

- ing respiratory virus infection of mice // J. Virol. — 2001. — Vol. 75, N 11. — P. 5416—5420.
20. Novak E. J., Liu A. W., Nepom G. T., Kwok W. W. MHC class II tetramers identify peptide-specific human CD4(+) T cells proliferating in response to influenza A antigen // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 104, N 12. — P. 63—67.
 21. Prussin C., Metcalfe D. D. Detection of intracytoplasmic cytokine using flow cytometry and directly conjugated anti-cytokine antibodies // J. Immunol. Meth. — 1995. — Vol. 188, N 1. — P. 117—128.
 22. Puaux A. L., Campanaud J., Salles A. et al. A very rapid and simple assay based on trogocytosis to detect and measure specific T and B cell reactivity by flow cytometry // Eur. J. Immunol. — 2006. — Vol. 36, N 3. — P. 779—788.
 23. Welsh R. M., Selin L. K., Szomolanyi-Tsuda E. Immunological memory to viral infections // Annu. Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 22. — P. 711—743.

Поступила 13.05.10

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011
УДК 615.281.8.03:578.832.1].015.44

**В. В. Зарубаев¹, С. В. Беляевская¹, А. К. Сироткин¹, П. М. Анфимов¹, В. Е. Небольсин², О. И. Киселев¹,
Д. В. Рейхарт³**

Влияние Ингавирина® *in vitro* и *in vivo* на ультраструктуру и инфекционность вируса гриппа

¹НИИ гриппа СЗО РАМН, Санкт-Петербург; ²ОАО "Валента Фарм", Москва;

³Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Целью настоящего исследования было изучение воздействия Ингавирина® на структуру и свойства вирионов гриппа, формирующихся в его присутствии. С помощью титрования на культуре клеток и электронно-микроскопического анализа были проанализированы инфекционная активность вируса и морфология вирионов соответственно. Показано, что применение Ингавирина® достоверно снижает долю полноценных вирионов, увеличивая содержание филаментозных и гигантских частиц. Дефектов поверхностных гликопротеидов при этом не отмечалось. Эффект препарата не зависит от выбранной модели вирусной инфекции и реализуется сходным образом как в культуре клеток человека, так и в организме лабораторных животных. Инфекционная активность вируса в культуре клеток MDCK, A549 и в легких мышей в присутствии Ингавирина® снижалась на 1—2 порядка в зависимости от модели. Полученные данные свидетельствуют о способности Ингавирина® нарушать процессы вирусного морфогенеза, что приводит к снижению инфекционности вирусного потомства.

Ключевые слова: грипп, морфология, противовирусные средства, Ингавирин, электронная микроскопия

In vitro and in vivo effects of Ingavirin® on the ultrastructure and infectivity of influenza virus

**V. V. Zarubayev¹, S. V. Belyaevskaya¹, A. K. Sirotkin¹, P. M. Anfimov¹, V. E. Nebolsin², O. I. Kiselev¹,
D. V. Reikhart³**

¹Research Institute of Influenza, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg;
²ОАО Valenta Pharm, Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

The aim of this investigation was to study the effect of ingavirin® on the structure and properties of influenza virions forming in its presence. The infectious activity of the virus and the morphology of the virions were analyzed by titration in cell culture and electron microscopy, respectively. The use of ingavirin® was shown to reduce the proportion of morphologically intact virions and to increase that of filamentous and giant particles. No defects of surface glycoproteins were observed. The effect of the drug did not depend on the chosen model of virus replication and it was similarly shown in both cultured human cells and laboratory animals. In MDCK and A549 cells and in the mouse lungs, viral infectious activity was decreased by 1-2 orders of magnitude in relation to a model. The findings suggest that Ingavirin® is able to impair the processes of viral morphogenesis, which in turn leads to a reduction in the infectivity of progeny virions.

Key words: influenza, morphology, antivirals, Ingavirin, electron microscopy

Введение

Вирус гриппа принадлежит к семейству Orthomyxoviridae. Вирионы гриппа представляют собой сферические или нитевидные частицы диаметром 80—100 нм, покрытые липидной оболочкой с интегрированными молекулами поверхностных гликопротеидов (НА и NA) и ионного канала М2, ассоциированной со слоем мембранного белка М1. Сердцевина вирионов представлена 8 сегментами однополой РНК отрицательной полярности

(вРНК), ассоциированной с тремя белками полимеразного комплекса (РА, РВ1, РВ2) и молекулами нуклеопротеина (NP).

После проникновения в клетку и "раздевания" вириона сегменты генома попадают в цитоплазму, где вирусная полимераз осуществляет транскрипцию и репликацию вРНК. В результате образуются молекулы вирусспецифической матричной РНК (мРНК) и комплементарной РНК (кРНК) соответственно. На матрице кРНК впоследствии синтезируется цепь вРНК, входящая затем в состав вирио-

Контактная информация:

Зарубаев Владимир Викторович, канд. биол. наук, зав. лаб.; e-mail: zarubayev@influenza.spb.ru

Культивирование вируса проводили в легких животных или клетках линии А549 (АТСС ССЛ-185). Для определения инфекционной активности вирусного потомства проводили титрование вируса в клетках МДСК (АТСС ССЛ-34).

Животные. Белых беспородных мышей (самки) массой 16—20 г получали из питомника "Раполо-во" (Ленинградская область) и содержали на стандартном рационе в регламентированных условиях вивария НИИ гриппа РАМН. Подбор животных в группы опыта проводили методом случайной выборки. До начала испытаний животные находились под наблюдением 1 нед.

Экспериментальная групповая инфекция. Клетки А549 инкубировали с вирусом в аэрантисе при температуре 37°С в атмосфере 5% CO₂. Несорбированный вирус отмывали 2 раза по 5 мин средой MEM и инкубировали клетки в среде MEM в течение 24 ч в присутствии Интавирин® (0,1—10 мкг/мл) или осельтамивира карбоксилата (0,1 мкг/мл). По истечении этого срока клетки с надосадочной жидкостью переносили в пробирки и определяли по ингибиторной активности вируса (см. далее). Контролем служила вирусная культура, выращенная без химиопрепаратов.

Для заражения животных был использован гомотат легочной ткани мышей, предварительно зараженных вирусом, на 3-и сутки после инфильтрации. Из него готовили серию 10-кратных разведений на физиологическом растворе, после чего инкубировали активностью вируса в заражающем материале определяли в отдельном эксперименте путем титрования по летальности на животных. Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча (Am. J. Hyg. — 1938. — Vol. 27. — P. 493—497).

Исследуемые препараты и плацебо вводили животным перорально через желудочный зонд в объеме 0,2 мл. Дозы препаратов составили: Интавирин® — 30 мг на 1 кг массы животного в сутки, Тамифлю® — 25 мг/кг. Препараты вводили по лечебно-профилактической схеме: за 1 ч до заражения, через 24 и 48 ч после заражения. В качестве плацебо контрольной группе животных вводили физиологический фосфатный буфер. Животных инфицировали вирусом гриппа интраназально под легким эфирным наркозом в дозе 10 LD₅₀. В каждую группу опыта брали по 10 мышей.

Ультратрунчные исследования. Для изучения влияния Интавирин® на морфогенез гриппозной инфекции in vivo на 2-е сутки после инфицирования животных забивали, вскрывали грудную клетку и готовили бронхолегочные смывы (БЛС), промывая легкие через трахею 1 мл физиологического фосфатного буфера. Клеточную фракцию осаждали центрифугированием в течение 15 мин при 2500 об/мин. Вирус гриппа из надосадочной жидкости БЛС концентрировали путем ультрацентрифугирования при 20 000 об/мин в течение 1 ч в роторе SW.50-1 ("Beckman"), ресуспендировали в 50 мкл физиологического раствора, сорбировали на мелкую сетку с ультрафиолетовой поволокой в течение 15—20 с, затем подложку отмывали дистиллированной водой и контрастировали 1,5% раствором натрия фосфатовольфрамовой кислоты (рН 7,1). Препарат высущивали при комнатной температуре и исследовали с помощью электронного микроскопа.

Нов потомства. МРНК транскрибируется с помощью клеточных механизмов с образованием структуры ных и неструктурных белков, первые из которых образуют вирусный потомства, а последние вытолняют важные регуляторные функции в жизненном цикле вируса.

Несмотря на наличие в жизненном цикле вируса структура на наличие в жизненном цикле вируса. МРНК транскрибируется с помощью клеточных механизмов с образованием структурных и неструктурных белков, первые из которых образуют вирусный потомства, а последние вытолняют важные регуляторные функции в жизненном цикле вируса.

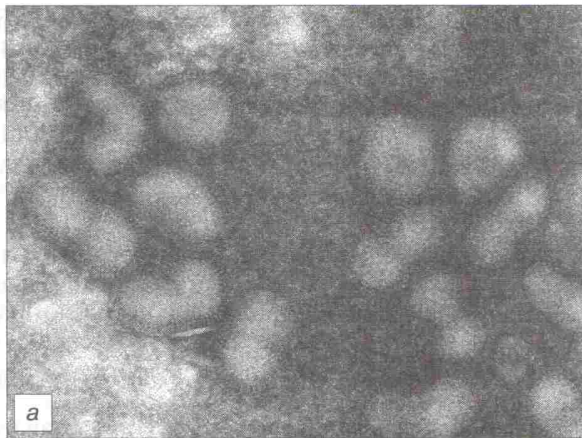
Обе группы соединений имеют свои недостатки. В отношении группы производных адамантана можно отметить сравнительно высокую токсичность, узкий спектр действия (препараты активны против гриппа А, но не против гриппа В) и быстрое формирование устойчивости вируса к препаратам. Для ингибиторов нейраминидазы характерны формирование резистентности вирусом и высокая стоимость синтеза, что делает эти препараты менее доступными для широкого использования.

Эффективность Интавирин® против гриппозной инфекции была ранее продемонстрирована в исследованиях [1—4]. Цель настоящего исследования — изучение тонких механизмов воздействия Интавирин® на структуру и свойства вирусной популяции, формирующейся в его присутствии.

Материалы и методы

Препараты. В работе использовали субстанцию препарата Интавирин® в виде белого кристаллического порошка. Алквалты препарата разводили в среде для клеточных культур Игла MEM (Биолот, Санкт-Петербург, Cat. # 1.3.3). Из полученного раствора были приготовлены необходимые разведения на среде MEM для экспериментов в культуре клеток. В качестве препарата сравнения в опытах на клетках использовали осельтамивира карбоксилат ("Laroché", Швейцария), для опыта на животных осельтамивира фосфат (Тамифлю, "Laroché", Швейцария).

Вирус и клетки. В работе был использован вирус гриппа A/California/07/09 (H1N1)v, предварительно адаптированный к легкой ткани мышей. Вирус пассивировали в аэрантисе в течение 10—12 дней при 36°С и использовали для заражения животных или клеточной культуры.



Вирионы гриппа A/California/07/09(H1N1)v в концентрате бронхолегочного смыва мыши на 2-е сутки после инфицирования в контроле (а) и в присутствии Ингавирин[®] (б).

Ув. 50 000.

па JEM-100S (JEOL, Япония) при инструментальном увеличении в 5000—50 000 раз. Фотосъемку производили на пленку ФТ-41МД.

Для количественной оценки влияния препаратов на морфологию вирусной популяции в легких проводили морфологический анализ вирионов в БЛС животных контрольных и опытных групп. Для этого на препаратах подсчитывали число вирусных частиц каждой из четырех морфологических групп — круглых, бобовидных, филаментозных и гигантских. Долю каждой из групп выражали в процентах от общего числа вирионов. В каждой группе опыта просчитывали 15—20 полей зрения, содержащих вместе 200—250 вирионов.

Титрование вируса. Оценку инфекционной активности вируса гриппа проводили путем титрования на клетках MDCK. Клетки промывали 2 раза нейтральным фосфатным буфером, фиксировали 10 мин при 4°C 80% ацетоном, промывали 5 мин дистиллированной водой и высушивали на воздухе.

Первичные типоспецифические антитела против вируса гриппа (ООО ППДП, Санкт-Петербург) растворяли в фосфатном буфере с добавлением 5% обезжиренного сухого молока (для блокирования сайтов неспецифического связывания антител с белковыми детерминантами) до концентрации 5 мкг/мл и инкубировали с фиксированными клетками в течение 1 ч при 37°C (0,1 мл на лунку). Клетки промывали 3 раза фосфатным буфером по 0,1 мл на лунку и инкубировали с раствором антимиошиного иммуноглобулина, меченного пероксидазой ("Sigma", Cat.# A2304) в разведении 1:10 000 (0,1 мл на лунку) в течение 1 ч при 37°C. Несвязавшиеся антитела отмывали 3 раза фосфатным буфером по 0,1 мл на лунку и проводили цветную реакцию с раствором 3,3',5,5'-тетраметилбензидина с добавлением 0,03% перекиси водорода в ацетатном буфере рН 5,0 (0,1 мл на лунку). Реакцию останавливали 2 N серной кислотой (0,1 мл на лунку) и измеряли оптическую плотность в ячейках при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере Victor 1420 ("Wallac", Финляндия). Реакцию считали положительной, если оптическая плотность в ячейках превышала фоновые значения для интактных клеток вдвое (такую дозу вируса принимали за 50% экспериментальную инфекционную дозу — ЭИД₅₀) и

больше. За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму наибольшего разведения вируса, способного вызвать положительную реакцию в лунке, и выражали в логарифмах 50% ЭИД вируса (lg ЭИД₅₀).

О вирусингибирующем действии соединений судили по снижению титра вируса в присутствии препаратов по сравнению с соответствующими контрольными лунками без препаратов.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов использовали пакет программ Microsoft Excel. Достоверно значимыми считали отличия от контрольных значений при $p < 0,05$

Результаты и обсуждение

Как было показано с помощью электронно-микроскопического анализа концентрата БЛС, в легких контрольных животных обнаруживались многочисленные вирионы гриппа характерной округлой или бобовидной формы с хорошо различимой правильной каемкой поверхностных гликопротеидов (см. рисунок, а). Вирионы гриппа в БЛС животных, получавших Ингавирин[®], несколько отличались от контрольных по морфологии. В составе вирусной популяции преобладали частицы неправильной или вытянутой формы. Каемка поверхностных гликопротеидов не была нарушена (см. рисунок, б).

Таблица 1

Влияние химиопрепаратов на морфологию вирионов гриппа A/California/07/09(H1N1)v в легких белых мышей

Препарат	Частицы, доля в %			
	круглые	бобовидные	филаментозные	гигантские
Контроль вируса	62,0 ± 3,9	28,7 ± 3,7	7,2 ± 2,1	2,1 ± 1,1
Ингавирин, 30 мг/кг	20,9 ± 13,9*	23,8 ± 5,1	31,0 ± 7,0*	24,3 ± 9,0
Осельтамивир, 25 мг/кг	51,0 ± 5,5	29,9 ± 5,3	13,6 ± 3,1	5,4 ± 2,2

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — отличия от контрольной группы достоверны при $p < 0,05$.

Влияние химиопрепаратов на морфологию вирусных гриппа A/California/07/09(H1N1)v в культуре клеток A549

Препарат	Частицы, доля в %			
	кристаллы	гобовидные	филаментозные	лигантские

Контроль	63,0 ± 2,8	18,1 ± 2,0	16,2 ± 2,6	2,7 ± 0,6
Интавирин, 10 мкг/мл	43,7 ± 3,0*	11,0 ± 1,7*	40,8 ± 2,1*	4,5 ± 1,1
Осeltамивира карбоксилат, 0,1 мкг/мл	65,5 ± 5,2	20,6 ± 4,1	11,8 ± 2,7	2,1 ± 1,2

Для количественной оценки влияния Интавирин® на морфологию вируса в легких был проведен морфологический анализ популяции вирусных ВЛС животных контрольных и опытных групп. Результаты подсчета вирусных и опытных морфологических категорий суммированы в табл. 1. Для изучения специфичности описанного эффекта Интавирин® в отношении клеток того или иного геноза было проведено аналогичное исследование в культуре клеток человека A549. Результаты анализа вирусной популяции приведены в табл. 2.

Таким образом, показано, что применение Интавирин® достоверно снижает долю полноценных вирусных частиц в вирусном геноме, увеличивая содержание филаментозных и лигантских частиц. При этом эффект препарата не зависит от выбранной модели вирусной инфекции и реализуется сходным образом как в культуре клеток человека, так и в органнизах лабораторных животных. Известно, что филаментозные вирусные частицы, будучи намного больше по размеру, чем кристаллы, содержат вирусный геном, только один набор сегментов вирусного генома [8, 13]. В то же время в ходе электронно-микроскопических исследований мы не обнаружили нарушения структуры поверхностных вирусных частиц, как это отмечено в присутствии Интавирин®, как это имеет место, например, при исследовании механизма противовирусной активности гидрокси-розола [18], нарушающего поверхностные структуры вирусных. Можно предположить, что при адсорбции вирусных на клеточную поверхность филаментозные частицы по сравнению с кристаллами будут занимать большее количество клеточных рецепторов, однако обеспечить при этом проникновение в клетку одного вирусного генома, что должно проявляться снижением инфекионности вируса.

Таблица 2

Действительно, при титровании инфекионной активности вируса гриппа в ВЛС в контрольных опытных группах было показано, что у контрольных животных вирус размножался в легкой фазе при действии Интавирин® и Тамифлю® этот показатель снижался соответственно до 3,5 ± 0,4 и 3,4 ± 0,3 Ig ЭИД₅₀/0,2 мл. Полученные данные были подтверждены в опытах с использованием клеточной линии альвеолитов человека A549 (табл. 3). Инфекионная активность вируса, сформированного в течение суток в присутствии Интавирин®, была на два порядка ниже контрольных значений. Таким образом, на основании представленных данных показана способность Интавирин® изменять морфологию вирусной популяции как в клеточных культурах, так и в респираторных органах животных в сторону филаментозных частиц, что приводит к снижению инфекионности вирусного генома. В целом полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных исследователей, показавших снижение инфекионности титра вируса гриппа при изменении морфологии вирусных частиц [14]. Учитывая ранее полученные результаты, можно предположить, что точкой приложения действия препарата или факторов, им индупированных, служит механизм упаковки сегментов вирусного генома в капсиды. И в том и в другом случае это приводит к образованию неполноценных вирусных частиц.

По существу мы представляем, сборка вирусных частиц начинается с ассоциации восьми РНП-сегментов, вызывающей повышение концентрации и первые стадии олигомеризации белка М1. Влияние точки сборки РНП. Последующая полимеризация М1 приводит к формированию вирусной и его почкованию. Вместе взятые сегменты РНП определяют минимальный диаметр вирусона и его деление. Длина вплоть до отщепления от плазматической мембраны [8]. Факторы, влияющие на формирование вирусных частиц, известны, до конца не изучены. Еще меньше известно о внешних воздействиях, направленных на изменение морфологии вирусной популяции. Известно, что вирусная популяция в морфогенезе вирусного гриппа играет роль в делении сферической или филаментозной морфологии вирусных частиц. Так, показано, что вирусная популяция в морфогенезе вирусного гриппа играет роль в делении сферической или филаментозной морфологии вирусных частиц. В другом исследовании [5]. В другом исследовании [5].

Инфекионная активность вируса гриппа A/California/07/09(H1N1)v, сформированного в клетках A549 в присутствии химиопрепаратов

Препарат, концентрация	Оптическая плотность в длинах (OD ₄₅₀) при разведении вируса			
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴
Интавирин, 10 мкг/мл	282 ± 14	191 ± 14	111 ± 5	109 ± 3
Интавирин, 1 мкг/мл	290 ± 8	236 ± 22	117 ± 2	109 ± 3
Интавирин, 0,1 мкг/мл	460 ± 44	323 ± 40	116 ± 5	106 ± 2
Контроль вируса	569 ± 42	386 ± 45	220 ± 8	112 ± 3
Осeltамивира карбоксилат, 0,1 мкг/мл	227 ± 12	178 ± 8	116 ± 3	104 ± 2
Контроль клеток				1,3

нии [7] было выяснено, что замена на аланин положительно заряженных аминокислот белка М1, локализованных в участке 101-RKLR-105. в особенности лизина в положении 102, приводит к резкому изменению морфологии вирионов в сторону нитевидных частиц, что свидетельствует о важной роли этих аминокислот в процессах вирусной сборки и почкования. Предполагают [16], что связывание с цитоплазматическими доменами вирусных гемагглютинина и нейраминидазы позволяет белку М1 ассоциироваться с мембранами в области "липидных рафтов", что меняет конформацию белка М1, способствуя его полимеризации в районе почкования, что в свою очередь инициирует само почкование вирионов, а при интенсивной полимеризации белка М1 способствует формированию нитевидных вирусных частиц.

Кроме того, известно, что цитоплазматический домен белка М2 наряду с белком М1 также играет определенную роль в формировании нитевидных вирионов, по-видимому, благодаря различной способности связывать холестерин, направленно изменяя тем самым свойства вирусной мембраны и стабилизируя филаментозную морфологию вируса [14, 15].

Помимо вирусных факторов, в формирование вирионов той или иной морфологии вносят вклад и менее изученные клеточные компоненты. Так, известно, что белки Rab11 (ГТФ-связывающий белок, участвующий в процессах эндоцитоза) и FIP3 (белок, играющий роль в сортировке мембран и регуляции динамики актина) необходимы для формирования филаментозных вирусных частиц. Rab11, кроме того, необходим для окончательного отщепления сферических вирусных частиц от поверхности клетки. Ингибирование его приводило к образованию большого числа нитевидных вирионов, неспособных отпочковаться от плазматической мембраны [6].

Возможно, прямое или косвенное взаимодействие Ингавирина® или индуцируемых им факторов с описанными вирусными и/или клеточными компонентами приводит к выявленному в нашем исследовании изменению морфологии вирусной популяции и снижению инфекционности вирусного потомства. Кроме того, не исключено также, что наряду с этим эффектом Ингавирин® препятствует нормальной упаковке вирусных РНП в вирионы, что в свою очередь приводит к увеличению доли неполноценных частиц и снижению суммарной инфекционной активности вируса. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут более детально определить механизм противогриппозной активности этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А. и др. Протективная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1) у белых мышей // Антибиотики и химиотер. — 2010. — Т. 55, № 5—6. — С. 24—31.
2. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А. и др. Противовирусная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В // Антибиотики и химиотер. — 2010. — Т. 55, № 3—4. — С. 8—11.
3. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А. и др. Изучение терапевтической эффективности нового отечественного препарата Ингавирин в отношении возбудителя гриппа А (H3N2) // Антибиотики и химиотер. — 2008. — Т. 53, № 11—12. — С. 27—30.
4. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Лыков М. В. Изучение эффективности Ингавирина® in vitro в отношении "мексиканского" пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы А/California/04/2009 и А/California/07/2009 // Антибиотики и химиотер. — 2009. — № 3—4. — С. 15—17.
5. Bourmakina S. V., Garcia-Sastre A. Reverse genetics studies on the filamentous morphology of influenza A virus // J. Gen. Virol. — 2003. — Vol. 84, N 3. — P. 517—527.
6. Bruce E. A., Digard P., Stuart A. D. The Rab11 pathway is required for influenza A virus budding and filament formation // J. Virol. — 2010. — Vol. 84, N 12. — P. 5848—5859.
7. Burleigh L. M., Calder L. J., Skehel J. J., Steinhauer D. A. Influenza A viruses with mutations in the m1 helix six domain display a wide variety of morphological phenotypes // J. Virol. — 2005. — Vol. 79, N 2. — P. 1262—1270.
8. Calder L. J., Wasilewski S., Berriman J. A., Rosenthal P. B. Structural organization of a filamentous influenza A virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — Vol. 107, N 23. — P. 10685—10690.
9. Chazal N., Gerlier D. Virus entry, assembly, budding, and membrane rafts // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 2003. — Vol. 67, N 2. — P. 226—237.
10. Colman P. M. A novel approach to antiviral therapy for influenza // J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 44 (suppl. B). — P. 17—22.
11. Leser G. P., Lamb R. A. Influenza virus assembly and budding in raft-derived microdomains: a quantitative analysis of the surface distribution of HA, NA and M2 proteins // Virology. — 2005. — Vol. 342, N 2. — P. 215—227.
12. Mancuso C. E., Gabay M. P., Steinke L. M., Vanosdol S. J. Peramivir: an intravenous neuraminidase inhibitor for the treatment of 2009 H1N1 influenza // Ann. Pharmacother. — 2010. — Vol. 44, N 7—8. — P. 1240—1249.
13. Noda T., Sagara H., Yen A. et al. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles // Nature. — 2006. — Vol. 439, N 7075. — P. 490—492.
14. Roberts P. C., Lamb R. A., Compans R. W. The M1 and M2 proteins of influenza A virus are important determinants in filamentous particle formation // Virology. — 1998. — Vol. 240, N 1. — P. 127—137.
15. Rossman J. S., Jing X., Leser G. P. et al. Influenza virus m2 ion channel protein is necessary for filamentous virion formation // J. Virol. — 2010. — Vol. 84, N 10. — P. 5078—5088.
16. Rossman J. S., Lamb R. A. Influenza virus assembly and budding // Virology. — 2011. — Vol. 411, N 2. — P. 229—236.
17. Scholtissek C., Quack G., Klenk H. D. et al. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives // Antiviral Res. — 1998. — Vol. 37. — P. 83—95.
18. Yamada K., Ogawa H., Hara A. et al. Mechanism of the antiviral effect of hydroxytyrosol on influenza virus appears to involve morphological change of the virus // Antiviral Res. — 2009. — Vol. 83, N 1. — P. 35—44.

Поступила 06.05.11

РОССИЙСКАЯ
АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

PROBLEMS OF VIROLOGY

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1956 г.

том 56

5

СЕНТЯБРЬ—ОКТАБРЬ

2011

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Д. К. ЛЬВОВ

И. Ф. БАРИНСКИЙ, Р. В. БЕЛОУСОВА, Г. А. ГАЛЕГОВ,
Ю. З. ГЕНДОН, В. А. ГОЛЬЦОВ, В. В. ГУНЕНКОВ, С. Г. ДРОЗДОВ,
Ф. И. ЕРШОВ, А. Д. ЗАБЕРЕЖНЫЙ (ответственный секретарь),
В. В. ЗВЕРЕВ, В. И. ЗЛОБИН, В. А. ЗУЕВ, Н. В. КАВЕРИН,
Ф. Л. КИСЕЛЕВ, С. М. КЛИМЕНКО, В. А. ЛАШКЕВИЧ
(зам. главного редактора), Г. Г. ОНИЩЕНКО,
В. В. ПОКРОВСКИЙ, Л. В. УРЫВАЕВ



МОСКВА
«ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»

