

## КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК КОЛЛЕКЦИИ ФБУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР» РОСПОТРЕБНАДЗОРА<sup>1</sup>

### CELL CULTURES OF THE COLLECTION OF THE STATE SCIENTIFIC CENTER OF VIROLOGY AND BIOTECHNOLOGY “VECTOR” OF OF ROSPOTREBNADZOR

**I. Radaeva  
N. Dumchenko  
E. Nechaeva**

*Summary.* Cell cultures are used in various directions of modern science. Specialized Collections of cell cultures ensure the preservation of the original cell lines under strictly maintained conditions.

The Collection contain more than 200 different cell lines of humans, animals and insects. Information about the composition of the Collection is given, a brief characteristic of cell sensitivity to viruses is given. Cell cultures are characterized in accordance with international and national requirements. The Collection is capable of providing cultures of cells various institutions and organizations.

*Keywords:* cell culture, transferable and diploid cell cultures of human, animals and insects.

**Радаева Ирина Федоровна**

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии  
и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,  
Кольцово, Новосибирская область  
radaeva@vector.nsc.ru

**Думченко Наталья Борисовна**

Н.с., ФБУН «Государственный научный  
центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»  
Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская область  
dumchenko@vector.nsc.ru

**Нечаева Елена Августовна**

К.б.н., ФБУН «Государственный научный  
центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»  
Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская область  
nechaeva@vector.nsc.ru

*Аннотация.* Культуры клеток применяют в различных направлениях современной науки. Специализированные Коллекции культур клеток обеспечивают сохранение исходных клеточных линий при соблюдении строго поддерживаемых условий.

В фондах Коллекции содержится более 200 различных линий клеток человека, животных и насекомых. Приведена информация о составе Коллекции, дана краткая характеристика чувствительности клеток к вирусам. Культуры клеток охарактеризованы в соответствии с международными и национальными требованиями. Коллекция способна обеспечить культурами клеток различные учреждения и организации.

*Ключевые слова:* культура клеток, перевиваемые и диплоидные клетки человека, животных и насекомых.

**К**ультуры клеток применяют в различных направлениях современной науки. Основным условием успешного использования культур клеток в фундаментальных и прикладных исследованиях является стабильность их биологических свойств. Специализированные Коллекции культур клеток обеспечивают сохранение исходных клеточных линий при соблюдении строго поддерживаемых условий.

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора имеет уникальную Коллекцию культур клеток. Потребность в создании Коллекции возникла с первых дней организации

института, главными направлениями деятельности которого является проведение фундаментальных исследований в широкой области естественных наук, а также разработке и производстве лечебно-профилактических и диагностических препаратов.

В фондах Коллекции содержится более 200 различных линий клеток человека, животных и насекомых. В Коллекции представлены перевиваемые линии человеческого происхождения. Это традиционно используемые клетки HeLa (карцинома шейки матки) и ее производные (HeLa 229, HeLa (Ohio), HeLa S3, HeLa TK-), а также

<sup>1</sup> Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

дериваты линии HeLa (Hep-2, AMH, Detroit 6, RH, KB, Fl, Clone 1-5c-4, Chang liver, L-132, L-41, ЛЭЧ) [1, 2]. Клетки HeLa характеризуются различными свойствами. Так, HeLa 229 менее восприимчивы к полиовирусу 1–3-го типов, чем клетки линии HeLa. Для выращивания риновирусов рекомендуют сублинию клеток HeLa (Ohio). HeLa S3 адаптирована к росту в суспензии, чувствительна к полиовирусу 1-го типа, аденовирусу 5-го типа и вирусу везикулярного стоматита. Перечисленные линии клеток чрезвычайно устойчивы, изменение режима питания, температуры или других условий культивирования не снижает их жизнеспособность, поэтому они широко применяются в научных исследованиях.

Коллекция включает линии клеток человека неопластического происхождения (SiHa, CaSki, Hep G2, RD, IMR-32, K-562, EJ, Caco-2, HOS, H 143 TK, Alexander, A431, SW-13, RPMI 2650, MCF7). Три линии клеток (HeLa, SiHa и CaSki) получены из карциномы шейки матки человека негроидной, монголоидной и европеоидной расы [3, 4]. Клетки карциномы печени Hep G2 чувствительны к вирусу гепатита, применяются в биотехнологии, биохимии, вирусологии, энзимологии, клеточной биологии, при изучении рецепторов и дифференцировки. Культура клеток RD (рабдомиосаркома человека) чувствительна к энтеровирусам, вирусу везикулярного стоматита, герпеса, пикорнавирусам, ротавирусам, представляет интерес при научных исследованиях в области дифференцировки, канцерогенеза, в клеточной биологии, биохимии, генетике и вирусологии. Клетки нейробластомы человека IMR-32 восприимчивы к вирусу везикулярного стоматита, простого герпеса, Коксаки, кроме того, характеризуются синтезом нейромедиаторов. Культуру клеток IMR-32 применяют при изучении процессов канцерогенеза и дифференцировки, а также в иммунологии, клеточной биологии и вирусологии. Суспензионная линия эритролейкемических лимфобластоидных клеток человека K-562 не содержит В- и Т-клеточных маркеров и не имеет генетической информации вируса Эпштейна-Барр, пригодна в качестве тест-системы для изучения иммунного статуса организма. Клетки карциномы мочевого пузыря EJ используются в вирусологии, биохимии, клеточной биологии и онкологии. Культура клеток Caco-2 (аденокарцинома ободочной кишки) является биологической моделью для оценки кишечной проницаемости *in vitro* различных лекарственных препаратов. Клетки HOS (остеосаркома человека) чувствительны к вирусной и химической трансформации, а клетки карциномы печени человека Alexander восприимчивы к вирусу везикулярного стоматита. Линия клеток A431 (эпидермоидная карцинома человека) имеет большое число рецепторов к эпидермальному фактору роста, используется в клеточной биологии и при изучении факторов роста. Клетки аденокарциномы надпочечника человека SW-13 применяют для титрования инфекци-

онной активности вируса гепатита С. Линия RPMI 2650 (карцинома носовой перегородки) имеет стабильный кариотип с псевдодиплоидным числом хромосом, продуцирует мукоидные вещества. Клетки MCF7 (аденокарцинома молочной железы) синтезируют эстрадиол, имеют рецепторы к эстрогенам, используются при изучении рецепторов, в химиотерапии, канцерогенезе и клеточной биологии. К преимуществам линий клеток человека неопластического происхождения относятся их высокая скорость роста, возможность достижения большой плотности, и, как следствие этого, большего выхода биомассы [5,6].

В Коллекции имеются линии лимфобластоидных клеток человека (Namalwa, MT-4, U-937, CCRF-CEM, HuT 102, Raji, Jurkat, H-9, NC-37, IM-9, RPMI 8226). Лимфобластоидные клетки размножаются с высокой скоростью, в течение длительного времени сохраняют диплоидный или псевдодиплоидный кариотип, особенности генотипа и генетические нарушения исходного организма. В течение всего срока культивирования они синтезируют многочисленные клеточные продукты, специфические для исходных гемопоэтических клеток, в число которых входят иммуноглобулины, трансплантационные HLA-антигены, лимфокины. Большинство лимфобластоидных перевиваемых линий человека имеют характеристики клеток В-типа, в них присутствует геном вируса Эпштейна-Барр. Клеточные линии Namalwa и Raji получены из лимфомы Беркитта. Клетки Namalwa при индукции могут продуцировать интерферон, а клетки Raji содержат ядерный антиген вируса Эпштейна-Барр, но сам вирус не продуцируют. Клетки линии MT-4, U-937, CCRF-CEM, HuT 102 чувствительны к вирусу иммунодефицита человека. Т-клеточные лимфоциты H-9 продуцируют вирус иммунодефицита человека (HTLV-III и HIV-1). В клетках линии HuT 102 (лимфобластома человека) присутствует эндогенный вирус Т-клеточной лейкемии человека. Клетки IM-9 (миелома костного мозга человека) синтезируют иммуноглобулины, обладают рецепторами к гормону роста человека, инсулину, кальцитонину. Клеточная линия NC-37 — единственная в Коллекции лимфобластоидная линия человека, полученная из периферической крови внешне здорового донора, ее клетки содержат копии генома вируса Эпштейна-Барр. Линии лимфобластоидных клеток человека широко используются в биотехнологии, вирусологии и клеточной биологии для производства антилимфоцитарной сыворотки, компонентов вируса Эпштейна-Барр, онковирусов и трансплантационных антигенов [1, 7, 8].

За период существования Коллекции были получены штаммы диплоидных клеток легкого человека (ДК-10, ДК-21, ДК-29, ДК-58, ДК-66, ДКЛ-29, ФЭЧ-12-1, ФЭЧ-13-1, ФЭЧ-15-1, ФЭЧ-16-1, ФЭЧ-36), кожно-мышечной ткани (ДК-4, ДК-5, ДК-7, ДК-13, ДК-14, ДК-16, ДК-25, ФЭЧ-10,

ФЭЧ-12–2, ФЭЧ-14, ФЭЧ-15, ФЭЧ-16–2), тимуса (ДКВ-6), мозга (ДКМ-5), плаценты (ДКП-7, ДКП-8) [9]. Диплоидные клетки имеют ограниченный срок существования, стабильный кариотип, сохраняют активный ростовой потенциал и специфические свойства в течение десятков пассажей, легко поддаются пассированию. Штаммы клеток легкого ДК-33 и ДК-39 характеризуются высоким уровнем полиплоидных клеток, а ДКЛ-29 и ДКМ-5 — измененным кариотипом. Диплоидные клетки ФЧ-5 и ФЧ-6 выделены из кожно-мышечной ткани ожоговых больных. Коммерческий штамм МРС-5 широко используется в клеточной биологии и вирусологии. Штамм диплоидных клеток Л-68 получен в НИИ вирусных препаратов им. О.Г. Анджапаридзе и в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, однако сохранен только в коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора [10]. Применяют данные клетки в диагностической вирусологии и биотехнологии.

В Коллекции представлены линии клеток различных видов животных: африканской зеленой мартышки (CV-1, BS-C-1, DBS-FCL-1, Vero, BGM, GMK АН 1, AGMK, 6619, 4647, COS-1, COS-7), макаки-резус (LLC-MK<sub>2</sub>, LLC-MK<sub>2</sub> Original, FRhK-4), шимпанзе (Chimp liver), сирийского хомячка (ВНК-21 (С-13), ВНК ТК<sup>-</sup>, HaK, CER), китайского хомячка (CHO-K1, CHO-23, CHO рЕ, CHO ТК<sup>-</sup>, А-23/1 ТК<sup>-</sup>, V-79), мыши (L929, 3Т3-SV40, 3Т3-Swiss albino, P388D<sub>1</sub>, M2, LS, Neuro-2a, 3Т3-L1, P3/NS1/1-Ag4.1, P3X63Ag8.653, Sp2/0-Ag14,

LMID ТК<sup>-</sup>, L-M ТК<sup>-</sup>, 3Т3 NIH ТК<sup>-</sup>, L ТК<sup>-</sup>), крысы (Rat2 ТК<sup>-</sup>), свиньи (СПЭВ, LLC-РК<sub>1</sub>, РК15), мини-свиньи (ПСМ), собаки (MDCK), крупного рогатого скота (MDBK, ЛЭК, ТЭБ), кролика (RK<sub>13</sub>), кенгуровой крысы (Pt K1), курицы (ЛЯК), норки (Mv1 Lu), летучей мыши (Tb 1 Lu), водяной полевки (КМЭВП, МЭВП) [1, 8, 11].

Линии клеток африканской зеленой мартышки выделены из почки, исключение составляет DBS-FCL-1 (диплоидный штамм легкого эмбриона). Хотя для получения этих линий использован один источник ткани (почка), специфические свойства и чувствительность клеток к вирусам различны. Клетки BGM легко формируют персистирующую инфекцию с вирусом кори, на них хорошо растут хламидии. Клетки GMK АН 1 наиболее восприимчивы к вирусу SV40 и вирусу кори, а линия клеток BS-C-1 чувствительна к интерферону обезьян, AGMK — к вирусу гепатита. Линия клеток Vero чувствительна к широкому спектру вирусов: полиовирусу 3-го типа, подострого склерозирующего панэнцефалита, кори, краснухи, оспы, осповакцины, простого герпеса 1- и 2-го типа, аденовируса, альфавируса и флавивируса, ареновируса и некоторым неклассифицированным вирусам. Клетки 4647 неприхотливы, способны к крупномасштабному культивированию, их применяют для приготовления диагностических препаратов и инактивированных вирусных

вакцин [12]. Клетки CV-1 были трансформированы вирусом SV40 с дефектной областью начала репликации, в результате получены линии клеток COS-1, COS-2, COS-7, конструктивно экспрессирующие большой Т-антиген вируса. Линии клеток почки африканской зеленой мартышки обладают широким спектром чувствительности к различным вирусам, их используют в области вирусологии, паразитологии, клеточной биологии, трансформации, биотехнологии.

Линии клеток LLC-MK<sub>2</sub>, LLC-MK<sub>2</sub> Original, FRhK-4 получены из почек макаки-резус. Так, клетки LLC-MK<sub>2</sub> и LLC-MK<sub>2</sub> Original чувствительны к вирусу везикулярного стоматита, риновирусу, энтеровирусу, миксовирусу и полиовирусу, а клетки FRhK-4 — к вирусу гепатита А.

Клетки сирийского хомячка ВНК-21 (С-13), HaK, CER часто используют в вирусологических исследованиях, они восприимчивы к широкому спектру вирусов: поксвируса, герпесвируса, аденовируса, парамиксовируса и ортомиксовируса, альфавируса, пикорнавируса, рабдовируса и другим. Линия клеток CER (гибрид клеток ВНК-21 (С-13) и куриных фибробластов) по своим свойствам близка к линии ВНК-21 (С-13), ее клетки наиболее чувствительны к вирусу бешенства [13].

Клеточные линии яичника китайского хомячка CHO-K1, CHO-23, CHO рЕ, CHO ТК<sup>-</sup> являются производными от клеток линии CHO. Линия А-23/1 ТК<sup>-</sup> (сублиния клеток Don), выделенная из ткани легкого самца китайского хомячка. Клетки А-23/1 ТК<sup>-</sup>, резистентные к 5-бромдезоксигидроуридину, дефектны по ферменту тимидинкиназе, чувствительны к вирусу везикулярного стоматита. Клетки V-79 (легкое китайского хомячка) имеют очень короткую G<sub>1</sub> фазу митотического цикла, используются, в основном, в научных исследованиях при изучении механизмов пролиферации, трансформации, а также в клеточной биологии и генетике соматических клеток.

Наибольшей популярностью в научных исследованиях пользуются клеточные линии мыши, которые широко представлены в Коллекции. Линия клеток L929 — первая клонированная линия перевиваемых клеток животных, полученная из фибробластов подкожной соединительной ткани мыши, клон линии L. К дериватам клона L929 относятся линии клеток LS, LMID ТК<sup>-</sup>, L-M ТК<sup>-</sup>, L ТК<sup>-</sup>. Линии клеток 3Т3-SV40, 3Т3-Swiss albino, 3Т3-L1, 3Т3 NIH TK<sup>-</sup> выделены из кожно-мышечной ткани эмбриона мыши. Клетки 3Т3-L1 получены клонированием линии 3Т3, а клетки 3Т3-SV40 — трансформацией вирусом SV40. Клеточная линия P388D<sub>1</sub> получена из индуцированной метилхолантроном лимфоидной неоплазмы мыши, а линия M2 — из эритролейкемии мыши. Линия клеток Neuro-2a является клоном клеток Neuro С-1300, выделенных из спонтанной нейробластомы белой мыши. Интерес исследования клеток

миеломы мыши (P3/NS1/1-Ag4.1(NS-1), P3X63Ag8.653, Sp2/0-Ag14) связан с их использованием в гибридной технологии. Линия клеток Sp2/0-Ag14 была изолирована в качестве реклона линии Sp2/HL-Ag, которая, в свою очередь, выделена из линии Sp2/HLGK — гибрида между клетками селезенки мышей BALB/c и клетками миеломной мышью линии X63-Ag 8. Культуры клеток мыши используют в различных областях цитогенетики, генетической трансформации, генетики соматических клеток, канцерогенеза, дифференцировки, нейрофизиологии, клеточной биологии, биохимии, вирусологии, биотехнологии [1, 8, 11].

Линии клеток СПЭВ, LLC-ПК<sub>1</sub>, ПК15, выделенные из почки свиньи, имеют различные специфические свойства. Клетки СПЭВ характеризуются чувствительностью к энтеровирусам свиней, альфа- и флавивирусам, ПК15 — чувствительны к вирусу везикулярного стоматита, вакцины, реовирусам, аденовирусам, а также к возбудителям холеры свиней и везикулярной экзантемы [1, 7, 8, 11].

Линия клеток MDCK востребована в вирусологии, клеточной биологии и биотехнологии, ее широко используют во всем мире для выделения и характеристики штаммов вируса гриппа А, В и С, вирус везикулярного стоматита, вакцины, Коксаки, реовирусы, аденовирусы, тогавирусы, ареновирусы.

Клеточные линии крупного рогатого скота представлены в Коллекции линиями MDBK, ЛЭК, ТЭБ. Линия MDBK получена из почки взрослого быка, ЛЭК — из ткани легкого эмбриона крупного рогатого скота, а ТЭБ — из тестикул быка. Клетки MDBK чувствительны к лейкоцитарному и лимфобластидному интерферону человека, их применяют в исследованиях репликации и образования бляшек вирусом крупного рогатого скота. Клетки ЛЭК наиболее чувствительны к ротавирусу телят, парагриппу и ринотрахеиту крупного рогатого скота. Линии клеток крупного рогатого скота используются в научных исследованиях в области вирусологии, биотехнологии и клеточной биологии [5].

Клетки RK<sub>13</sub> (почка одномесячного кролика) чувствительны к вирусам герпеса, краснухи, осповакцины. Линию клеток Pt K-1 (NBL-3), полученную из почки взрослой самки кенгуровой крысы, применяют в цитогенетических и вирусологических исследованиях. Клетки Mv1 Lu выделены из ткани легкого норки, Tb 1 Lu — из ткани легкого плода летучей мыши, их также используют в научных исследованиях [1, 8, 11].

Коллекция включает восемь линий клеток различных животных, дефектных по гену тимидинкиназы (LMID TK<sup>-</sup>, L-M TK<sup>-</sup>, L TK<sup>-</sup>, 3T3 NIH TK<sup>-</sup>, A-23/1 TK<sup>-</sup>, Rat2 TK<sup>-</sup>, BHK TK<sup>-</sup>, CHO TK<sup>-</sup>), эти клетки используют в генно-инженерных, молекулярно-биологических и вирусологических исследованиях [1].

Выбор линий клеток насекомых для Коллекции был обусловлен проводимыми исследованиями по диагностике вирусных инфекций и получению энтомопатогенных бакуловирусных препаратов для борьбы с вредителями сельского и лесного хозяйства. Коллекция содержит линии и сублинии клеток насекомых: комара (*Aedes pseudoscutellaris*, *Aedes aegypti*, Mos-20 A, *Aedes albopictus*), совки *Heliothis armigera* (MB XC-685), совки *Heliothis zea* (IPLB-HZ-1075), совки *Spodoptera frugiperda* (Sf9, Sf-21), совки *Euxoa scandens* (EuS), совки *Agrothia segetum* (MB ОзC<sub>4</sub>-788, MB ОзC<sub>5</sub>-688), совки *Mamestra brassicae* (MB-0503, MB-0504, НРВ-МВ, MB KC<sub>23</sub>-987), непарного шелкопряда (SCLd-135, IPLB-Ld-65z, IZD-Ld-1307, IZD-Ld-1407), дубового шелкопряда (MC Ap-1), тутового шелкопряда (Bm), колорадского жука (Ж, КЖ).

Культуры клеток Коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора охарактеризованы в соответствии с международными и национальными требованиями, их используют как для решения фундаментальных и прикладных задач в области вирусологии и биотехнологии, так и для производства и контроля иммунобиологических препаратов [14, 15]. Коллекция способна обеспечить культурами клеток с гарантированными стабильными свойствами, различные учреждения и организации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Российская коллекция клеточных культур позвоночных [Электронный ресурс]. — Режим доступа <https://www.sevin.ru/collections/cellcolls/rcccm.html> (дата обращения: 05.08.2021).
2. Examination of ATCC stocks for HeLa marker chromosomes in human cell lines / K. Lavappa [et al.] // *Nature*. 1976. Vol. 259. P. 211–213.
3. Meissner J.D. Nucleotide sequences and further characterization of human papilloma virus DNA present in the CaSki, SiHa and HeLa cervical carcinoma cell lines // *Journal of General Virology*. 1999. Vol.80. P. 1725–1733.
4. Кузнецов В.В., Евдокимов А.А., Нетесова Н.А. Олигонуклеотидные ингибиторы Dnm1: Проникновение и ингибирование роста клеток HeLa и CaSki // *Вестн. Том. гос. ун-та. Биология*. 2015. № 1 (29). С. 155–163. DOI: 10.17223/19988591/29/10
5. Филд Б., Найп Д. Вирусология. В 3 т. М.: Мир, 1989. Т. 2. 496 с.
6. The role of informatics in the coordinated management of biological resources collections / P. Romano [et al.] // *Applied Bioinformatics*. 2005. 4(3). P. 175–186. PMID: 16231959; DOI: 10.2165/00822942-200594030-00002.

7. ATCC: THE Global Bioresource Center [Электронный ресурс]. — Режим доступа <https://www.lgcstandards-atcc.org> (дата обращения: 08.09.2021).
8. Animal Cell Culture: Types, Applications [Электронный ресурс]. — Режим доступа <https://www.microbeonline.com> > animal-cell-culture...types (дата обращения: 08.09.2021).
9. Получение аттестованных фибробластов человека, пригодных для научных и медицинских исследований /Т.Д. Колокольцова [и др.] //Биотехнология. 2007. № 1. С. 58–64.
10. Получение и характеристика нового штамма диплоидных клеток из эмбриональной ткани легкого человека / Л.Г. Степанова [и др.] //Цитология. 1986. № 12. Т.XXVIII. С. 1373–1376.
11. Catalogue of human and animal cell lines позвоночных [Электронный ресурс]. — Режим доступа <https://www.dsmz.de>...catalogue/human-and-animal-cell...catalogue (дата обращения: 16.09.2021).
12. Линия 4647 перевиваемых клеток почки взрослой зеленой мартышки и ее применение в вирусологической практике /Л.Л. Миронова [и др.] //Вопр. вирусологии. 1984. № 4. С. 503–506.
13. Вирусология. Методы / Т. Баррет [и др.]. М.: Мир, 1988. 344 с.
14. Мировая практика хранения клеточных линий человека, предназначенных для применения в клинических целях / О.А. Рачинская [и др.] //БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. 18(4). С. 216–224. <https://doi.org/10.30895/222-996X-2018-18-4-216-224>
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунологические лекарственные препараты). Часть вторая. М.: Гриф и К, 2012.

© Радаева Ирина Федоровна ( radaeva@vector.nsc.ru ),

Думченко Наталья Борисовна ( dumchenko@vector.nsc.ru ), Нечаева Елена Августовна ( nechaeva@vector.nsc.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Кольцово, Новосибирская область