

6. Simmonds P, Becher P, Collett M.S., Gould E.A., Heinz F.X., Meyers G. et al. Family Flaviviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. Virus Taxonomy: Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses. Elsevier Science; 2011: 1003–20.
7. Sulkin S.E., Allen R. Bats as reservoir hosts for arboviruses. In: Proceedings 8-th International Congress Tropical Medicine Malariology. Teheran; 1968: 694.
8. Sulkin S.E., Allen R., Miura T., Toyokawa K. Studies of arthropod-borne virus infections in chiroptera. VI. Isolation of Japanese B encephalitis virus from naturally infected bats. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1970; 19 (1): 77–87.
9. Bres P., Chambon L. Isolation at Dakar of a strain of arbovirus from the salivary glands of the bat (preliminary note). Ann. Inst. Pasteur (Paris). 1963; 104: 705–12 (in French).
10. Shepherd R.C., Williams M.C. Studies on viruses in East African bats (Chiroptera). 1. Haemagglutination inhibition and circulation of arboviruses. Zoonoses Res. 1964; 3 (3): 125–39.
11. Williams M.C., Simpson D.I., Shepherd R.C. Studies on viruses in East African bats. (Chiroptera). 2. Virus isolation. Zoonoses Res. 1964; 3 (3): 141–53.
12. Varelas-Wesley I., Calisher C.H. Antigenic relationships of flaviviruses with undetermined arthropod-borne status. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1982; 31 (6): 1273–84.
13. Lumsden W.H., Williams M.C., Mason P.J. A virus from insectivorous bats in Uganda. Ann. Trop. Med. Parasitol. 1961; 55: 389–97.
14. Burns K.F., Fabinacei C.J. Virus of bats antigenically related to St. Louis encephalitis. Science. 1956; 123 (3189): 227.
15. Johnson H.N. The Rio Bravo virus: virus identified with Group B arthropod-borne viruses by hemagglutination inhibition and complement fixation test. In: Proceedings 9-th Pacific Science Congress. Bangkok, Thailand; 1957; vol. 17: 39.
16. Johnson H.N. Ecological implications of antigenically related mammalian viruses for which arthropod vectors are unknown and avian associated soft tick viruses. Jap. J. Med. Sci. Biol. 1967; 20: 160–6.
17. Bell J.F., Thomas L.A. A new virus, «MML», enzootic in bats (*Myotis lucifugus*) of Montana. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1964; 13: 607–12.
18. Karabatsos N. Characterization of viruses isolated from bats. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1969; 18: 803–9.
19. Salain J.J., Klein J.M., Hébrard G. A new virus, Phnom-Penh bat virus, isolated in Cambodia from a short-nosed fruit bat, “*Cynopterus brachyotis angulatus*” Miller, 1898. Ann. Microbiol. (Paris). 1974; 125 (4): 485–95 (in French).
20. Tajima S., Takasaki T., Matsuno S., Nakayama M., Kurane I. Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan. Virology. 2005; 332 (1): 38–44.
21. Lvov D.K. Ecological sounding of the USSR territory for natural foci of arboviruses. In: Sov. Med. Rev. Ser. E: Virology Reviews. USA: Harwood Ac. Publ. GmbH; 1993; 5: 1–47.
22. Lvov D.K. Natural foci of arboviruses in the USSR. In: Sov. Med. Rev. Virol. UK: Harwood Ac. Publ. GmbH; 1987; 1: 153–96.
23. L'vov D.K. Arbovirus infection in sub-tropic and in southern of tempered latitudes in USSR. In: Lvov D.K., Klimentko S.M., Gaydamovich S.Ya., eds. Arboviruses and arboviral infection. M.: Meditsina; 1989: 235–49 (in Russian).
24. Vargina S.G., Karas F.R., Gershtein V.I., Kuchuk L.A. About ecology of Sokuluk virus. In: Gaydamovich S.Ya., Priimyagi L.S., eds. Arboviruses. Tallin: 1984; 13–4 (in Russian).
25. Vargina S.G., Breinenger I.G. Monitoring of natural foci of arboviruses in Kirgizia. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Russian Academy of Science; 1991; 24: 15–6 (in Russian).
26. Gershtein V.I., Vargina S.G., Kuchuk L.A., Breinenger I.G. About ecology of arboviruses, associated with asylum biocenosis. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Russian Academy of Science; 1991; 24: 39–40 (in Russian).
27. Vargina S.G., Kuchuk L.A., Breinenger I.G. About relations between arboviruses, vectors and hosts. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Rossiyskaya akademiya nauk; 1991; 24: 40–1 (in Russian).
28. Skvortcova T.M., Gromashevsky V.L., Sidorova G.L., Hutoretskaya N.V., Aristova V.A., Kondrashina N.G. et al. Results of virological survey of the vectors in Turkmeniya. In: L'vov D.K., ed. Ecology of the Viruses. M.: Acad. Med. Nauk USSR; 1974; vol. 2: 139–44 (in Russian).
29. Vargina S.G., Breinenger I.G., Gershtein V.I. The dynamic of circulation of arboviruses in Kirgiziya. In: Progress in Science and Technics. Series: Virology. Arboviruses and arboviral infection. M.: Rossiyskaya akademiya nauk; 1992; 27: 38–45 (in Russian).
30. Lvov D.K. Natural foci of arboviruses, associated with the birds in USSR. In: Lvov D.K., Ilyichev V.D. Migration of the birds and transduction of contagium. M.: Nauka; 1979; 2: 37–101 (in Russian).
31. Karas F.R., Vargina S.G., Gershtein V.I., Risol'ev S.G., Kuchuk L.A. About a vertebrate hosts of arboviruses in natural foci in Kirgizia. In: Proceeding of 10th all-union conference for natural-focal illness. Dushanbe; 1979: 97–9 (in Russian).
32. Lvov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.A., Butenko A.M., Galkina I.V., Gromashevsky V.L. et al. Atlas of distribution of natural-focal viruses infection on the territory of Russian Federation. M.: Minzdrav RF; 2001 (in Russian).
33. Schelkanov M. Yu., Gromashevsky V. L., Lvov D. K. The role of ecovirological zoning in prediction of the influence of climatic changes on arbovirus habitats. Vesstn. Ross. Acad. Med. Nauk. 2006; 2: 22–5 (in Russian).
34. Lvov D.K., ed. Organization of ecological-epidemiological monitoring in Russian Federation for anti-epidemic defense civilians and army. M.: Minzdrav RF, Federal'noe Upravlenie mediko-biologicheskikh i ekstremalnykh problem, NII virusologii imeni D.I. Ivanovskogo; 1993 (in Russian).
35. Lvov D.K. Ecology of the Viruses. In: Lvov D.K., ed. Guidance on Virology. Viruses and viral Infections. M.: MIA; 2013: 68–86 (in Russian).

Поступила 26.09.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.281.8:578.828.6-092:612.017.1.064].07

Е.О. Баранова¹, Н.С. Шастина¹, О.А. Лобач², М.С. Чатаева², Д.Н. Носик², В.И. Швеи¹

Активность димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов в отношении вируса иммунодефицита человека

¹ФГБОУ «Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова», 119571, Москва;

²ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва

Ранее с целью поиска потенциальных ингибиторов вирусной адсорбции нами был синтезирован ряд димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов. В настоящей работе показана антиретровирусная активность данных соединений в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1-го типа на модели культуры клеток, инфицированных ВИЧ. Наибольшая активность обнаружена у димерного полиола-5, 50% эффективная концентрация которого составила 3,9 мкг/мл. Разработка новых полианионных соединений, способных вмешиваться в ранние стадии репликативного цикла ВИЧ, представляет собой перспективное дополнение антиретровирусной терапии, основу которой составляют ингибиторы вирусных ферментов.

Ключевые слова: анти-ВИЧ-активность; инозитсодержащие фосфолипиды; адсорбция ВИЧ; полианионы

Контактная информация:

Шастина Наталья Сергеевна, канд. хим. наук, доц.; e-mail: inosit@yandex.ru

Activity of the inositol-containing phospholipid dimer analogues against human immunodeficiency virus

E. O. Baranova¹, N. S. Shastina¹, O. A. Lobach², M. S. Chataeva², D. N. Nosik², V. I. Shvets¹

¹ Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, Russia; ² D.I.Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For the purpose of finding effective inhibitors of virus adsorption the series of inositol-containing phospholipid dimer analogues were previously synthesized. In the present work, the antiretroviral activity of these compounds against HIV-1 was demonstrated on the model of cells infected with the virus. The highest effect was found in the case of dimer polioli 5, EC₅₀ (50%-effective concentration) was 3.9 µg/ml. The development of new polyanionic compounds, which can interfere with early steps of the virus life cycle, is a promising addition to the antiretroviral therapy based on the virus enzyme inhibitors.

Key words: anti-HIV activity; inositolcontaining phospholipids; HIV adsorption; polyanions

За последние годы осуществлен огромный прорыв в исследовании вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и поиске антиретровирусных средств [1–3]. Однако, несмотря на достаточно успешное применение десятков химиопрепаратов, проблема лечения ВИЧ-инфекции остается по-прежнему актуальной. Быстроразвивающаяся лекарственная устойчивость требует постоянного обновления арсенала средств [4–7].

В последнее время активно исследуются противовирусные свойства полианионных соединений различной природы, способных препятствовать проникновению вируса в клетки [8–10]. В качестве потенциальных ингибиторов вирусной адсорбции мы предложили димерные аналоги инозитсодержащих фосфолипидов. Подобная структура этих веществ позволяет варьировать количество, тип и взаиморасположение отрицательно заряженных групп в кольцах мио-инозита, что может модулировать противовирусную активность данных соединений [11, 12].

Цель настоящей работы – изучение активности ряда димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов в отношении ВИЧ 1-го типа (ВИЧ-1).

Материалы и методы

Клетки. В работе использовали перевиваемые лимфобластоидные клетки человека МТ-4, полученные из коллекции культур клеток человека ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России. Клетки культивировали в среде RPMI 1640 (производства ГУ НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН) с 10% сыворотки эмбрионов коров (производства ГУ НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН), 5 мМ L-глутамина, 100 мкг/мл гентамицина ("Pharmachim", Болгария) в виде суспензии в атмосфере, содержащей 5% CO₂ при 98% влажности при 37°C.

Вирусы. В качестве источника ВИЧ использовали штамм ВИЧ-1_{899A} из коллекции штаммов ВИЧ ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России.

Препараты. Исследовали 9 димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов (табл. 1), синтезированных авторами [11, 12].

В качестве антиретровирусного референс-препарата использовали препарат ретровир (азидотимидин) ("GalaxoSmithClein", Бельгия).

Исследование цитотоксического действия препаратов проводили на модели лимфобластоидных клеток в пластиковой 24-луночной панели ("Costar", США). К клеткам добавляли исследуемый препарат в разной концентрации. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ при 98% влажности несколько дней до момента учета результатов.

Исследование противовирусной активности препаратов в отношении ВИЧ проводили на модели лимфобластоидных клеток в пластиковой 24-луночной панели. К

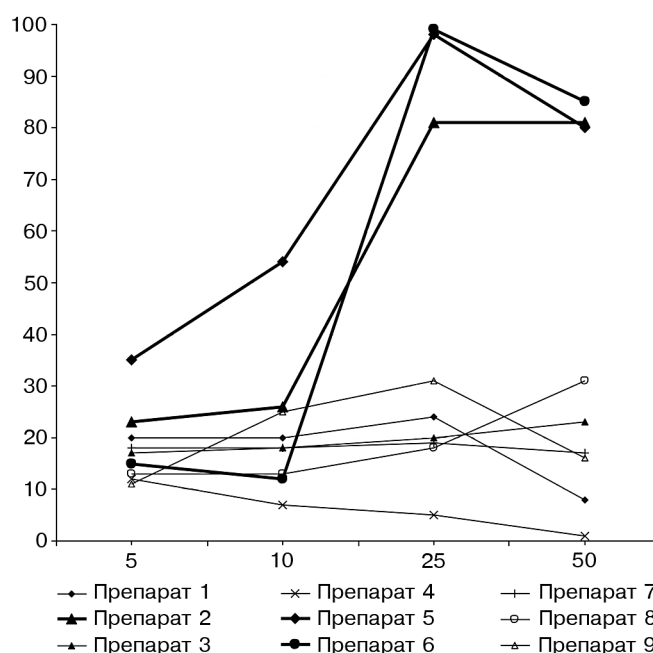
клеткам добавляли исследуемый препарат и инфицировали ВИЧ в дозе 0,01 ТЦИД₅₀/клетка. Соединения 1–9 вносили за 1 ч до заражения клеток. Культуры клеток инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ при 98% влажности 5–7 дней. Репродукцию ВИЧ изучали с помощью оценки вирусиндуцированного цитопатического действия в культурах клеток.

Учет результатов проводили окрашиванием клеток с помощью 0,4% красителя трипанового синего и световой микроскопии, а также окрашиванием клеток с помощью тетразолиевого красителя (метод МТТ) со спектрофотометрией. Методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих иммуноферментных наборов фирмы "Bio-Rad" (Франция) определяли вирусный антиген р24 в культуральной жидкости согласно инструкции изготовителя и учитывали с помощью фотометра "Multiscan" при длине волны 492 нм.

Степень защиты клеток от цитодеструктивного действия ВИЧ определяли по формуле:

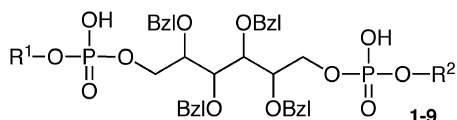
$$\% \text{ защиты} = \frac{A - B}{K - B} \cdot 100\%,$$

где *A* – количество жизнеспособных клеток в опытной группе; *B* – то же в инфицированной культуре (контроль ВИЧ); *K* – то же в неинфицированной культуре (контроль клеток).



Исследование противовирусной активности соединений на модели клеток человека, инфицированных ВИЧ-1. По оси абсцисс – концентрация (в мкг/мл) препарата; по оси ординат – защита (в %).

Структуры соединений 1-9



Соединение	Заместители	Соединение	Заместители
1	$R^1 = R^2 =$	5	$R^1 = R^2 =$
2	$R^1 = R^2 =$	6	$R^1 = R^2 =$
3	$R^1 = R^2 =$	7	$R^1 = R^2 =$
4	$R^{1(2)} =$	8	$R^1 = R^2 =$
		9	$R^1 = R^2 =$

Результаты и обсуждение

Введение в культуральную среду неинфицированных клеток димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов в концентрации 5 мкг/мл вызывало относительно небольшое (на 8,6–11,2%) снижение жизнеспособности клеток у препаратов 1, 2, 4–9 (табл. 2). Увеличение дозы соединений до 50 мкг/мл уменьшало жизнеспособность клеток на 9,7–15,5%. Наибольшую цитотоксичность отметили у соединения 3 – 11,6 и 21,8% при 5 и 50 мкг/мл соответственно.

При исследовании противовирусных свойств данных соединений в отношении ВИЧ-1 обнаружили, что при

внесении в культуральную жидкость незараженных клеток за 1 ч до инфицирования все препараты, за исключением соединения 4, проявили активность (см. табл. 2, рисунок). Однако при этом только у трех из них отметили ингибирование образования вирусиндуцированных синцитиев (соединения 2, 5 и 6).

Наибольшей активностью обладал димерный полиол-5, 50% эффективная концентрация ($ЭК_{50}$) которого составила 3,9 мкг/мл. При дозе 10 мкг/мл отметили отсутствие синцитиев. Соединения 2 и 6 обладали $ЭК_{50}$ 16,1 и 17,5 мкг/мл соответственно. В этой же концентрации для данных трех соединений наблю-

Таблица 2

Исследование цитотоксичности и противовирусных свойств соединений 1–9

Соединение	Концентрация, мкг/мл	Токсичность – жизнеспособность, %	Вирусная инфекция		
			жизнеспособность, %	защита, %	синцитии, +/-
1	50	85,7	57,8	8,2	+
	25	87,5	64,7	24,1	+
	10	87,8	62,9	20,1	+
	5	88,8	62,7	20,1	+
2	50	84,5	89,6	81,1	-
	25	87,3	89,7	81,4	-
	10	88,7	65,4	25,9	+
	5	89,9	64,4	23,4	+
3	50	78,2	64,1	22,8	+
	25	79,4	63,1	20,3	+
	10	87,3	62,1	18,1	+
	5	88,4	61,6	17,2	+
4	50	85,4	54,6	1,0	+
	25	89,1	56,4	5,2	+
	10	89,6	57,1	6,8	+
	5	91,1	59,3	11,8	+
5	50	87,6	89,3	80,4	-
	25	88,5	96,9	97,9	-
	10	89,1	77,6	53,7	-
	5	90,6	69,5	35,1	+
6	50	87,5	91,1	84,5	-
	25	88,7	97,7	99,5	-
	10	90,3	59,6	12,1	+
	5	91,4	60,6	14,8	+
7	50	87,4	61,7	17,2	+
	25	87,5	62,4	18,9	+
	10	87,7	62,4	18,9	+
	5	88,4	62,1	18,2	+
8	50	87,1	67,7	30,9	+
	25	87,2	62,1	18,2	+
	10	87,9	60,1	13,4	+
	5	89,4	60,1	13,1	+
9	50	90,3	61,2	16,2	+
	25	90,5	67,5	30,7	+
	10	90,8	65,1	24,7	+
	5	91,1	59,1	11,3	+
Контроль клеток		97,9	-	-	-
Контроль вируса		-	32,6	-	+

дали также снижение уровня вирусного антигена р24.

Активность этих соединений может быть обусловлена взаиморасположением в их структуре гидрофобных и гидрофильных фрагментов, необходимых для эффективного вмешательства в процесс вирусной адсорбции, а увеличение полярности при удалении бензоильных групп соединения 6 может быть причиной снижения активности димера 2.

Обнаруженные результаты позволяют предположить влияние соединений 2, 5 и 6 на ранние этапы репродукции ВИЧ: стадию адсорбции ВИЧ на клетке и его проникновение в цитоплазму.

Эффективные концентрации полученных соединений превышают такую для первого антиретровирусного препарата ретровира, активность которого проявляется уже при дозах от 0,1 мкг/мл. Однако интересна принципиальная возможность получения новых нетоксичных соединений, нацеленных на блокирование других этапов цикла репродукции ВИЧ-1. Поэтому разработка новых полианионных соединений, способных вмешиваться в ранние стадии репликативного цикла ВИЧ, представляет собой перспективное дополнение антиретровирусной терапии, основу которой составляют ингибиторы вирусных ферментов.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки России, соглашение 14.В37.21.1925.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галегов Г.А. Синтетические ингибиторы протеазы ВИЧ и новые возможности лекарственной терапии ВИЧ-инфекции и СПИДа. Вопросы вирусологии. 1997; 6: 284–6.
2. Носик Д.Н., Носик Н.Н. ВИЧ-инфекция: профессиональный риск и экстренная профилактика. М.: НЦССХ; 2004.
3. Llibre J.M., Arribas J.R., Domingo P., Gatell J.M., Lozano F., Santos J.R. et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. AIDS. 2011; 25 (14): 259–66.
4. Носик Д.Н., Лялина И.К., Калнина Л.Б., Лобач О.А., Чатаева М.С., Раснецов Л.Д. Антиретровирусный препарат фуллевир. Вопросы вирусологии. 2009; 5: 41–3.
5. Caffrey M. HIV envelope: challenges and opportunities for development of entry inhibitors. Trends Microbiol. 2011; 19 (4): 191–7.
6. Prevelige P.E. Jr. New approaches for antiviral targeting of HIV assembly. J. Mol. Biol. 2010; 410: 634–40.
7. Tilton J.C., Doms R.W. Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. Antivir. Res. 2010; 85: 91–100.
8. Баранова Е.О., Шастина Н.С., Швец В.И. Полианионные ингибиторы адсорбции ВИЧ. Биоорганическая химия. 2011; 37 (5): 592–608.
9. Teixeira C., Gomes J.R.B., Gomes P., Maurel F. Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug. Eur. J. Med. Chem. 2011; 46: 979–92.
10. Connell B.J., Baleux F., Coic Y.-M., Clayette P., Bonnaffé D., Lortat-Jacob H. A synthetic heparan sulfate-mimetic peptide conjugated to a mini CD4 displays very high anti-HIV activity independently of coreceptor usage. Chem. Biol. 2012; 19: 131–9.
11. Баранова Е.О., Данг Т.Ф.Л., Еремин С.В., Есипов Д.С., Шастина Н.С., Швец В.И. Синтез новых производных димерных аналогов инозитсодержащих фосфолипидов как потенциальных ингибиторов вирусной адсорбции. Химико-фармацевтический журнал. 2011; 45 (6): 25–32.
12. Тучная О.А., Горлачук О.В., Лившиц В.А., Каширичева И.И., Шастина Н.С., Юркевич А.М. и др. Синтез анионных производных мио-инозита и других полиолов и исследование их антивирусной активности. Химико-фармацевтический журнал. 2008; 42 (1): 65–71.

REFERENCES

1. Galegov G.A. Synthetic inhibitors of HIV protease and new opportunities of HIV infection and AIDS drug therapy. Voprosy virusologii. 1997; 6: 284–6 (in Russian).
2. Nosik D.N., Nosik N.N. HIV infection: professional danger and urgent prevention. Moscow: NCSH Publ.; 2004 (in Russian).
3. Llibre J.M., Arribas J.R., Domingo P., Gatell J.M., Lozano F., Santos J.R., et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. AIDS. 2011; 25 (14): 259–66.
4. Nosik D.N., Lyalina I.K., Kalnina L.B., Lobach O.A., Chataeva M.S., Rasnetsov L.D. The antiretroviral agent Fullevir. Voprosy virusologii. 2009; 5: 41–3 (in Russian).
5. Caffrey M. HIV envelope: challenges and opportunities for de-

- velopment of entry inhibitors. Trends Microbiol. 2011; 19 (4): 191–7.
6. Prevelige P.E. Jr. New approaches for antiviral targeting of HIV assembly. J. Mol. Biol. 2010; 410: 634–40.
 7. Tilton J.C., Doms R.W. Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. Antivir. Res. 2010; 85: 91–100.
 8. Baranova E.O., Shastina N.S., Shvets V.I. Polyanionic inhibitors of HIV adsorption. Bioorganicheskaya khimiya. 2011; 37 (5): 592–608 (in Russian).
 9. Teixeira C., Gomes J.R.B., Gomes P., Maurel F. Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug. Eur. J. Med. Chem. 2011; 46: 979–92.
 10. Connell B.J., Baleux F., Coic Y.-M., Clayette P., Bonnaffé D., Lortat-

- Jacob H. A synthetic heparan sulfate-mimetic peptide conjugated to a mini CD4 displays very high anti-HIV activity independently of coreceptor usage. Chem. Biol. 2012; 19: 131–9.
11. Baranova E.O., Dang T.Ph.L., Eremin S.V., Esipov D.S., Shastina N.S., Shvets V.I. Synthesis of new derivatives of inositol containing phospholipids dimer analogues as potent virus adsorption inhibitors. Khimico-farmatsevticheskiy journal. 2011; 45 (6): 25–32 (in Russian).
 12. Tuchnaya O.A., Gorlachuk O.V., Livshits V.A., Kashiricheva I.I., Shastina N.S., Yurkevich A.M. et al. Synthesis and antiviral activity of anionic derivatives of myo-inositol and other polyols. Khimico-farmatsevticheskiy journal. 2008; 42 (1): 65–71 (in Russian).

Поступила 22.01.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.281.8:578.825.111.07

В.Л. Андропова¹, С.Л. Гроховский², А.Н. Суровая², П.Г. Дерябин¹, Г.В. Гурский², Г.А. Галегов¹

Подавление репродукции вируса простого герпеса с лекарственной устойчивостью сочетанием 15Lys-bis-Nt с некоторыми противогерпетическими препаратами

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва; ²ГУ РАН «НИИ молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, 119991, Москва

На модели вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го типа *in vitro* изучен противовирусный эффект производного нетропсина 15Lys-bis-Nt в комбинации с известными противогерпетическими соединениями, активность которых не зависит от вирусной тимидинкиназы и которые в большинстве случаев способны ингибировать репродукцию ВПГ, включая штаммы, резистентные к ацикловиру и пенцикловиру. Обнаружены сочетания, обеспечивающие аддитивный, синергидный и даже выраженный синергидный эффект взаимодействия исследованных соединений. Полученные результаты указывают на возможность существенного снижения концентрации высокотоксичных агентов при комбинированном использовании.

Ключевые слова: вирус простого герпеса; противовирусная активность *in vitro*; комбинированный эффект; лекарственная резистентность

Research of suppression of the herpes simplex virus reproduction with drug resistance using a combination 15-Lys-bis-Nt with some antiherpetic drugs

V. L. Andronova¹, S. L. Grokhovsky², A. N. Surovaya², P. G. Deryabin¹, G. V. Gursky², G. A. Galegov¹

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The antiviral effect of combinations of netropsin derivative 15-Lys-bis-Nt with the known antiherpetic compounds, whose activity does not depend on viral TK and which are able to inhibit replication of HSV in most cases, including strains resistant to acyclovir and pencyclovir, was studied. The combinations evoking additive, synergistic and significant synergistic effects of interaction of tested compounds were observed. The results obtained in this work indicated the possibility of significant reduction of concentrations of high toxic compounds in case of the combined use.

Key words: herpes simplex virus; antiviral activity *in vitro*; combined effect; drug resistance

Модифицированные нуклеозиды ациклоуанозин (АЦГ, ацикловир, зовиракс) и пенцикловир (ПЦВ), а также их метаболические предшественники L-валиновый эфир АЦГ (валтрекс) и фамцикловир (фамвир) являются препаратами первого ряда для лечения инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса (ВПГ). Однако у ВПГ к этим препаратам может формироваться лекарственная резистентность. От пациентов с нормальным иммунным статусом штаммы ВПГ, резистентные к АЦГ и/или ПЦВ, изолируются редко. Однако у пациентов со сниженным иммунным статусом развитие лекарственной резистентности может привести к тяжелым клиническим последствиям вплоть до летального исхода [1, 2].

АЦГ и ПЦВ нуждаются в активации вирусспецифической тимидинкиназой (ТК), катализирующей их превращение в монофосфат. После двух последующих этапов ферментативного фосфорилирования до ди- и трифосфата соединения этой группы избирательно ингибируют синтез вирусной ДНК по терминаторному механизму [3, 4]. Соответственно механизм формирования резистентности к ингибиторам этой группы связан с мутациями по двум генам – гену ТК и *pol*-гену [4].

В международной практике в случае неэффективности лекарственных препаратов первого ряда используют препараты второго ряда – фосфорномуравьиная кислота (ФМК) и цидофовир (ЦДВ), которые характеризуются

Контактная информация:

Андропова Валерия Львовна (Andronova Valeriya Lvovna) andronova.vl@yandex.ru