

# ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИАЛЛИЛАМИНА В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА И ОРВИ В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ



Н.А. Контаров<sup>1,2</sup>, А.А. Бахромеева<sup>2</sup>, Е.И. Долгова<sup>2</sup>, И.В. Погарская<sup>2</sup>, Е.О. Контарова<sup>3</sup>,  
Н.В. Юминова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФНКЦ Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства (Больница № 83), Москва, Россия

**Резюме.** Острые респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп, образуют наиболее распространенную группу сезонных вирусных инфекций. Грипп представляет наиболее распространенную и опасную вирусную инфекцию. Вакцинопрофилактика — единственный на сегодняшний день способ управления гриппозной инфекцией. При этом в отношении инфекций, вызываемых парагриппом и респираторно-синцитиальным вирусом, существует только симптоматическое лечение. Вирус гриппа достаточно быстро уходит от вакцинального пресса, благодаря высокой способности к антигенному дрейфу и реассортации фрагментов генома. Имеющиеся на сегодняшний день противовирусные препараты довольно быстро теряют эффективность, в особенности, по отношению к высококонтагиозным штаммам вируса гриппа. Существует необходимость создания химиопрепарата с комплексным действием в отношении всех структур вириона: поверхностных белков, липидной мембраны и рибонуклеопротеида. К таким химиопрепаратам можно отнести полиэлектролиты (ПЭ), в частности, полиаллиламин (ПАА), который показал выраженное вирусингибирующее действие в сочетании с низкой цитотоксичностью в отношении нескольких штаммов вируса гриппа в культуре клеток MDCK и вируса кори в культуре клеток Vero. В продолжении наших предыдущих исследований проведено расширенное изучение противовирусной активности и цитотоксичности ПАА для трех штаммов вируса гриппа в клеточной линии A549, вируса парагриппа 3-го типа (HPIV-3) и респираторно-синцитиального вируса (RSV) в клеточных линиях A549, HEp-2, Vero, L-41, MA-104. **Результаты.** Было показано, что наиболее чувствительными к действию ПАА оказались вирусы гриппа и RSV, активность которых снижалась в клетках карциномы легкого человека A549 на 3 порядка. В наименьшей степени противовирусная активность ПАА проявлялась в клетках Vero, что может быть связано с отсутствием в данной клеточной линии системы выработки интерферонов. Исходя из полученных результатов опытов *in vitro*, ПАА можно рассматривать как противовирусный препарат широкого спектра действия в отношении не только вируса гриппа, но и других респираторных вирусов человека.

**Ключевые слова:** полиаллиламин, противовирусная активность, грипп, острая респираторная вирусная инфекция, клеточные линии, инфекционный титр.

## Адрес для переписки:

Контаров Николай Александрович  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,  
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.  
Тел.: 8 (495) 674-01-99. E-mail: kontarov@mail.ru

## Contacts:

Nikolay A. Kontarov  
105064, Russian Federation, Moscow, Small Kazenny Lane, 5a,  
I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.  
Phone: +7 (495) 674-01-99. E-mail: kontarov@mail.ru

## Для цитирования:

Контаров Н.А., Бахромеева А.А., Долгова Е.И., Погарская И.В.,  
Контарова Е.О., Юминова Н.В. Противовирусная активность  
полиаллиламина в отношении вирусов гриппа и ОРВИ в различных  
клеточных культурах // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 2.  
С. 387–391. doi: 10.15789/2220-7619-PAA-17584

## Citation:

Kontarov N.A., Bahromeeva A.A., Dolgova E.I., Pogarskaja I.V.,  
Kontarova E.O., Juminova N.V. Polyallylamine antiviral activity against  
influenza and acute respiratory viral infection in various cell cultures //  
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024,  
vol. 14, no. 2, pp. 387–391. doi: 10.15789/2220-7619-PAA-17584

Работа выполнена в рамках программы «Russian Academic Excellence Project 5-100».

The study was carried out within the framework of the programme "Russian Academic Excellence Project 5-100".

© Контаров Н.А. и соавт., 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-PAA-17584>

## POLYALLYLAMINE ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION IN VARIOUS CELL CULTURES

Kontarov N.A.<sup>a,b</sup>, Bahromeeva A.A.<sup>b</sup>, Dolgova E.I.<sup>b</sup>, Pogarskaja I.V.<sup>b</sup>, Kontarova E.O.<sup>c</sup>, Juminova N.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Federal Scientific and Clinical Centre of the Federal Medical-Biological Agency of Russia (Hospital No. 83), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Acute respiratory viral infections, including influenza, comprise the most common group of seasonal viral infections. Influenza is the most common and dangerous viral infection. The only way to control it is influenza vaccination. Regarding infections caused by parainfluenza and respiratory syncytial virus, only symptomatic treatment is available. Influenza virus quickly bypasses post-vaccination immunity due to its ability to antigenic drift and genetic reassortment. Available antiviral drugs quickly lose effectiveness, especially in relation to highly contagious influenza virus strains. The aim of the study was to create chemotherapeutic agent with a multi-layered effect on all viral structures: surface proteins, lipid membrane and ribonucleoprotein. Such drugs include polyelectrolytes (PE), particularly, polyallylamine (PAA), which showed strong virus-inhibiting effect in combination with low cytotoxicity against several influenza strains in MDCK cell culture and as well as measles virus in Vero cell culture. *Materials and methods.* In this work, an extended study on PAA antiviral activity and cytotoxicity was carried out using three influenza virus strains in A549 cell line, parainfluenza virus type 3 (HPIV-3) and respiratory syncytial virus (RSV) in A549, HEp-2, Vero, L-41, MA-104 cell lines. *Results.* It was shown that influenza and RSV were the most sensitive to PAA, so that virus activity decreased by 3 orders of magnitude in human lung carcinoma cells A549. The lowest antiviral activity was registered in Vero cells, which may be because it lacks interferon production system. Based on the results of in vitro experiments, PAA can be considered as a broad-spectrum antiviral drug not only against influenza, but also other human respiratory viruses.

**Key words:** polyallylamine, antiviral activity, influenza, acute respiratory viral infection, cell lines, infectious titer.

## Введение

На сегодняшний день трудно назвать в мире страну, в которой не были бы отмечены случаи заболевания гриппом [4, 9, 10]. Радикальных химиопрепаратов для лечения гриппа и ОРВИ на данный момент не существует. Основными факторами отсутствия таких химических соединений является природная изменчивость вирусной популяции, высокая вариабельность генома и генетическая предрасположенность к многочисленным точечным мутациям. В связи с этим, необходимо осуществлять поиск химиопрепаратов с широким спектром действия: как в отношении поверхностных антигенных белков, так и вирусной мембраны. К таким соединениям можно отнести различные ПЭ, в частности, ПАА, которые обладают повреждающим действием на вторичную структуру белка, ферментов и вирусную мембрану. При этом для ПАА выявлена противовирусная активность в отношении нескольких вирусов [1, 2, 3, 5]. В данной работе проведено исследование цитотоксичности и противовирусной активности ПАА в различных концентрациях в отношении трех штаммов вируса гриппа и двух респираторных вирусов HPIV-3 и RSV на нескольких клеточных линиях различного происхождения. Показан вирусингибирующий эффект в совокупности с невысокой цитотоксичностью ПАА в отношении всех вирусов, культивируемых в перmissive клеточных линиях, причем наибольшая противовирусная активность наблюдалась в культуре клеток легочного происхождения A549.

## Материалы и методы

*Вирусы и клетки.* В исследовании использовали следующие вирусы из коллекции вирусных штаммов ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова:

- HPIV-3;
- RSV;
- вирус гриппа A/Bangkok/1/1979(H3N2);
- вирус гриппа A/ВЧП/Вейбридж(H7N7);
- вирус гриппа A/Маллард/Пенсильвания/10218/84(H5N2).

Вирусы накапливали в следующих клеточных культурах: вирусы гриппа — в клетках MDCK, RSV и HPIV-3 — в клетках MA-104. Для оценки цитотоксичности и вирусингибирующего действия ПАА использовали также клеточные линии A549, L-41, HEp-2 и Vero. Конечная концентрация клеток находилась в диапазоне от  $1,6 \times 10^5$  до  $2,4 \times 10^5$  кл/мл.

*ПЭ.* В работе использовали полиэлектролит — ПАА гидрохлорид с молекулярной массой  $M_w = 6000$  Da (Sigma, США) (рис. 1).

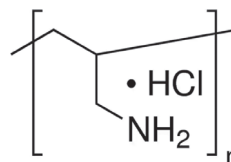
*Определение инфекционного титра вирусов.* Из вирусосодержащей жидкости готовили серию десятикратных разведений на среде для культивирования клеток. Этими разведениями инфицировали клетки перmissive линии, рассеянные в 96-луночные планшеты. Далее планшеты инкубировали в атмосфере  $CO_2$  при  $36^\circ C$  в течение 72–120 ч в зависимости от вируса. По окончании инкубации оценивали наличие цитопатогенного действия в лунках. Инфекционный титр вируса рассчиты-

вали по методу Рида и Менча в модификации Томпсона и выражали в  $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$  [6].

**Оценка цитотоксичности ПАА.** Клетки используемых линий рассевали в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 14–24 ч до формирования монослоя, занимающего от 80 до 90% ростовой поверхности. Конечная концентрация растворов ПАА составляла 2–80 мкМ. В лунки планшетов вносили ПАА в указанном диапазоне концентраций и инкубировали 24 или 48 ч при 36°C в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста [8] по истечению времени инкубации. В основе этого колориметрического метода лежит способность клеток метаболизировать тетразолиевый краситель МТТ, изменяя его окраску. Интенсивность окрашивания определяли спектрофотометрически через 24 и 48 часов при длине волны 590 нм. На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию ( $\text{CC}_{50}$ ).

**Оценка клеточной протективной активности ПАА.** Клетки перmissive линий высевали на 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 14–24 ч до формирования монослоя, занимающего от 80 до 90% ростовой поверхности, ПАА вносили в указанном выше диапазоне концентраций в лунки планшетов с монослоем клеток в объеме 0,2 мл. Состояние клеточного монослоя оценивали методом фазово-контрастной микроскопии с помощью инвертированного микроскопа Биомед — 3И (Россия). Далее планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$  при 36°C в течение 60 мин. Затем вносили в лунки по 0,1 мл соответствующей вирусосодержащей жидкости (множественность инфекции составляла 0,01  $\text{ТЦД}_{50}/\text{кл}$ ) в среде альфа-МЕМ и инкубировали в течение 48 ч в атмосфере  $\text{CO}_2$  при 36°C. После инкубации клетки промывали средой МЕМ и проводили анализ жизнеспособности, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значения 50% ингибирующей концентрации ( $\text{IC}_{50}$ ), то есть концентрации химиопрепарата, при которой приводила к 50% снижению цитопатогенного действия вируса.

**Изучение противовирусного действия ПАА.** Клетки перmissive линий высевали на 24-луночные планшеты и инкубировали 14–24 ч до формирования монослоя, занимающего от 80 до 90% ростовой поверхности. Затем вносили в лунки по 0,1 мл соответствующей вирусосодержащей жидкости (множественность инфекции составляла 0,01  $\text{ТЦД}_{50}/\text{кл}$ ) в среде альфа-МЕМ и инкубировали в течение 48–72 ч в атмосфере  $\text{CO}_2$  при 36°C. После инкубации клетки промывали средой МЕМ и вносили ПАА в указанном выше диапазоне концентраций в лунки планшетов с монослоем клеток в объеме 0,5 мл. Планшеты инкубировали в атмосфере  $\text{CO}_2$  при



**Рисунок 1. Структурная формула полиаллиламина гидрохлорида**

Figure 1. Structural formula of polyallylamine hydrochloride

36°C в течение 48 ч. Затем в культуральной жидкости определяли инфекционный титр вируса.

**Статистическая обработка результатов.** Расчет значений  $\text{CC}_{50}$  и  $\text{IC}_{50}$  проводили с помощью программы GraphPad Prism 6.0. Индекс селективности (SI) рассчитывался как отношение  $\text{CC}_{50}$  к  $\text{IC}_{50}$ . Указанные параметры определялись для всех вирусов Количественной оценкой вирусингибирующего действия ПАА являлась величина  $T$  ( $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$ ), равная разности инфекционных титров до и после внесения ПАА в соответствующей концентрации. Статистическую обработку результатов, полученных из четырехкратных повторов каждого эксперимента, проводили стандартными методами с помощью Microsoft Excel 2010 с проверкой выборки на нормальное распределение с помощью критерия Колмогорова и расчета  $t$ -критерия, различия считали достоверными при 0,05. Противовирусный эффект считали терапевтически достоверным при  $T2 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$ .

## Результаты

Оценка цитотоксичности ПАА проведена в отношении клеточных линий MDCK, A549, MA-104, L-41, HEp-2 и Vero. В табл. 1 приведены полученные результаты.

Из полученных результатов видно, что наибольшей чувствительностью к токсическому действию ПАА обладала клеточная линия MA-104, для которой наблюдалась самое низкое значение  $\text{CC}_{50}$  уже через 24 ч инкубации с химиопрепаратом. Все остальные клеточные линии обладали меньшей чувствительностью к ПАА.

Результаты оценки противовирусного действия ПАА в отношении штаммов вируса гриппа, культивируемого в клетках A549, приведены в табл. 2 и на рис. 2, представлены в виде значений  $\text{IC}_{50}$ , SI и кинетики изменения инфекционного титра,  $T$ .

Из полученных результатов видно зависимость от концентрации ПАА достоверное снижение инфекционного титра на 2,5–3 порядка для трех штаммов вируса гриппа. Наибольшую чувствительность к химиопрепарату, судя по значениям  $\text{IC}_{50}$  и SI, проявил штамм А/Маллард/Пенсильвания/10218/84 (H5N2). Для клеточной линии MDCK такое снижение инфекционности

**Таблица 1. Цитотоксичность ПАА в отношении различных клеточных линий**

Table 1. PAA cytotoxicity in various cell lines

Срок инкубации, ч Incubation period, hours	CC <sub>50</sub> , мкМ   CC <sub>50</sub> , μM					
	L-41	Vero	MA-104	HEp-2	A549	MDCK
24	38±1,8	50±1,9	12±1,3	42±1,7	44±1,4	34± 1,1
72	57±1,5	74±2,1	28±1,6	65±2,0	69±1,8	61±1,6

**Таблица 2. Противовирусная активность ПАА в отношении штаммов вируса гриппа в культуре клеток A549**

Table 2. PAA antiviral activity against influenza virus strains in A549 cell culture

Вирусы/Viruses	CC <sub>50</sub> , мкМ   CC <sub>50</sub> , μM	SI
A/Bangkok/1/1979(H3N2)	5,3±0,2	13
A/FPV/Weybridge(H7N7)	4,6±0,1	15
A/Mallard/Pennsylvania/10218/84(H5N2)	3,0±0,2	23

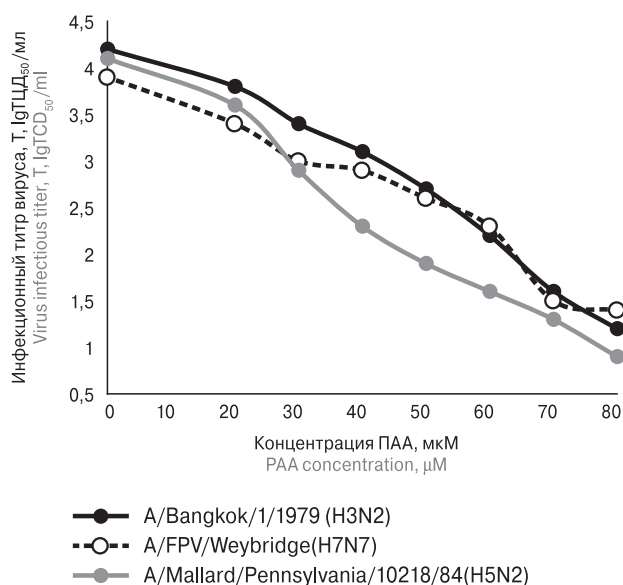
**Рисунок 2. Кинетика изменения инфекционного титра штаммов вируса гриппа при добавлении различных концентраций ПАА**

Figure 2. Kinetic changes in influenza virus strain infectious titer in response to varying PAA concentrations

вируса наблюдалось только к 7 суткам [5], что указывает на более эффективное подавления размножения вируса гриппа в эпителиальных клетках респираторного тракта по сравнению с эпителиальными клетками другого происхождения.

Следующим этапом исследования явилось изучение вирусингибирующего действия ПАА в отношении HPIV-3 и RSV в различных культурах клеток. В табл. 3 приведены количественные характеристики вирусингибирующего действия ПАА: снижение инфекционного титра вирусов (Т) при различных значениях IC<sub>50</sub> в соответствующей клеточной линии.

## Обсуждение

Как видно из приведенных результатов, вирусингибирующее действие ПАА было различным для пяти респираторных вирусов и зависело от типа клеточной линии. Для использованных культур клеток максимальное вирусингибирующее действие проявлялось в культуре A549 для обоих вирусов. Поскольку клеточная линия A549 эпителиального происхождения из респираторного тракта человека, максимальный противовирусный эффект от ПАА следует ожидать при размножении респираторных вирусов в легких человека и соответственно при лечении вирусных пневмоний. Минимальное подавление вирусной активности наблюдалось для клеточной линии Vero, что может быть связано с тем, что данная клеточная линия является дефицитной по выработке интерферонов [7]. В результате этого в данной клеточной линии не могут быть в полной мере реализованы реакции неспецифического иммунитета, такие как индукция интерферона с последующим связыванием его с рецепторами, активацией ин-

**Таблица 3. Вирус ингибирующее действие ПАА в отношении респираторных вирусов в различных клеточных линиях**

Table 3. PAA virus inhibitory effect against respiratory viruses in various cell lines

Культура клеток Cell line	HPIV-3		RSV	
	CC <sub>50</sub> , мкМ CC <sub>50</sub> , μM	ΔТ, IgTCID <sub>50</sub> /мл ΔT, IgTCID <sub>50</sub> /ml	CC <sub>50</sub> , мкМ CC <sub>50</sub> , μM	ΔТ, IgTCID <sub>50</sub> /мл ΔT, IgTCID <sub>50</sub> /ml
A549	4,9±0,4	2,6	4,2±0,3	2,9
Vero	16,2±1,2	0,4	9,3±0,4	1,2
L-41	10,5±0,9	1,3	7,6±0,2	1,8
MA-104	9,6±0,6	1,4	6,8±0,5	2,2
HEp-2	6,4±0,8	1,6	5,2±0,2	2,4

терферонстимулирующих генов, запускающих иммунный ответ.

Таким образом, используемый в работе химиопрепарат ПАА проявлял выраженную противовирусную активность в отношении вируса гриппа и других респираторных вирусов в различных клеточных линиях, что связано, как было ранее нами показано в отношении вируса гриппа [5], с наличием множественного механизма противовирусного действия, заключающегося не только в инактивации связанного поверхностных антигенных белков, но и с структурными изменениями вирусной мембраны.

Следует отметить, что наибольшая противовирусная активность ПАА наблюдалась в клеточной линии A549, имеющей легочное происхождение и максимально приближенной к природной мишени этих вирусов. На основании полученных результатов, можно заключить, что применение химиопрепарата ПАА возможно в качестве как профилактического, так и лечебного средства против гриппа и ОРВИ.

Исследования выполнены без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы/References

1. Artyushenko S.V., Kontarov N.A., Yuminova N.V., Zverev V.V., Kontarova E.O., Balaev N.V. Influence of polyelectrolytes on measles virus infectivity. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, vol. 88, no. 4, pp. 36–40.
2. Ciejka J., Botwina P., Nowakowska M., Szczubialka K., Pyrc K. Synthetic sulfonated derivatives of poly(allylamine hydrochloride) as inhibitors of human metapneumovirus. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 3: e0214646. doi: 10.1371/journal.pone.0214646
3. Ciejka J., Milewska A., Wytrwal M., Wojarski J., Golda A., Ochman M., Nowakowska M., Szczubialka K., Pyrc K. Novel Polyanions Inhibiting Replication of Influenza Viruses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 4, pp. 1955–1966. doi: 10.1128/AAC.02183-15
4. Ghebrehewet S., MacPherson P., Ho A. Influenza. *BMJ*, 2016, vol. 355: i6258. doi: 10.1136/bmj.i6258
5. Kontarov N.A., Ermakova A.A., Grebionkina N.S., Yuminova N.V., Zverev V.V. The study of the antiviral activity of polyelectrolytes with respect to the influenza virus. *Problems of Virology*, 2015, vol. 60, no. 4, pp. 5–9.
6. Mahy B.W.J. Virology: a practical approach. *IRL Press*, 1985. 338 p.
7. Mosca J.D., Pitha P.M. Transcriptional and posttranscriptional regulation of exogenous human beta interferon gene in simian cells defective in interferon synthesis. *Mol. Cell Biol.*, 1986, vol. 6, no. 6, pp. 2279–2283. doi: 10.1128/mcb.6.6.2279-2283.1986
8. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 1983, vol. 65, no. 1–2, pp. 55–63. doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4
9. Nypaver C., Dehlinger C., Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J. Midwifery Womens Health*, 2021, vol. 66, no. 1, pp. 45–53. doi: 10.1111/jmwh.13203
10. Peteranderl C., Herold S., Schmoltd C. Human Influenza Virus Infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 37, no. 4, pp. 487–500. doi: 10.1055/s-0036-1584801

### Авторы:

**Контаров Н.А.**, к.б.н., доцент кафедры медицинской и биологической физики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия; ведущий научный сотрудник отдела вирусологии им. О.Г. Анджаридзе ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;  
**Бахромеева А.А.**, младший научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций отдела вирусологии им. О.Г. Анджаридзе ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;  
**Долгова Е.И.**, младший научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций отдела вирусологии им. О.Г. Анджаридзе ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;  
**Погарская И.В.**, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций отдела вирусологии им. О.Г. Анджаридзе ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;  
**Контарова Е.О.**, к.м.н., врач лучевой диагностики ФНЦК Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства (Больница № 83), Москва, Россия  
**Юминова Н.В.**, д.б.н., зам. руководителя отдела вирусологии им. О.Г. Анджаридзе и профессор отдела аспирантуры ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

### Authors:

**Kontarov N.A.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Medical and Biological Physics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Childhood Viral Infections, O.G. Andzhaparidze Virology Department, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;  
**Bahromeeva A.A.**, Junior Researcher, Laboratory of Childhood Viral Infections, O.G. Andzhaparidze Virology Department, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;  
**Dolgova E.I.**, Junior Researcher, Laboratory of Childhood Viral Infections, O.G. Andzhaparidze Virology Department, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;  
**Pogarskya I.V.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Childhood Viral Infections, O.G. Andzhaparidze Virology Department, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;  
**Kontarova E.O.**, PhD (Medicine), Radiologist, Federal Scientific and Clinical Centre of the Federal Medical-Biological Agency of Russia (Hospital No. 83), Moscow, Russian Federation;  
**Juminova N.V.**, DSc (Biology), Deputy Head of the O.G. Andzhaparidze Virology Department and Professor of the Postgraduate Department, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.01.2024  
 Отправлена на доработку 21.03.2024  
 Принята к печати 15.05.2024

Received 30.01.2024  
 Revision received 21.03.2024  
 Accepted 15.05.2024