

исследования, посвященные комбинированному применению специфических противогриппозных препаратов с разным механизмом действия, а также поиск новых лекарственных средств, эффективных в терапии и профилактике гриппа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ленева И. А., Федякина И. Т., Еропкин М. Ю. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных. Вопросы вирусологии. 2010; 3: 19—27.
2. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Щелканов М. Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(H1N1)v в России. Вопросы вирусологии. 2010; 3: 4—9.
3. Calatayud L., Lackenby A., Reynolds A. et al. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus infection in England and Scotland, 2009—2010. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17: 1807—1815.
4. Dapat C., Suzuki Y., Saito R. et al. Rare influenza A (H3N2) variants with reduced sensitivity to antiviral drugs. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16: 493—496.
5. Duan S., Boltz D.A., Seiler P. et al. Oseltamivir-resistant pandemic H1N1/2009 influenza virus possesses lower transmissibility and fitness in ferrets. PLoS Pathog. 2010; 6 (7): e1001022.
6. Gaur A.H., Bagga B., Barman S. et al. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 88-89.
7. Govorkova E. A., Leneva I. A., Goloubeva O. G. et al. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45: 2723—2732.
8. Gubareva L. V., Matrosovich M. N., Brenner M. K. et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. Emerg. Infect. Dis. 1998; 178: 1257—1262.
9. Gubareva L. V. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. Virus Res. 2004; 103: 199—203.
10. Leneva I. A., Roberts N., Govorkova E. A. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. Antiviral Res. 2000; 48: 101—115.
11. McKimm-Breschkin J. L. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors — a review. Antiviral Res. 2000; 47: 1—17.
12. McKimm-Breschkin J., Trivedi T., Hampson A. et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 2264—2272.
13. Mishin V. P., Hayden F. G., Gubareva L. V. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 11: 4515—4520.
14. MMWR. Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A(H1N1) viruses. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2009; 58: 433—435. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5816a6.htm>.
15. Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1363—1373.
16. Renaud C., Boudreault A. A., Kuypers J. et al. H275Y mutant pandemic (H1N1) 2009 virus in immunocompromised patients. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17: 653—660.
17. Shin S. Y., Kang C., Gwack J. et al. Drug-resistant pandemic (H1N1) 2009, South Korea. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17: 702—704.
18. Sleeman K., Sheu T. G., Moore Z. et al. Influenza B viruses with mutation in the neuraminidase active site, North Carolina, USA, 2010—2011. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17: 2043—2046.
19. Sugaya N., Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54: 2575—2582.
20. Tramontana A. R., George B., Hurt A. C. et al. Oseltamivir resistance in adult oncology and hematology patients infected with pandemic (H1N1) 2009 virus, Australia. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16: 1068—1075.
21. Ujike M., Ejima M., Anraku A. et al. Monitoring and characterization of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Japan, 2009—2010. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17: 470—479.
22. Weekly Epidemiol. Rec. 2011; 45: 497—508. <http://www.who.int/wer>.
23. WHO. CDC protocol of real-time RT-PCR for swine influenza A(H1N1). // 28 April 2009. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.
24. WHO (EuroFlu.org). Еженедельный электронный бюллетень ЕРБ ВОЗ. [http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi.-P.353.-09-апреля.2010](http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi.-P.353.-09-апреля.2010).
25. WHO. Influenza A(H1N1) Virus Resistance to Oseltamivir: 2008 Southern Hemisphere Influenza Season. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir\\_summarysouth2008/en/index.html.-2008](http://www.who.int/csr/disease/influenza/oseltamivir_summarysouth2008/en/index.html.-2008).
26. Yi H., Lee J. Y., Hong E. H. et al. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, South Korea. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16: 1938—1942.

Поступила 22.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.281.8.03:616.523].076.9

**В.Л. Андронова<sup>1</sup>, С.Л. Гроховский<sup>2</sup>, А.Н. Сурова<sup>2</sup>, Г.В. Гурский<sup>2</sup>, П.Г. Дерябин<sup>1</sup>, Д.К. Львов<sup>1</sup>, Г.А. Галегов<sup>1</sup>**

## Оценка активности производных бис-нетропсина на модели экспериментального кожного герпеса морских свинок

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России, Москва;

<sup>2</sup>ГУ РАН НИИ молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва

На модели экспериментальной кожной инфекции у самцов морских свинок, вызванной вирусом простого герпеса типа 1, показано, что при применении в виде мази на основе полиэтиленгликоля димерные производные нетропсина Lys-bis Nt и 15Lys-bis Nt более эффективно подавляют вирусную инфекцию, чем ацикловир.

Ключевые слова: вирус простого герпеса тип 1, бис-нетропсин, противовирусная активность *in vivo*, мазевая лекарственная форма

### Estimation of Activity of Bis-Netropsin Derivatives Based on a Model of an Experimental Cutaneous Herpes Simplex Virus Disease of Guinea Pigs

**V. L. Andronova<sup>1</sup>, S. L. Grokhovskiy<sup>2</sup>, A. N. Surova<sup>2</sup>, G. V. Gurskiy<sup>2</sup>, P. G. Deryabin<sup>1</sup>, D. K. Lvov<sup>1</sup>, G. A. Galegov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Контактная информация:

Андронова Валерия Львовна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: andronova.vl@yandex.ru

Инфекция, вызываемая вирусом простого герпеса типа 1 (ВПГ-1), является одной из самых распространенных вирусных инфекций человека. По данным American Social Health Association, от 50 до 80% населения США серопозитивны в отношении ВПГ-1 [24]. В РФ из-за отсутствия обязательного учета лиц, инфицированных ВПГ, отсутствуют точные данные о распространенности герпетической инфекции. По результатам исследования, проведенного в 1994-2005 гг. методом случайной выборки в Новосибирске и сельских регионах Тывы и Горного Алтая, у 99,4% населения в возрасте 14—64 лет были обнаружены антитела к ВПГ-1 [7]. После первичного эпизода вирус сохраняется в организме в латентном состоянии на протяжении всей жизни человека, периодически вызывая рецидивы заболевания. ВПГ может поражать многие органы и ткани организма [17]. Тяжесть течения заболевания зависит от состояния иммунной системы человека и в ряде случаев вызывает тяжелейшие поражения ЦНС, висцеральные и геморрагические инфекции, возможно, с летальным исходом. Однако наиболее частым проявлением инфекции ВПГ-1 являются herpes labialis (поражение кожи лица в области губ) и herpes genitalis – генитальный герпес. Рецидивы herpes labialis наблюдаются у 16—38% населения [17, 20]. Генитальный герпес, по данным ВОЗ занимает 3-е место среди инфекций, передаваемых половым путем [23]. В РФ заболеваемость аногенитальным герпесом в 2002 г. составила 18,2 случая на 100 тыс. населения, в 2003 г. – уже 19,5 на 100 тыс. населения, в 2004 г. – 21,5 на 100 тыс. населения [6].

В настоящее время для лечения herpes labialis используются следующие препараты: ацикловир крем (Zovirax, "GlaxoSmithKline", США, и дженерики), пенцикловир крем (Denavir, "Novartis Pharma GmbH", Германия), а также в тяжелых случаях для орального использования предлекарства ацикловира – валацикловир (Valtrex, "GlaxoSmithKline", США) [21, 20] и пенцикловира — фамцикловира (Famvir, "Novartis Farmaceutica", Испания) [3, 22].

Многочисленные исследования показали, что невысокая эффективность ацикловира в виде мазевой лекарственной формы является результатом недостаточно активного проникновения препарата в сайт локализации инфекционного процесса — базальный эпидермис [18, 25]. Поэтому при использовании мазевой лекарственной формы препарата требуется ее многократное нанесение в течение нескольких дней [22].

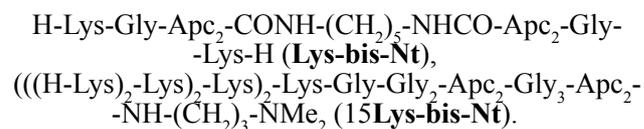
Другим недостатком ацикловира и его аналогов является развитие лекарственной резистентности ВПГ [9, 11], механизм формирования которой в 95% случаев связан с мутациями в гене тимидинкиназы, приводящими к снижению или потере ее активности, изменению субстратной специфичности фермента [12].

В связи с вышеизложенным дальнейший поиск антигерпесвирусных веществ с принципиально иным механизмом действия остается актуальной задачей.

Ранее мы обнаружили, что димерные производные антибиотика нетропсина избирательно связываются с А+Т-кластером в начале репликации ВПГ (OriS и

OriL) и эффективно подавляют репродукцию вируса в культуре клеток Vero [1, 2, 5]. На рисунке (см. 3-ю полосу обложки) представлена нуклеотидная последовательность в начале репликации OriS вируса герпеса. Хеликаза UL9 в форме димера образует прочные комплексы с двумя связывающими местами (боксы I и II), которые разделены А+Т-кластером и прилегающими к нему нуклеотидами [5, 8, 13, 14, 16]. При связывании с А+Т-кластером в OriS биснетропсина увеличивают температуру плавления А+Т-кластера и уменьшают вероятность вызванного тепловыми флюктуациями "раскрытия" АТ-пар оснований [5], которое необходимо для инициации раскручивания ДНК хеликазой UL9 вируса герпеса [8, 13, 14, 16]. В отличие от ацикловира биснетропсина ингибируют процесс инициации репликации вирусной ДНК, т. е. действуют на ранних стадиях жизненного цикла вируса еще до начала синтеза вирусной ДНК.

Целью настоящей работы является изучение *in vivo* лечебной эффективности мазевых форм димерных производных нетропсина 15 Lys-bis-Nt и Lys-bis-Nt. Представляем их химические формулы:



Здесь Arc – остаток 1-*N*-пропил-2-аминопиррол-4-карбоновой кислоты.

Противовирусная активность димерных производных нетропсина в культуре клеток Vero E6 и их цитотоксичность были изучены нами ранее [1, 2, 5]. Показано, что они эффективно ингибируют репродукцию как чувствительных, так и резистентных к ацикловиру вариантов ВПГ-1.

## Материалы и методы

**Клетки.** Использовали культуру клеток Vero E6. Клетки культивировали в среде Игла (ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН) с добавлением 5% эмбриональной телячьей сыворотки ("ПанЭко", Москва) и пенициллина 100 ЕД/мл.

**Вирусы.** ВПГ-1 штамм L<sub>2</sub> (ВПГ-1/L<sub>2</sub>) получен из Государственной коллекции вирусов ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России. ВПГ/L<sub>2</sub>-R получен путем проведения серийного пассирования ВПГ-1/L<sub>2</sub> в присутствии ацикловира с последующим клонированием. Установлены мутации в гене тимидинкиназы ВПГ/L<sub>2</sub>-R, обуславливающие резистентность к ацикловиру [4]. При пассировании вирусов использовали среды Игла и 199 (ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН), соединенные в соотношении 1:1.

**Препараты.** Производные биснетропсина (Lys-bis-Nt и 15Lys-bis-Nt) были синтезированы в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН как описано ранее. Использовали ацикловир (АЦВ,

9-(2-гидроксиэтокси)метил-гуанин, ациклогуанозин, зовиракс) производства "GlaxoSmithKline", США.

Антивирусную активность *in vitro* исследовали с использованием CPE inhibition assay [10], как описано нами ранее [1, 2, 5]. Монослойные клеточные культуры, выращенные в пластиковых 96-луночных планшетах (Linbro, Flow laboratories, Великобритания), инфицировали с множественностью 0,1 БОЕ/кл и инкубировали в течение 48 ч при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>, при этом в контроле вируса развивался 95—100% цитопатический эффект (ЦПЭ). Антивирусный эффект соединений оценивали по их способности предотвращать развитие вирусиндуцированного ЦПЭ и количественно выражали как ИД<sub>50</sub> и ИД<sub>100</sub> (концентрации, ингибирующие развитие вирусиндуцированного ЦПЭ на 50% и практически полностью при 95—100% ЦПЭ в контроле вируса).

Используемые концентрации препаратов были ниже, чем величины их ЦД<sub>50</sub> (ЦД<sub>50</sub> — концентрация, вызывающая гибель 50 % незараженных клеток после 72 ч инкубации, определяемая с использованием метода окрашивания клеток трипановым синим, как описано в наших более ранних статьях [1, 2, 5]).

**Антивирусная активность *in vivo*.** Морских свинок (самцов) породы «Агути гладкошерстная» массой приблизительно 250 г, полученных из питомника «Столбовая», инфицировали ВПГ-1/L<sub>2</sub> с титром 7,00 lg БОЕ/мл. Для воспроизведения экспериментальной кожной формы инфекции [15, 20] у предварительно анестезированных с помощью эфира животных в области спины и боков выбривали шерсть и ее остатки удаляли с помощью депилятора. Стерильным оспопрививательным пером на боковые поверхности наносили по 4 перпендикулярных поверхностных некроотоочащих надреза (по 2 скарифицированных участка на каждом боку; площадь скарификации участка составляла приблизительно 5 см<sup>2</sup>). На повре-

жденную поверхность наносили вирусосодержащий материал с последующим втиранием. Развитие местной герпетической симптоматики ежедневно оценивали по следующим признакам: площади пораженной поверхности; интенсивности поражения; количеству элементов герпетической сыпи; покраснению; дню обратного развития процесса. Наблюдение проводили в течение 20 дней. Использовали 4 группы по 2 животных в каждой.

Ацикловир применяли в виде 5% мази на основе ПЭГ-600, Lys-bis-Nt и 15Lys-bis-Nt — в виде 0,075 и 0,15% мази (мазевая основа ПЭГ-600). Препараты использовали в соответствии с лечебной схемой: ежедневно двукратно в течение 6 дней, первое применение через 48 ч после заражения.

### Результаты и обсуждение

Результаты изучения эффективности применения Lys-bis-Nt и 15Lys-bis-Nt *in vitro* приведены в табл. 1. Анализ представленных результатов показывает, что производные Nt обладают селективной противовирусной активностью в отношении как ВПГ/L<sub>2</sub>, чувствительного к ацикловиру, так и ВПГ/L<sub>2</sub>-R, глубоко резистентного к этому препарату.

Результаты в опытах *in vitro* представляют по нашему мнению интерес, поэтому мы продолжили изучение Lys-bis-Nt и 15Lys-bis-Nt на экспериментальной модели герпеса кожных покровов у морских свинок.

Инфекция была нелетальной: ни одно из включенных в исследование животных не погибло, в том числе в контрольной нелеченой группе. Признаки общей интоксикации (вялость, потеря аппетита, повышение температуры) также не наблюдали.

В контроле уже через 48 ч в месте инфицирования появилась незначительная гиперемия. В месте воспалительных изменений кожи через 4 суток возникают пузырьковые высыпания размером около 2 мм, рас-

Таблица 1

**Цитотоксичность и противовирусная активность производных бис-нетропсина и на модели ВПГ-1/L<sub>2</sub> в культуре клеток Vero E6**

Соединение	ВПГ-1/L <sub>2</sub>			ВПГ-1/L <sub>2</sub> -R		
	ИД <sub>50</sub> , мкг/мл	ИД <sub>95</sub> , мкг/мл	ХТИ	ИД <sub>50</sub> , мкг/мл	ИД <sub>95</sub> , мкг/мл	ХТИ
Lys-bis-Nt	12,5	25,0	29	12,5	50,0	29
15Lys-bis-Nt	3,5	10,0	50	3,5	10,0	50,0
Ацикловир	0,39	1,56	> 1000	> 100	> 100	0

Примечание. Приведены результаты двух независимых экспериментов. Множественность инфицирования 0,1 БОЕ/кл. Результаты учитывали через 48 ч. ХТИ (химиотерапевтический индекс) вычисляли как отношение ЦД<sub>50</sub> к ИД<sub>50</sub>.

Таблица 2

**Лечебный эффект производных бис-нетропсина на экспериментальной модели кожной герпетической инфекции морских свинок, вызванной ВПГ-1**

Соединение	Концентрация соединения в мази, %	Площадь пораженной поверхности		Количество герпетических высыпаний	
		Scp, см <sup>2</sup>	снижение относительно контроля, %	n <sub>cp</sub>	снижение относительно контроля, %
- (контроль)	0	4,62±0,09	-	10,75±0,95	-
Ацикловир	5	4,23±0,05	8,23	9,75±0,25	9,30
Lys-bis Nt	0,075	4,46±0,10	3,36	10,50±0,29	2,33
	0,15	4,30±0,05	6,77	10,25±0,25	4,65
15Lys-bis Nt	0,075	4,41±0,09	4,50	10,25±0,25	4,65
	0,15	4,20±0,08	9,05	10,00±0,41	6,88

Примечание. Мазевая основа – ПЭГ-600. Мазь наносили 2 раза в день. Первое нанесение – через 48 ч после инфицирования, когда появляется легкое покраснение.

положенные как сгруппированно, так и беспорядочно (одиночные везикулы). Через 4—5 сут (96—120 ч) после инфицирования симптомы заболевания достигают максимальной степени выраженности. Через 7 суток (168 ч) выраженность признаков кожной инфекции начинала снижаться: везикулы полностью подсохли с образованием корочек. Обратное развитие патологического процесса, начинающееся с отторжения корочек, наблюдалось на 9-е сутки. Через 12 сут наступало полное выздоровление.

В табл. 2 приведены результаты, полученные через 5 сут после инфицирования, когда в контроле выраженность герпетических проявлений была максимальной.

Единичные везикулы у леченых животных появлялись одновременно с везикулами у животных контрольной группы. Однако выраженность клинических проявлений герпетической инфекции во всех опытных группах была существенно ниже чем в контроле (см. табл. 2). Как видно из данных этой таблицы, во всех опытных группах площадь пораженной поверхности и количество везикулярных образований были снижены по сравнению с контролем. Кроме того, в опытных группах "корочки" полностью сформировались уже через 6 сут после инфицирования, начало обратного процесса у животных всех опытных групп наступало на 1 сут раньше, чем в контрольной, т. е. через 9 и 8 сут после инфицирования. Полная реэпителизация в сайтах инфекции, леченных 0,075% мазью Lys-bis-Nt, наблюдалась также как и в контроле через 12 сут. В остальных опытных группах, леченных 5% ацикловиром, 0,15% Lys-bis-Nt, 0,075 и 0,15% 15Lys-bis-Nt, реэпителизацию наблюдали на 1 сут раньше.

Таким образом, сравнительное изучение эффективности лечебного действия производных нетропсина и ацикловира в опытах *in vivo* показало, что Lys-bis-Nt и 15Lys-bis-Nt в виде мазевой лекарственной формы оказывают более эффективное воздействие на кожную герпетическую инфекцию, чем ацикловир. Это позволяет использовать димерные производные нетропсина в существенно меньших w/w концентрациях по сравнению с мазями, содержащими ацикловир. Особую терапевтическую ценность димерные производные нетропсина могут представлять при подавлении инфекции, вызванной вариантами вируса герпеса, резистентными к ацикловиру, а также при лечении больных в особо тяжелых случаях при низкой эффективности монотерапии ацикловиром.

*Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН по молекулярной и клеточной биологии и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 11-04-02001).*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суrowая А.Н. и др. Антигерпетическая активность димерных производных нетропсина. Доклады Академии наук. 2001; – 380(4): 548–51.
2. Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суrowая А.Н. и др. ДНК-связывающая и антивирусная активности бис-нетропсинов, содержащих кластеры остатков лизина на N-конце молекулы. Доклады Академии наук. 2004; 396(6): 1–6.

3. Галегов Г.А. Лекарственная терапия герпесвирусной инфекции: фундаментальные аспекты и современные клинические достижения. Consilium medicum. 2002; 4(5): 240–3.
4. Гуськова А.А., Загурный А.В., Скоблов М.Ю. и др. Молекулярно-генетический анализ тимидинкиназы вируса герпеса простого типа 1. Молекулярная биология. 2005; 1: 155–8.
5. Суrowая А.Н., Гроховский С.Л., Гурский Я.Г. и др. Комплекс инициаторного белка UL9 вируса герпеса с ДНК как платформа для создания противовирусных агентов нового типа. Биофизика. 2010; 55: 239–51.
6. Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы). Consilium medicum. 2007; 9(1). ([http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07\\_01c/27.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07_01c/27.shtml))
7. Хрякин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.Л. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 5: 96–101.
8. Aslani A., Olsson M., Per Elias. ATP-dependent unwinding of a minimal origin of DNA replication by the origin-binding protein and the single-strand DNA-binding protein ICP8 from herpes simplex virus type 1. J. Biol. Chem. 2002; 277: 41204–12.
9. Brown W.D., Bearer E.L., Donahue J.E. Chronic active herpes simplex type 2 encephalitis in an asymptomatic immunocompetent child. J. Child Neurol. 2010; 25(12): 901–8.
10. De Clerck E., Descamps J., Verheist G. et al. Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus. J. Infect. Dis. 1980; 141: 563–73.
11. Kim J.H., Schaenman J.M., Ho D.Y., Brown J.M. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus with continuous infusion of high-dose acyclovir in hematopoietic cell transplant patients. Biol. Blood Marrow Transplant. 2011; 17(2): 259–64.
12. Larder B.A., Darby G. Selection and characterisation of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 mutants inducing altered DNA polymerase activities. Virology. 1986; 146: 262–71.
13. Lee S.S.-K., Lehman I.R. Unwinding of the box I element of a herpes simplex virus type 1 origin by a complex of the viral origin binding protein, single-strand DNA binding protein, and single-stranded DNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997; 94: 2838–42.
14. Macao B., Olsson M., Per Elias. Functional properties of the herpes simplex virus type I origin-binding protein are controlled by precise interactions with the activated form of the origin of DNA replication. J. Biol. Chem. 2004; 279: 29211–7.
15. McKcough M.B., Spruance S.L. Comparison of new topical treatments for herpes labialis. Arch. Dermatol. 2001; 137(9): 1153–8.
16. Murata L., Dodson M.S. The herpes simplex virus type 1 origin-binding protein. sequence-specific activation of adenosine triphosphatase activity by a double-stranded DNA containing box I. J. Biol. Chem. 1999; 274(52): 37079–86.
17. Nikkels A.F., Pièrard G.E. Treatment of mucocutaneous presentations of herpes simplex virus infections. Am. J. Clin. Dermatol. 2002; 3: 475–87.
18. Parry G.E., Dunn P., Shah V.P., Pershing L.K. Acyclovir bioavailability in human skin. // J. Invest. Dermatol. 1992; 98: 856–63.
19. Spruance S.L., Freeman D.J., Sheth N.V. Comparison of topically applied 5-ethyl-2'-deoxyuridine and acyclovir in the treatment of cutaneous herpes simplex virus infection in guinea pigs. Antimicrob. Agents Chemother. 1985; 28(1): 103–6.
20. Spruance S.L., Kriesel J.D. Treatment of herpes simplex labialis. Herpes. 2002; 9: 64–9.
21. Spruance S.L., Jones T.M., Blatter M.M. et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized placebo-controlled, multicenter studies. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 1072–80.
22. Spruance S.L., Bodsworth N., Resnick H. et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 55: 47–53.
23. [www.demoscope.ru/weekly/2008/0349/mir01.php#15](http://www.demoscope.ru/weekly/2008/0349/mir01.php#15) от 2 Октября 2008.
24. [www.ehow.com/facts\\_6171871\\_hsv-1-symptoms.html](http://www.ehow.com/facts_6171871_hsv-1-symptoms.html)
25. Yamashita F., Koyama Y., Sezaki H., Hashida M. Estimation of a concentration profile of acyclovir in the skin after topical administration. Int. J. Pharm. 1993; 89: 199–206.