mutants of influenza A virus M2. *J. Am. Chem. Soc*. 2011; 133(32): 12834-41. DOI: <http://doi.org/10.1021/ja204969m>
11. Shibnev V.A., Deryabin P.G., Garaev T.M., Finogenova M.P., Botikov A.G., Mishin D.V. Peptide carbocyclic derivatives as inhibitors of the viroporin function of RNA-containing viruses. *Biorganicheskaya khimiya*. 2017; 43(5): 491-500. DOI: <http://doi.org/10.7868/S0132342317050153> (in Russian)
12. Shibnev V.A., Deryabin P.G., Burtseva E.I., Garaev T.M., Finogenova M.P., Kirillova E.S., et al. Adamantylamides of sulphur-containing acids and their antifluid activity. Патент RF 2617850; 2017. (in Russian)
13. Burtseva E.I., Shevchenko E.S., Leneva I.A., Merkulova L.N., Oskerko T.A., Shlyapnikova O.V., et al. Rimantadine and arbidol sensitivity of influenza viruses that caused epidemic morbidity rise in Russia in the 2004-2005 season. *Voprosy virusologii*. 2007; 52(2): 24-9. (in Russian)
14. Leneva I.A., Fadeeva N.I., Fedyakina I.T., Gus'kova T.A., Khristova M.L., Sokolova M.V. Application of immuno-enzymatic indication of virus specific antigens in the study of a new antiviral drug. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 1994; 28(9): 4-15. (in Russian)
15. Cady S.D., Wang T., Hong M. Membrane-dependent effects of a cytoplasmic helix on the structure and drug binding of the influenza virus M2 protein. *J. Am. Chem. Soc*. 2011; 133(30): 11572-9. DOI: <http://doi.org/10.1021/ja202051n>