

- 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 терминационному 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

высокой противогерпетической активностью и не нуждаются в активации вирусной ТК. Эти препараты в большинстве случаев одинаково эффективно ингибируют репродукцию как чувствительных, так и резистентных к АЦГ и ПЦВ вариантов ВПГ [1, 5, 6]. Однако и ФМК, и ЦДВ высокоотоксичны для макроорганизма. Кроме того, описаны мутанты ВПГ, перекрестно резистентные к АЦГ, ПЦВ и ФМК или ЦДВ [7–9].

Сочетанное использование лекарственных препаратов с различным механизмом действия в случае аддитивного или синергидного характера их взаимодействия обеспечивает возможность снижения концентрации комбинируемых соединений по сравнению с концентрацией соединений при их использовании по отдельности. Кроме того, создаются условия для значительного замедления формирования штаммов вирусов, резистентных к действию комбинируемых соединений.

Цель настоящего исследования – поиск новых комбинаций соединений, способных эффективно ингибировать репродукцию ВПГ 1-го типа (ВПГ-1), включая штаммы, устойчивые к действию АЦГ.

Материалы и методы

Препараты. В работе использовали следующие препараты: 15Lys-bis-Nt, синтезированный в Институте молекулярной биологии; α -интерферон (α -ИФН, реаферон-ЕС для инъекций сухой производства ЗАО “Вектор-Медика”, лиофильный препарат α -ИФН со специфической активностью 3 млн МЕ/амп. (пос. Колцово Новосибирской обл.); ФМК производства “Sigma Aldrich” (США); АраА (9- β -D-аденинарабинозид, видаробин) производства “Calbiochem” (США); ЦДВ (S)-1-(3-гидрокси-2-фосфонилметоксипропил)цитозин производства “Sigma Aldrich” (США); глицирризинат аммония однозамещенный (ГЛН, глицирам, Glucosam) производства “Химфарм ОАО” (Казахстан); рибавирин (1- β -D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) производства “ICN Switzerland AG” (Швейцария).

Вирусы. ВПГ-1 штамм L₂ (ВПГ-1/L₂) получен из Государственной коллекции вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. ВПГ-1/L₂/АЦГ^R, резистентный к ациклогуанозину (ИД₅₀ > 100 мкг/мл), получен нами путем серийного пассирования ВПГ-1/L₂ и подробно охарактеризован ранее [10].

Цитотоксичность оценивали методом окрашивания клеток трипановым голубым. За величину ЦД₅₀ принимали концентрацию, в присутствии которой погибает 50% клеток при продолжительности инкубации 72 ч [10, 11].

Противовирусную активность соединений и их комбинаций оценивали микрометодом по их способности защищать инфицированные клетки от гибели путем предотвращения развития вирусиндуцированного цитопатического эффекта (ЦПЭ) в соответствии с методом E. De Clercq и соавт. [12], как описано нами ранее [10, 11]. Монослойную культуру клеток Vero E₆, выращенную в пластиковых 96-луночных планшетах (“Linbro, Flow laboratories”, UK), инфицировали с множественностью 0,1 БОЕ/клетка; продолжительность инкубации составляла 48 ч при

37°C, при этом в контроле вируса развивался 95–100% ЦПЭ, т.е. ЦПЭ охватывал весь монослой клеток. Эффективность препарата количественно выражали как ИД₅₀ и ИД₉₅ – концентрации соединения, ингибирующие развитие вирусиндуцированного ЦПЭ на 50% и практически полностью.

При изучении комбинированного действия эффекта препаратов определяли их концентрацию, в сочетании обеспечивающие эффект, который соответствует ИД₅₀ и ИД₉₅. Антигерпетическое действие комбинаций препаратов оценивали путем вычисления индекса FIC (fractional inhibitory concentration по методу [13]):

$$FIC = \frac{ИД_{50} \text{ соединения А в комбинации}}{ИД_{50} \text{ соединения А}} + \frac{ИД_{50} \text{ соединения В в комбинации}}{ИД_{50} \text{ соединения В}}$$

Результаты и обсуждение

Изученные нами сочетания включали соединения, обладающие противогерпетической активностью и не нуждающиеся в активации вирусной ТК. Комбинировали не только традиционные, используемые в настоящее время в клинической практике антигерпетические лекарственные средства (АраА, ФМК, ЦДВ, α -ИФН), но и производное нетропсина – 15Lys-bis-Nt, эффективно ингибирующего репродукцию как чувствительных, так и резистентных к АЦГ штаммов ВПГ-1. Как было показано нами ранее, 15Lys-bis-Nt проявляет противогерпетическую активность не только в культуре клеток, но и в опытах на лабораторных животных как при системном, так и при местном использовании. Механизм противовирусного действия 15Lys-bis-Nt и родственных

Таблица 1

Противогерпетическая активность ряда соединений, а также их комбинаций на модели ВПГ-1/L₂ в культуре клеток Vero E₆

Соединение	ЦД ₅₀ , мкг/мл	ИД ₅₀ , мкг/мл	ИД ₉₅ , мкг/мл	FIC	Эффект
15Lys-bis-Nt	176,0	3,9	15,6	-	-
ФМК	> 62,5	31,2	62,5	-	-
АраА	> 62,5	15,6	62,5	-	-
ЦДВ	> 62,5	3,9	15,6	-	-
ГЛН	> 1000	500	> 1000	-	-
α -ИФН*	> 1000	250	> 1000	-	-
15Lys-bis-Nt + ФМК	100 + 160	1,56 + 5,0	3,12 + 10,0	0,63	Синергидный
15Lys-bis-Nt + АраА	100 + 50	1,12 + 3,12	2,24 + 6,25	0,48	Выраженный синергидный
15Lys-bis-Nt + ЦДВ	> 15,6 + 31,25	0,97 + 1,95	1,95 + 3,9	0,75	Синергидный
15Lys-bis-Nt + Rib	> 62,5 + 1000	0,97 + 62,5	7,8 + 125	0,75	"
15Lys-bis-Nt + ГЛН	> 7,8 + 1000	1,95 + 250	3,9 + 500	1,0	Аддитивный
15Lys-bis-Nt + α -ИФН	> 15,6 + 1000	0,97 + 62,5	1,95 + 125	0,50	Синергидный
α -ИФН + ФМК	> 1000 + 62,5	100 + 5,0	100 + 31,25	0,75	"
α -ИФН + АраА	> 1000 + 31,2	100 + 7,8	100 + 15,6	0,90	"
α -ИФН + ЦДВ	> 7,8 + 500	31,25 + 0,48	125 + 1,95	0,25	Выраженный синергидный
ФМК + ГЛН	> 62,5 + 1000	15,6 + 250	31,25 + 500	1,0	Аддитивный
ФМК + ЦДВ	> 62,5 + 7,8	7,8 + 0,97	31,25 + 3,9	0,50	Синергидный
ЦДВ + АраА	> 7,8 + 15,6	1,95 + 7,8	7,8 + 15,6	1,00	Аддитивный
ЦДВ + ГЛН	> 7,8 + 1000	1,95 + 250	3,9 + 500	1,0	"

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – концентрация α -ИФН указана в МЕ/мл.

Противогерпетическая активность тройных комбинаций ряда соединений на модели ВПГ-1/L₂ в культуре клеток Vero E₆

Соединение	ЦД ₅₀ , мкг/мл	ИД ₅₀ , мкг/мл	ИД ₉₅ , мкг/мл	FIC	Эффект
15Lys-bis-Nt+ α-ИФН + ФМК	> 31,2 + 500 + 125	1,95 + 31,25 + 7,8	3,9 + 62,5 + 15,6	0,87	Синергидный
15Lys-bis-Nt + α-ИФН + АраА	> 31,25 + 500 + 31,25	0,97+15,6+0,97	3,9 + 62,5 + 3,9	0,37	Выраженный синергидный
15Lys-bis-Nt + α-ИФН + ЦДВ	> 3,9 + 31,2 + 3,9	0,48 + 31,2 + 0,48	1,95 + 31,2 + 1,95	0,36	" "
15Lys-bis-Nt + ФМК + ГЛН	> 7,8 + 62,5 + 500	1,95 + 7,8 + 125	7,8 + 31,2 + 500	1,0	Аддитивный
15Lys-bis-Nt + ФМК+ ЦДВ	> 3,9 + 62,5 + 3,9	0,48 + 7,8 + 0,48	0,97 + 15,6 + 0,97	0,50	Синергидный
15Lys-bis-Nt + ЦДВ + АраА	> 3,9 + 3,9 + 31,2	0,97 + 0,48 + 7,8	0,97 + 0,97 + 7,8	0,87	"
15Lys-bis-Nt + ЦДВ + ГЛН	62,5 + 31,2 + 500	1,95 + 0,97 + 125	3,9 + 1,95 + 250	1,0	Аддитивный
15Lys-bis-Nt + ЦДВ + Rib	> 50+15,6+250	1,95+0,97+ 15,6	7,8 + 3,9 + 62,5	0,81	Синергидный
15Lys-bis-Nt + ФМК + АраА	> 15,6 + 62,5 + 7,8	1,95 + 7,8 + 0,97	3,9 + 15,6 + 1,95	0,81	"
15Lys-bis-Nt + ФМК + Rib	> 50 + 31,25 + 250	1,95 + 7,8 + 15,6	3,9 + 5,6 + 31,25	0,81	"

Таблица 3

Противогерпетическая активность ряда соединений и их комбинаций на модели ВПГ-1/L₂/АЦГ® в культуре клеток Vero E₆

Соединение	ЦД ₅₀ , мкг/мл	ИД ₅₀ , мкг/мл	ИД ₉₅ , мкг/мл	FIC	Эффект
15Lys-bis-Nt	176	3,9	15,6	–	–
ЦДВ	> 62,5	3,9	15,6	–	–
АраА	> 62,5	31,25	250	–	–
ФМК	> 62,5	31,25	62,5	–	–
α-ИФН	> 1000	250	> 1000	–	–
15Lys-bis-Nt + ФМК	100 + 160	1,56 + 5,0	3,12 + 10,0	0,63	Синергидный
15Lys-bis-Nt + ЦДВ	> 15,6 + 31,25	0,97 + 1,95	1,95 + 3,9	0,75	"
15Lys-bis-Nt + α-ИФН	> 15,6 + 1000	0,97 + 62,5	1,95 + 125	0,50	"
15Lys-bis-Nt + АраА	100 + 50	1,12 + 7,8	2,24 + 15,6	0,54	"
15Lys-bis-Nt + α-ИФН + АраА	> 31,25 + 500 + 31,25	0,97 + 15,6 + 1,95	3,9 + 62,5 + 7,8	0,37	Выраженный синергидный
15Lys-bis-Nt + α-ИФН + ЦДВ	> 3,9 + 31,2 + 3,9	0,48 + 31,2 + 0,48	1,95 + 31,2 + 1,95	0,36	" "
15Lys-bis-Nt + ФМК+ ЦДВ	> 3,9 + 62,5 + 3,9	0,48 + 7,8 + 0,48	0,97 + 15,6 + 0,97	0,50	Синергидный

ему соединений состоит в следующем. В зоне инициации транскрипции/репликации вирусной ДНК локализуются АТ-кластеры, фланкированные консервативными нуклеотидными последовательностями VoxI, VoxII и VoxIII, которые являются местами связывания вирус-специфической хеликазы UL9 (Origin Binding Protein – ОВР). В результате взаимодействия UL9 с VoxI, VoxII и VoxIII происходит раскрытие АТ-кластера и частичное раскручивание цепи ДНК, благодаря чему инициируется процесс транскрипции/репликации вирусной ДНК. 15Lys-bis-Nt и подобные ему соединения связываются с АТ-последовательностью, препятствуя тем самым процессу ее дестабилизации и последующего флукуационного раскрытия, т.е. нарушают процесс инициации транскрипции/репликации ДНК. Таким образом, 15Lys-bis-Nt имеет механизм действия, принципиально отличающийся от такового модифицированных нуклеозидов (АЦГ, ПЦВ и др.), нуклеотидов (цидофовир, адефовир) и пирофосфатных аналогов (ФМК, фосфорноуксусная кислота). Опираясь на огромный опыт, накопленный современной вирусологией в области комбинированной химиотерапии вирусных инфекций, можно было предположить, что комбинации 15Lys-bis-Nt с различными традиционными лекарственными препаратами могут представлять интерес для практической медицины.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, при использовании 15Lys-bis-Nt в составе двойных комбинаций с α-ИФН, АраА, ФМК или ЦДВ обеспечивается достоверный синергидный характер взаимодействия: величина FIC, характеризующая степень взаимоусиливающего эффекта этих соединений, находилась в диапазоне от 0,48 до 0,75, что указывает на возможность использования этих соединений в комбинациях в концентрации менее 1/2 ИД₅₀. Комбинация 15Lys-bis-Nt+ГЛН проявляет

аддитивный характер взаимодействия, т.е. при сочетанном использовании этих соединений в концентрации, равной 1/2 ИД₅₀, будет обеспечиваться эффект 50% ингибирования развития вирусного ЦПЭ (ИД₅₀).

При оценке эффекта тройных комбинаций 15Lys-bis-Nt+ α-ИФН+АраА и 15Lys-bis-Nt+ α-ИФН+ЦДВ наблюдали усиление выраженности взаимоусиливающего эффекта комбинации. Так, при использовании комбинации 15Lys-bis-Nt+АраА величина FIC составила 0,48 (см. табл. 1), а при введении в эту комбинацию α-ИФН она снизилась до 0,37 (табл. 2). При введении α-ИФН в комбинацию 15Lys-bis-Nt+ЦДВ величина FIC снижается с 0,75 до 0,36 (см. табл. 1, 2 соответственно). При этом становится возможным существенно снизить концентрацию комбинируемых соединений при сохранении противовирусной активности комбинации по сравнению с отдельно взятыми соединениями. Так, эффект 50% ингибирования развития вирусиндуцированного ЦПЭ (величина ИД₅₀) достигается при использовании 15Lys-bis-Nt+ α-ИФН+АраА в концентрации, равной 1/4, 1/16 и 1/16 ИД₅₀ каждого из соединений соответственно, а при использовании комбинации 15Lys-bis-Nt+α-ИФН+ЦДВ – в концентрации, равной 1/8, 1/8 и 1/8 ИД₅₀.

Введение α-ИФН в комбинацию 15Lys-bis-Nt+ФМК, наоборот, приводит к потенцированию противовирусного действия и, следовательно, к увеличению величины индекса FIC с 0,66 до 0,87. Соответствующие данные приведены в табл. 1 и 2.

Аналогичный результат получен при изучении сочетанного эффекта комбинаций 15Lys-bis-Nt+ФМК+ГЛН и 15Lys-bis-Nt+ЦДВ+ГЛН. Индекс FIC в обоих случаях составлял 1 (аддитивный эффект; см. табл. 2). Комбинированный эффект двойных комбинаций 15Lys-bis-Nt+ГЛН, ЦДВ+ГЛН и ФМК+ГЛН характеризуется той

же величиной FIC (см. табл. 1). Однако эффект комбинаций 15Lys-bis-Nt+ФМК и 15Lys-bis-Nt+ЦДВ соответствует синергидному эффекту (FIC 0,63 и 0,75 соответственно; см. табл. 1).

При изучении сочетанного эффекта 15Lys-bis-Nt+ФМК+ЦДВ установили синергидный эффект взаимодействия этих соединений (FIC+0,5; см. табл. 2). Синергидный характер взаимодействия двойных комбинаций 15Lys-bis-Nt+ФМК и 15Lys-bis-Nt+ЦДВ выражен в меньшей степени (FIC 0,63 и 0,75 соответственно; см. табл. 1). Взаимоусиливающий комбинированный эффект сочетания ЦДВ+ФМК выражен в той же степени, что и эффект тройной комбинации 15Lys-bis-Nt+ФМК+ЦДВ (FIC 0,5).

При комбинированном использовании 15Lys-bis-Nt+ФМК+АраА выраженность синергидного эффекта (FIC 0,81) ниже, чем при использовании двойных комбинаций 15Lys-bis-Nt+ФМК (FIC 0,63) и 15Lys-bis-Nt+АраА (FIC 0,48).

При использовании комбинации 15Lys-bis-Nt + ЦДВ + АраА величина FIC (0,87) также оказалась ниже, чем для двойных комбинаций 15Lys-bis-Nt+ЦДВ (FIC 0,75) и 15Lys-bis-Nt+АраА (FIC 0,48).

Следовательно, тройные комбинации 15Lys-bis-Nt+ФМК+ α -ИФН, 15Lys-bis-Nt+ФМК+ГЛН, 15Lys-bis-Nt + ФМК+ЦДВ, 15Lys-bis-Nt+ФМК+АраА и 15Lys-bis-Nt + ЦДВ+АраА не имеют преимуществ перед соответствующими двойными комбинациями. Однако при использовании многокомпонентных сочетаний можно не только снизить концентрацию высокотоксичных соединений, но и существенно уменьшить вероятность или даже предотвратить возможность формирования штаммов вируса с лекарственной резистентностью к одному или нескольким компонентам комбинации.

Противогерпетическая активность комбинации соединений, взаимоусиливающий эффект которых был наиболее выражен, изучена на модели ВПГ-1/L₂/АЦГ®, глюко резистентного к АЦГ (ИД₅₀ >100 мкг/мл) (табл. 3), что значительно превышает величину ИД₅₀ для эталонного штамма ВПГ-1/L₂ (0,4 мкг/мл) (см. табл. 3). В гене ТК ВПГ-1/L₂/АЦГ® картированы мутации, приводящие к синтезу фермента, не способного фосфорилировать тимидин, АЦГ и родственные ему соединения. Как и следовало ожидать, все исследованные комбинации соединений одинаково эффективно ингибировали развитие вирусиндуцированного ЦПЭ в клеточных культурах, инфицированных как эталонным штаммом ВПГ-1, так и АЦГ-резистентным штаммом вируса.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Dekker A.W., Rozenberg-Araska M. Successful foscarnet therapy for acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a recipient of allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 1993; 11(2): 177–9.
2. Gateley A., Gander R.M., Johnson P.C., Kit S., Otsuka H., Kohl S. Herpes simplex virus type 2 meningoencephalitis resistant to acyclovir in a patient with AIDS. J. Infect. Dis. 1990; 161(4): 711–5.
3. Elion G.B. Mechanism of action and selectivity of acyclovir. Am. J. Med. 1982; 73(1A): 7–13.
4. Morfin F., Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. Clin. Virol. 2003; 26(1): 29–37.
5. Lalezari J.P., Drew W.L., Glutzer E., Miner D., Safrin S., Owen W.F. Jr. et al. Treatment with intravenous (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]-cytosine of acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with AIDS. J. Infect. Dis. 1994; 170(3): 570–2.
6. Safrin S., Crumacker C., Chatis P., Davis R., Hafner R., Rush J. et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. N. Engl. J. Med. 1991; 325(8): 551–5.
7. Gibbs J.S., Chiou H.C., Bastow K.F., Cheng Y.C., Coen D.M. Identification of amino acids in herpes simplex virus DNA polymerase involved in substrate and drug recognition. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988; 85(18): 6672–6.
8. Larder B.A., Kemp S.D., Darby G. Related functional domains in virus DNA polymerases. EMBO J. 1987; 6(1): 169–75.
9. Saijo M., Suzutani T., Morikawa S., Kurane I. Genotypic characterization of the DNA polymerase and sensitivity to antiviral compounds of foscarnet-resistant herpes simplex virus type 1 (HSV-1) derived from a foscarnet-sensitive HSV-1 strain. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(2): 606–11.
10. Korovina A.N., Guskova A.A., Skoblov M.Yu., Andronova V.L., Galegov G.A., Kochetkov S.N. et al. Молекулярная биология. 2010; 44(3): 488–96.
11. Andronova V.L., Surovaya A.N., Gurskiy G.V., Grokhovskiy S.L., Galegov G.A. Доклады АН. 2005; 400(1): 84–7.
12. De Clercq E., Descamps J., Verheist G., Walker R.T., Jones A.S., Torrence P.F. et al. Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus. J. Infect. Dis. 1980; 141(5): 563–73.
13. Allen L.B., Vanderslice L.K., Fingal C.M., McCright F.H., Harris E.F., Cook P.D. Evaluation of the anti-herpesvirus drug combinations: virazole plus arabinofuranosylhypoxanthine and virazole plus arabinofuranosyladenine. Antiviral Res. 1982; 2(4): 203–6.

REFERENCES

Поступила 27.09.12