

Андропова В.Л.

СОВРЕМЕННАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ДОСТИЖЕНИЯ, НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. АЛЬФАГЕРПЕСВИРУСЫ (ЧАСТЬ I)

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Современная терапия инфекций, вызываемых альфагерпесвирусами, базируется на препаратах, относящихся к классу модифицированных нуклеозидов (ацикловир), и их метаболитических предшественниках (валиновый эфир ацикловира и фамцикловир (предшественник пенцикловира)). Биологическая активность этих соединений определяется сходством их структуры с природными нуклеозидами: модифицированные нуклеозиды конкурируют с природными за связывание с ДНК-полимеразой и благодаря структурным особенностям ингибируют её активность. Однако появление вариантов вирусов, резистентных к имеющимся в арсенале современной медицины противовирусным препаратам, обуславливает необходимость поиска новых соединений, способных эффективно ингибировать репродукцию вируса, безвредных для макроорганизма, удобных в применении, преодолевающих барьер лекарственной устойчивости у вирусов. Поиск литературы в международных базах данных (PubMed, MedLine, РИНЦ и других) с целью получения информации о перспективных разработках, открывающих новые возможности воздействия на герпесвирусную инфекцию, и последующий анализ собранных данных позволили не только определить основные тенденции поиска новых противовирусных агентов, но и привести информацию о соединениях, наиболее перспективных для создания лекарственных антигерпесвирусных препаратов.

Ключевые слова: обзор; вирус герпеса простого; вирус варицелла зостер; противовирусный агент; лекарственный препарат.

Для цитирования: Андропова В.Л. Современная этиотропная химиотерапия герпесвирусных инфекций: достижения, новые тенденции и перспективы. Альфагерпесвирусы (часть I). *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(3):106-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-3-106-114>

Andronova V.L.

MODERN ETHIOTROPIC CHEMOTHERAPY OF HERPESVIRUS INFECTIONS: ADVANCES, NEW TRENDS AND PERSPECTIVES. ALPHAHERPESVIRINAE (PART I)

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation

Modern therapy of infections caused by alpha-herpesviruses is based on drugs belonging to the class of modified nucleosides (acyclovir) and their metabolic progenitors - valine ester of acyclovir and famciclovir (prodrug of penciclovir). The biological activity of these compounds is determined by the similarity of their structure to natural nucleosides: modified nucleosides compete with natural nucleosides for binding to DNA-polymerase and, due to their structural features, inhibit its activity. However, the emergence of variants of viruses resistant to the antiviral drugs available in the arsenal of modern medicine necessitates the search for new compounds able of effectively inhibiting the reproduction of viruses. These compounds should be harmless to the macroorganisms, convenient to use, and overcoming the drug resistance barrier in viruses.

The search for literature in international databases (PubMed, MedLine, RINC, etc.) in order to obtain information on promising developments that open new possibilities for treating herpesvirus infection and subsequent analysis of the collected data made it possible to determine not only the main trends in the search for new antiviral agents, but also to provide information on the compounds most promising for the development of anti-herpesvirus drugs.

Keywords: review; herpes simplex virus; virus varicella zoster; antiviral agent, drug.

For citation: Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of herpesvirus infections: advances, new trends and perspectives. Alphaherpesvirinae (part I). *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(3):106-114. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-3-106-114>

For correspondence: Valeriya L. Andronova, Ph.D., Leading Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: andronova.vl@yandex.ru

Information about authors:Andronova V.L., <http://orcid.org/0000-0002-2467-0282>**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 01 November 2017
Accepted 12 December 2017

Для корреспонденции: Андропова Валерия Львовна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: andronova.vl@yandex.ru

Введение

Альфагерпесвирусные инфекции чрезвычайно широко распространены во всем мире. Согласно данным ВОЗ в 2012 г. инфицированность населения вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) в возрастной группе до 50 лет составила в среднем 67% (около 3,7 млрд человек), а наивысший показатель распространённости этой инфекции достиг 87% (в Африке). Инфицированность ВПГ 2-го типа (ВПГ-2) в зависимости от региона колебалась от 14,4% (в Америке) до 31,5% (в Африке). В 2012 г. серопозитивными к ВПГ-2 были примерно 417 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет [1]. К 40 годам 96–99% населения Южной Европы имеют антитела к вирусу варицелла зостер (ВВЗ). При этом особую обеспокоенность вызывает рост инфицированности до 38–60% в возрастной группе 1–4 года [2, 3]. С возрастом число серопозитивных к ВПГ и ВВЗ лиц увеличивается, что объясняется высокой контагиозностью альфагерпесвирусов, разнообразием путей их передачи (контактным, воздушно-капельным, половым, через кровь или нестерильный медицинский инструментарий и т. д.), а также способностью устанавливать пожизненную латентную инфекцию с периодическим рецидивированием. Политропность герпесвирусов обуславливает многообразие форм клинических проявлений герпетической инфекции (ГИ). Всё вышеперечисленное определяет высокую значимость ГИ для практического здравоохранения, а оппортунистический характер ГИ приводит к возрастанию её роли по мере увеличения популяции пациентов с иммуносупрессией различной этиологии (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия для профилактики осложнений после трансплантации органов или лечения рака и др.) [4].

Наиболее эффективным способом лечения вирусных инфекций является применение специфических этиотропных химиотерапевтических препаратов (ЭХТП), селективно подавляющих репродукцию вируса. Большая часть ЭХТП, используемых для лечения и профилактики инфекций, вызываемых альфагерпесвирусами, относится к производным нуклеиновых оснований. Их условно подразделяют на нуклеозидные аналоги первого поколения – йоддезоксигуанидин (ЙДУ), трифтортимидин (ТФТ) и другие, второго поколения – ацикловир (АЦВ), бромвинилдезоксигуанидин (БВДУ), пенцикловир (ПЦВ), третьего поколения (предлекарства) – валацикловир (Вал-АЦВ) и фамцикловир (ФЦВ). Характеристики ЭХТП второго и третьего поколений, имеющих наибольшее клиническое значение [1], приведены в табл. 1. ЭХТП, относящиеся к классу модифицированных нуклеозидов, в том числе все препараты первого ряда, используют в качестве мишени вирусную ДНК-полимеразу (ДНК-*pol*) и блокируют репликацию вирусной ДНК. Эти соединения представляют собой аналоги природных нуклеозидов и для проявления биологической активности нуждаются в активации – трехэтапном кинировании с образованием трифосфатных форм (ТФ). ТФ модифицированных нуклеозидов избирательно ингибируют репликацию вирусной ДНК, не оказывая существенного влияния на репликацию ДНК клетки-хозяина.

Нуклеозидные аналоги первого поколения (ЙДУ, ТФТ) отличаются высокой токсичностью, оказывают мутагенное и тератогенное действие при системном введении, поэтому используются главным образом или исключительно в виде лекарственных форм для наружного при-

менения. Открытие АЦВ позволило совершить прорыв в лечении ГИ, так как впервые врачи получили препарат, избирательно активирующийся только в инфицированных вирусом клетках и не оказывающий влияния на здоровые. Если фосфорилирование ТФТ и ЙДУ с образованием монофосфатов (МФ) катализируется как вирусной, так и клеточной тимидинкиназой (ТК), что снижает селективность их действия и обуславливает высокую токсичность для макроорганизма, то АЦВ не активируется в неинфицированных клетках и обладает низкой токсичностью благодаря тому, что первый этап его кинирования катализируется вирусной ТК [5, 6]. Гертруда Элайон, разработавшая АЦВ, стала лауреатом Нобелевской премии «за открытие важных принципов лекарственной терапии», позволивших проводить направленный поиск новых молекул с определенными биологическими свойствами. На основе этих принципов был создан и внедрён в медицинскую практику целый ряд соединений класса модифицированных нуклеозидов.

Широкое применение ЭХТП в клинической практике привело к возникновению новой проблемы – развитию лекарственной резистентности у вирусов, которая ставит под угрозу эффективность профилактики и лечения ГИ. Штаммы ВПГ и ВВЗ, резистентные к традиционным ЭХТП, получены как в лабораторных условиях, так и выделены от больных. ВОЗ включила ВПГ в перечень микроорганизмов, у которых развитие лекарственной резистентности представляет серьёзную проблему для общественного здравоохранения [7]. Сходство механизмов действия базовых противогерпетических ЭХТП, прежде всего необходимость их активации (кинирования) [6], приводит к формированию лекарственной кросс-резистентности, когда одни и те же мутации в генах ТК и/или ДНК-*pol*, с которыми связан механизм действия ЭХТП, обуславливают снижение чувствительности вируса ко всем соединениям данного класса.

Развитие резистентности у герпесвирусов к АЦВ и родственным соединениям в 95% случаев связано с мутациями в гене ТК и лишь в 5% случаев – в *pol*-гене. Поэтому при неэффективности ЭХТП первого ряда в мировой практике препаратами выбора являются тринатриевая соль фосфономуравьиной кислоты (ФМК) и цидофовир (ЦДВ) (см. табл. 1). Оба эти соединения также ингибируют герпетическую ДНК-*pol*, но не нуждаются в активации ТК, поэтому эффективно супрессируют репродукцию АЦВ/ПЦВ-резистентных штаммов герпесвирусов с изменённой ТК.

Однако следует учитывать, что к ФМК и ЦДВ формируется резистентность, обусловленная мутациями в *pol*-гене, приводящими в ряде случаев к кросс-резистентности к ЭХТП первого ряда. Кроме того, и ФМК, и ЦДВ нефротоксичны, что ограничивает их применение случаями ГИ с тяжелым клиническим течением, а в РФ их использование не разрешено. Поэтому поиск и разработка новых соединений, активных в отношении герпесвирусов, в том числе резистентных к коммерческим противогерпетическим ЭХТП, является одной из актуальнейших задач, стоящих перед современной наукой.

Поиск новых противовирусных агентов (ЭХТП) ведётся в различных направлениях.

Первым направлением является модификация структуры известных соединений, обладающих противогерпесвирусной активностью. Даже незначительное изменение молекулы может привести к повышению проти-

Структура и биологическая характеристика современных противогерпетических соединений [8–17]

Соединение/формула	Активность <i>in vitro/in vivo</i>	Показания к применению	Коммерческие препараты	Дополнительная информация
Ацикловир , 9-[(2-гидроксиэтокси)-метил]-гуанин; 2-амино-9-(2-гидрокси-этоксиметил)-3Н-пурин-6-он; C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃ ; Мг: 225.21 Натриевая соль АЦВ, C ₈ H ₁₀ N ₅ NaO ₃ ; Мг: 247.19	Активен <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 (ИД ₅₀ 0,09–4,22 и 0,13–9,8 мкМ); в отношении ВВЗ в 10 раз менее активен (3,5–22,2 мкМ). ВЭБ (ИД ₅₀ 7,1–16,9 мкМ) и ВГЧ-6 умеренно чувствительны к АЦВ. Активность в отношении ЦМВ минимальна. <i>In vivo</i> активен при в/в, в/б, оральном и местном использовании. ЛД ₅₀ АЦВ для мышей при оральном введении более 10 000 мг/кг, при в/б введении – 1000 мг/кг	ВПГ-инфекции: <i>внутри</i> : профилактика и лечение первичных и рецидивирующих инфекций кожи, глаз, рта, ГГ, включая лиц с иммунодефицитом; <i>в/в</i> : генерализованная инфекция, энцефалит, неонатальный герпес; <i>наружно</i> : поражения кожи и слизистых оболочек), первичный и рецидивирующий ГГ. ВВЗ-инфекции: <i>внутри</i> : ветряная оспа, опоясывающий лишай; <i>в/в</i> : генерализованная инфекция, в том числе у лиц с иммунодефицитом; острый некроз сетчатки	Зовиракс: – таблетки (200, 400 и 800 мг), – 3% глазная мазь, – 5% крем, – суспензия для приема внутрь 8% 100 мл; – лиофилизированный порошок для приготовления инфузионного раствора (125 и 250 мг) или раствора для инъекций (125, 250 и 500 мг)	Препарат первого ряда; выпускаются многочисленные дженерики. БДО – 20%
Валацикловир , L-валиновый эфир АЦВ; L-[(2-амино-6-оксо-3Н-пурин-9-ил)-метокси]-этил-(2S)-2-амино-3-метилбутаноат; C ₁₃ H ₂₀ N ₆ O ₄ ; Мг: 324.34	Так как практически полностью (99%) превращается в АЦВ и L-валиновый эфир, подобно АЦВ активен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЭБ, ВГЧ-6 и ЦМВ	См. оральный АЦВ	Валтрекс, Зелитрекс, Вацирекс, Вал-АЦВ гидрохлорид: таблетки (250, 500 и 1000 мг)	Препарат первого ряда, метаболический предшественник АЦВ. БДО – 54%
Пенцикловир , 9-(4-гидрокси-3-гидрокси метил- бут-1-ил)-гуанин; 2-амино-9-[4-гидрокси-3-(гидрокси-метил)-бутил]-3Н-пурин-6-он; C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₃ ; Мг: 253.26	Активен <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ (ИД ₅₀ 0,08–11,33, 0,24–17,37 и 0,63–11,33 мкМ), ЦМВ и ВЭБ (ИД ₅₀ 47–200 и 5,92–12,24 мкМ). При местном использовании, а также при подкожном и в/в введении эффективно ингибирует ВПГ-1 и ВПГ-2	<i>Местно</i> : рецидивирующий лабиальный герпес (ВПГ-1/2)	Фенистил пенцикловир, Денавир, Вектавир: крем 1%	БДО - 3–5%. Внутриклеточный Т _{1/2} значительно больше, чем у АЦВ
Фамцикловир , [2-(ацетил-оксиметил)-4-(2-аминопурин-9-ил)-бутил]-ацетат; 9-(4-ацетокси-3-(ацетокси-метил)бут-1-ил)-2-аминопурин; C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₄ ; Мг: 321.34	Показана активность ФЦВ на моделях кожной, генитальной, системной инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2 у мышей и морских свинок, при введении <i>per os</i>	См. оральный АЦВ	Фамвир: таблетки по 125, 250 и 500 мг	Препарат первого ряда, метаболический предшественник ПЦВ. БДО – 77%
Трифтортимидин , 2'-дезоксис-5-трифторметилуридин, 1-[4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-оксолан-2-ил]-5-(трифлуорометил)-пиримидин-2,4-дион; C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₅ ; Мг: 296.20	Активен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ВОВ ВПГ-1: ИД ₅₀ 0,67–33,76 мкМ (включая АЦВ-резистентные штаммы), ЛД ₅₀ для мышей и крыс 4379 мг/кг и выше	<i>Местно</i> : поверхностные формы офтальмогерпеса – первичный кератоконъюнктивит, рецидивирующий эпителиальный кератит, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, в том числе при клинической неэффективности ЙДУ и АЦВ из-за развития лекарственной резистентности у вируса	Вироптик, Трифлуридин: стерильный 1% офтальмологический раствор	При системном введении обладает мутагенными, канцерогенными свойствами; не тератогенен, но эмбриотоксичен
Бромвинилдезоксипуридин , (Е)-5-(2-бромвинил)-2'-дезоксипуридин; 5-[(Е)-2-бромэтинил]-1-[(2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)-оксолан-2-ил]-пиримидин-2,4-дион; C ₁₁ H ₁₃ BrN ₂ O ₅ ; Мг: 333.14	ВВЗ: ИД ₅₀ 0,005–0,1 мкМ, ВПГ-1: ИД ₅₀ 0,012–0,24 мкМ, ВПГ-2: ИД ₅₀ ≥ 90 мкМ, ВЭБ: ИД ₅₀ 20,71 мкМ. Нетоксичен <i>in vitro</i> при использовании в концентрациях, в 5000–10 000 раз превышающих ИД ₅₀ . <i>In vivo</i> активен и при местном, и при системном введении	<i>Внутри</i> : опоясывающий лишай у лиц с нормальным иммунитетом, синдром острого некроза сетчатки, вызванного ВВЗ	Бривудин, Гелпин, Вирудин, Бривиракс, Зовудекс и др.: таблетки по 125 мг	БДО – 33%
Цидофовир , (S)-1-[3-гидрокси-2-(фосфонилметокси)-пропил]-цитозин; [(2S)-1-(4-амино-2-оксопиримидин-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил]-оксиметилфосфоновая кислота; C ₈ H ₁₄ N ₃ O ₆ P; Мг: 279.19	ВПГ-1/2: ИД ₅₀ 1,43–118 мкМ, ЦМВ: ИД ₅₀ 0,34–2,86 мкМ, ВВЗ: ИД ₅₀ 0,79 мкМ, ВЭБ: ИД ₅₀ 0,036–8,95 мкМ. <i>In vivo</i> активен при системном (в/б) и местном введении. Нетоксичен для мышей при введении 2 раза в день в течение 5 дней в дозе 200 мг/кг (<i>per os</i> , в/б) и однократном подкожном введении в дозе 500 мг/кг	<i>В/в</i> : ЦМВ-ретинит у ВИЧ-инфицированных лиц при развитии резистентности к ГЦВ и ФМК. Есть позитивный опыт лечения ВПГ-инфекций, нечувствительных к терапии АЦВ и/или ФМК у иммунокомпромированных лиц (ГГ и кожный герпес)	Вистид: раствор по 375 мг/5 мл	Препарат второго ряда для лечения ЦМВ-инфекции. БДО < 5%. Нефротоксичен

Продолжение табл. 1 см. на стр. 109

Продолжение табл. 1 со стр. 109.

Фосфономуравьиной кислоты тринатриевая соль, Карбоксифосфат, <i>Фосфоноформат</i> ; CNa ₃ O ₅ P; Mr: 191.95	Активен <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1 (ИД ₅₀ 114,61–224 мкМ), ВПГ-2 (ИД ₅₀ 125–312,58 мкМ), ВВЗ (ИД ₅₀ 125–312,58 мкМ), ЦМВ (ИД ₅₀ 156,29–468,87 мкМ), включая штаммы ВПГ и ВВЗ, резистентные к АЦВ, и штаммы ЦМВ, резистентные к ГЦВ; ВЭБ: ИД ₅₀ 3,13–5,21 мкМ	В/в: ВПГ-инфекции, ВВЗ-инфекции, нечувствительные к терапии АЦВ, и ГЦВ-резистентных ЦМВ-инфекций у иммунокомпромированных лиц.	Фоскарнет: раствор 6000 мг/250 мл (24 мг/мл)	Препарат второго ряда. Нефротоксичен, может вызывать нарушения электролитного баланса
--	--	--	---	---

Примечание. ГГ – генитальный герпес; в/б – внутривенное введение; в/в – внутривенное введение; ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа; ЦМВ – цитомегаловирус человека; ВОВ – вирус осповакцины. ГЦВ – ганцикловир; ИД₅₀ – концентрация соединения, обеспечивающая 50% ингибирование развития вирусиндуцированного цитопатического эффекта; Здесь и в табл. 2: систематические (по ИЮПАК) наименования указаны курсивом; БДО – биодоступность при пероральном приёме.

вовирусной активности, расширению спектра действия, оптимизировать фармакокинетические параметры соединения, что в конечном счёте обеспечит более высокие стабильные концентрации ЭХТП в месте развития инфекционного процесса и соответственно не только обусловит увеличение противовирусного эффекта, но и снизит риск селекции резистентных вирусных частиц. В качестве примера можно привести пары препаратов АЦВ/ГЦВ, ИДУ/БВДУ, ИДУ/ТФТ и другие. В соответствии с этой стратегией разработаны предлекарства АЦВ и ПЦВ (Вал-АЦВ и ФЦВ).

Так как современные противогерпесвирусные ЭХТП первого и второго ряда в качестве биомишени используют герпетическую ДНК-*pol*, цель второго направления поиска новых ЭХТП заключается в селекции соединений, подавляющих репродукцию герпесвирусов путём взаимодействия с другими вирусными белками-мишенями, а также соединений, использующих в качестве биомишени клеточные белки, необходимые для репродукции вирусов.

В этой статье мы отметим наиболее перспективные соединения, представляющие собой модификации коммерческих противогерпетических препаратов, а также новые соединения, действие которых связано с вирусной ДНК-*pol*. Соединения, проходящие стадию клинических испытаний, будут рассмотрены более подробно. Структурные формулы ряда соединений приведены в табл. 2.

Модификации коммерческих противовирусных ЭХТП

Модификации АЦВ

Одним из основных недостатков АЦВ является его низкая биодоступность при приеме *per os* [18]. Стратегия создания L-валиновых эфиров АЦВ и ГЦВ позволила существенно, в 3–5 раз, повысить их оральную биодоступность благодаря эффективной абсорбции в кишечнике [19].

При оральном введении крысам соединений L-Ala-АЦВ, L-Ser-АЦВ, L-Ile-АЦВ и γ -Gln-АЦВ, родственных Вал-АЦВ, было установлено, что **L-Ser-АЦВ** (2-[(2-амино-6-оксо-3H-пури-9-ил)метокси]этил-(2S)-2-амино-3-гидроксипропанат) по показателям эффективности абсорбции (C_{max}), скорости элиминации и области под кривой (AUC) превосходит не только АЦВ, но и Вал-АЦВ. Так, L-Ser-АЦВ и Вал-АЦВ показали приблизительно 7- и 5-кратное увеличение AUC относительно АЦВ. C_{max} L-Ser-АЦВ в плазме в 2 раза больше, чем у Вал-АЦВ, и в 15 раз больше, чем у АЦВ [20].

Низкая проницаемость роговицы для АЦВ, а также низкая водорастворимость не позволяют использовать его в форме глазных капель для лечения офтальмогерпеса [21].

Вал-АЦВ, L-Ala-АЦВ, L-Ser-АЦВ, L-Ile-АЦВ и γ -Gln-АЦВ хорошо растворимы и стабильны в воде, малотоксичны, высокоактивны *in vitro* в отношении ВПГ-1 и ВВЗ, что сделало возможным их введение в форме глазных капель. АЦВ в виде эфиров аминокислот посредством транспортных систем роговичного эпителия для пептидов и аминокислот проникает через роговицу и обнаруживается во внутриглазной жидкости в терапевтических концентрациях уже через 20 мин [22]. По показателю AUC L-Ser-АЦВ и Вал-АЦВ в 2 раза превосходят АЦВ, но L-Ser-АЦВ оказался более стабильным во внутриглазной жидкости ($t_{1/2} > 96$ ч) [23] и благодаря улучшенным фармакокинетическим показателям по сравнению с АЦВ и Вал-АЦВ является наиболее интересным кандидатом для использования в виде глазных капель для лечения не только эпителиального, но и стромального кератита, и создания ЭХТП для орального введения.

На модели эпителиального и стромального кератита кроликов, вызванного ВПГ-1, провели сравнительное изучение противовирусной активности дипептидного производного АЦВ (**Val-Val-АЦВ**, см. табл. 2) в виде глазных капель с коммерческим препаратом ТФТ, признанным «золотым стандартом» в лечении поверхностных форм офтальмогерпеса. Установлено, что 1% растворы Val-Val-АЦВ и ТФТ одинаково эффективны, но цитотоксичность Val-Val-АЦВ по результатам оценки клеточной пролиферации значительно ниже, чем у ТФТ [24], что позволяет рассматривать Val-Val-АЦВ в качестве соединения, перспективного для создания глазных капель – предлекарства АЦВ.

Фосфонатный аналог АЦВ (**Ф-АЦВ**, см. табл. 2) подавляет репродукцию ВПГ-1 в культуре клеток и защищает заражённых животных от гибели при в/б и пероральном введении (на модели генерализованной ГИ мышей); активен при использовании в виде мазевой лекарственной формы [25]. Как отмечалось выше, формирование резистентности вируса к АЦВ в подавляющем большинстве случаев связано с потерей или значительным снижением активности вирусной ТК, что, как правило, обуславливает перекрёстную резистентность вируса ко всем препаратам первого ряда. Ф-АЦВ эффективно супрессирует репродукцию АЦВ-резистентного варианта ВПГ-1, ТК которого полностью потеряла ферментативную активность. Как показано *in vitro*, Ф-АЦВ проникает в клетки Vero в неизменённом виде и превращается в АЦВ-МФ (скорее всего за счёт окисления фосфитной группы) [26]. Возможно, в конверсии Ф-АЦВ в АЦВ-МФ задействован C-концевой участок ТК (aa 281–376), а не нуклеозид- или АТФ-связывающие центры (участвующие в кинировании АЦВ и родственных соединений), так как формирование

резистентности к Ф-АЦВ связано с точечной мутацией в ТК-гене, приводящей к синтезу укороченного на 96 аминокислотных остатков фермента. При этом ТК сохраняет способность фосфорилировать тимидин, но не фосфорилирует БВДУ. Важно также, что резистентность к Ф-АЦВ развивается медленнее, чем к АЦВ [27].

Модификации ЦДВ

ЦДВ проявляет антивирусную активность на моделях всех герпесвирусов человека, но лицензирован только для лечения ЦМВ-ретинитов у иммунокомпромированных пациентов.

Одна из предложенных модификаций ЦДВ – его циклическая форма **HDP-cCDV** (см. табл. 2), характеризующаяся высокой противовирусной активностью, но его нефротоксичность и низкая оральная биодоступность близки таковым ЦДВ. Тем не менее малорастворимые эфиры HDP-cCDV в виде суспензии со средним размером микрокристаллов 4,4 мкм могут быть использованы для создания ЭХТП пролонгированного действия для внутриглазного введения. Если ЦДВ при интраокулярном введении вызывает снижение внутриглазного давления [28], HDP-cCDV при введении в максимальной нетоксичной дозе 100 мкг/глаз в стекловидное тело глаза кроликам не вызывает этого эффекта. Его $t_{1/2}$ составила 6,3 дня. На модели ретинита у кроликов, вызванного ВПГ-1, показано, что единственная интравитреальная инъекция HDP-cCDV, сделанная за 68 дней до инфицирования животных, предотвращает развитие ретинита, а противовирусная активность препарата сохраняется в течение 100 дней [29].

Ингибиторы герпетической ДНК-полимеразы

Валомацикловир, L-валиновый эфир ациклического производного гуанозина – H2G (см. табл. 2), является его метаболитическим предшественником. Механизм действия H2G подобен действию АЦВ. Он активен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ВЭБ и неэффективен против ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8 и ЦМВ человека [30]. H2G является мощным ингибитором репродукции ВВЗ *in vitro*: ИД₅₀ лежит в диапазоне 0,4–0,7 мкМ, что сопоставимо с активностью БВДУ на этой модели (ИД₅₀ 0,6–0,9 мкМ), и в 16–28 раз выше, чем активность АЦВ (ИД₅₀ 6,5–20 мкМ) [31]. Фосфорилируется до МФ вирусными ТК. Мутации в гене ТК, обуславливающие резистентность к АЦВ, также приводят к резистентности к H2G [32]. H2G-ТФ является ингибитором герпетической ДНК-*pol*, супрессирует также активность клеточной α -ДНК-*pol*, но в значительно меньшей степени [30]. Однако H2G имеет умеренную биодоступность при пероральном приеме (17%). Его использование в виде L-валинового эфира (Валомацикловира) обеспечивает значительное увеличение биодоступности (более 70%).

Завершены I и II фазы клинических испытаний Валомацикловира для оценки безопасности и эффективности при лечении острой инфекции опоясывающего лишая, вызванного ВВЗ, у 373 иммунокомпетентных взрослых пациентов (NCT00831103) [33]. Препарат вводили через 72 ч после появления сыпи 1 раз в день *per os* в дозе 1000, 2000 или 3000 мг в течение 7 дней. В качестве позитивного контроля использовали Валтрекс (Вал-АЦВ), который вводили 3 раза в день в течение 7 дней в дозе 1000 мг *per os*. При использовании Валомацикловира в дозе 3000 мг значительно быстрее прекращались болевые ощущения и сокращалось время заживления герпетических поражений по сравнению с Вал-АЦВ, а в дозах 1000 и 2000 мг/день Валомацикловир проявлял лечебный эффект, аналогичный таковому Вал-АЦВ. Валомацикловир в целом хорошо переносится, хотя у ряда

пациентов наблюдалась тошнота, головная боль и рвота. На основании этих результатов было принято решение о проведении III фазы клинических испытаний.

Завершена II фаза клинических двойных слепых одноклеточных плацебоконтролируемых испытаний Валомацикловира при пероральном введении по 2000 мг 2 раза в день в течение 21 дня для лечения инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ (NCT00575185).

Препарат разработан в биотехнологической компании «Medivir AB» (Швеция). «Eriphany Biosciences, Inc.» (США) приобрела лицензию на Валомацикловир.

FV-100 (см. табл. 2) относится к новому классу соединений – бициклическим нуклеозидным аналогам, представляет собой гидрохлорид 5'-валинового эфира прототипного соединения **Cf-1743** (3-(2-дезоксидеокси- β -D-рибофуранозил)-6-(пентилфенил)-2,3-дигидрофурано[2,3-d]-пиримидин-2-она) и является его метаболитическим предшественником. Cf-1743 обладает беспрецедентно высокой селективной противовирусной активностью в отношении ВВЗ (ИД₅₀ 0,9–3,3 нМ, ХТИ > 1 000 000), в 1000 раз превышающую активность АЦВ и в 10 раз – активность БВДУ, не проявляя значительной активности на других моделях РНК- и ДНК-содержащих вирусов, включая ВПГ-1 и ВПГ-2 [34, 35].

Точный механизм действия Cf-1743 не установлен. ТК ВВЗ играет ключевую роль, так как ТК-негативные мутанты ВВЗ резистентны к FV-100 *in vitro* [34]. Cf-1743 фосфорилируется до МФ ТК ВВЗ и далее до дифосфата тимидилаткиназой ВВЗ.

В отличие от АЦВ и других нуклеозидных аналогов Cf-1743 не обнаруживается в клетках в форме ТФ, поэтому остается неясным, ингибирует ли он ДНК-*pol* ВВЗ или действует по другому механизму [36].

Плохая водорастворимость Cf-1743 обуславливает его низкую биодоступность при пероральном введении (менее 14%). Несмотря на то, что FV-100 примерно в 3 раза менее активен *in vitro*, чем Cf-1743, предложенная модификация позволяет не только увеличить растворимость соединения в воде, но и существенно улучшает его фармакокинетические характеристики: показатели AUC и C_{max} в плазме крови при пероральном введении мышам увеличены примерно в 10 раз по сравнению с Cf-1743. Показано, что FV-100 быстро (в течение 2 мин) проникает в клетки путём пенетрации и значительно увеличивает биодоступность Cf-1743 [35].

При проведении I и II фаз клинических испытаний были установлены хорошая переносимость, безопасность и высокая эффективность FV-100 при пероральном введении по сравнению с Валтрексом (Вал-АЦВ) при лечении опоясывающего лишая (NCT02322957, NCT00900783). Установлены фармакокинетические параметры FV-100: C_{max} Cf-1743 в плазме крови колеблется от 54,6 пг/мл при разовой дозе 100 мг *per os* до 508,1 пг/мл при увеличении разовой дозы до 800 мг; T_{max} = 1,8 ч, t_{1/2} = 3,2 ч. Низкая концентрация Cf-1743 в моче указывает на то, что ренальный путь выведения не является для него основным. Важнейшее преимущество FV-100 состоит в том, что в отличие от АЦВ, Вал-АЦВ и ФЦВ нет необходимости корректировать дозу препарата при почечной недостаточности, а также то, что частота жалоб на постгерпетическую невралгию в группах пациентов, получавших FV-100 по 200 и 400 мг 1 раз в день в течение 7 дней, была снижена на 8–10% [37]. В настоящее время проводится набор участников для проведения фазы III клинических испытаний (NCT 02412917) с целью установления способности

Таблица 2

Соединения, специфически нарушающие функционирование ДНК-полимеразы герпесвирусов: модифицированные производные современных противовирусных ЭХТП, а также соединения с альтернативной структурой

Название соединения	Дополнительная информация
<i>Ингибиторы герпетической ДНК-полимеразы</i>	
Val-Val-АЦВ , SCHEMBL12618101; 2-[(2-амино-6-оксо-3Н-пурин-9-ил)метокси]этил-2-[(2-амино-3-метилбутаноил)-амино]-3-метилбутаноат; C ₁₈ H ₂₉ N ₇ O ₅ ; Mr: 423.47	Активен на модели герпетического эпителиального и стромального кератита кроликов, вызванного ВПГ-1
Ф-АЦВ , фосфит ацикловира, Н-фосфонат 9-[(2- гидроксизетокси)-метил] гуанина; 2-[(амино-6-оксо-3Н- пурин- 9ил)метокси]этил-дигидрокси-фосфит; C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₅ P; Mr: 289.19	ЦД ₅₀ > 3450 мкМ; ИД ₅₀ 26,97–53,95 мкМ; ХТИ > 64. Активен на моделях генерализованной ГИ у мышей и кожного герпеса у кроликов, вызванных ВПГ-1
HDP- cCDV , гексадецилоксипропил-циклический цидофовир; AC1LA8G6; SCHEMBL138629; СТК6Е0131; SCHEMBL1650054; 4-амино-1-[[5S]-2-(3-гексадекоксипропокси)-2-оксо-1,4,2S]I ^γ 5]-диокафосфинан-5-ил]метил] пиримидин-2-он; C ₂₇ H ₅₀ N ₃ O ₆ P; Mr: 543.69	Показана эффективность на модели ретинита кроликов, вызванного ВПГ-1
Валомациклопир , EPB-348; UNII-F094Y61748; F094Y61748; предлекарство H2G, L-валиновый эфир R-9[4-гидрокси-2(гидроксиметил)бутил]-гуанина; [(3R)-3-[(2-амино-6-оксо-3Н-пурин-9-ил)метил]-4-гидроксibuтил] (2S)-2-амино-3-метилбутаноат; C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₄ ; Mr: 352.39	Метаболический предшественник ациклического производного гуанина H2G. БДО > 70%. Одобрено проведение III фазы клинических испытаний лечения опоясывающего лишая. Завершена II фаза клинических испытаний лечения инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ
Лобукавир , BMS-180194; (R)-ВНCG; Цигаловир; SQ 33054; SQ 34514; А 69992; карбоциклический оксетаноцин G; C-OXT-G; 9-(2,3-бис(гидроксиметил)-1-циклобутил)гуанин; 2-амино-9-[(1R,2R,3S)-2,3-бис(гидроксиметил)циклобутил]-3Н-пурин-6-он; C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₃ ; Mr: 265.27	ИД ₅₀ для ВПГ-1 4–80 нМ, для ВПГ-2 8–20 нМ и ЦМВ 2–4 мкМ, ЦД ₅₀ > 10 мкМ. Фосфорилируется до трифосфатной формы и ингибирует вирусную ДНК-pol и репликацию ДНК. Разработка препарата прекращена
FV-100 , валнивудин гидрохлорид, (UNII-L4N5F436FO; 956483-03-7; L4N5F436FO; DTXSID40241910 [(2R,3S,5R)-3-гидрокси-5-[2-оксо-6-(4-пентилфенил)фууро-[2,3-d]пиримидин-3-ил]оксолан-2-ил]метил-(2S)- 2-амино-3-метилбутаноат; гидрохлорид; C ₂₇ H ₃₆ N ₃ O ₆ Cl; Mr: 534.05	Метаболический предшественник Cf-1743 (L-валиновый эфир). ИД ₅₀ на модели ВВЗ 2,6 нМ, ЦД ₅₀ > 10 мкМ, ХТИ > 3800. БДО > 50%. Завершена II фаза клинических испытаний лечения опоясывающего лишая. Инициирована III фаза клинических испытаний
Соривудин , BVaraU; Bravavir; Brovavir; Usevir; BVAU, YN-72, SQ32,756; 1-β-D-арабинофурано-зил-5-[(1E)-2-бромозетенил]-2,4(1H,3H)-пиримидин-дион; E-5-(2-бромовинил)-1-13-D-арабинофуранозилурацил; 5-[(E)-2-бromo-этинил]-1-[(2R,3S, 4S, 5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)-оксолан-2-ил]пиримидин-2,4-дион; C ₁₁ H ₁₃ BrN ₂ O ₆ ; Mr: 349.14	ИД ₅₀ для ВПГ-1 11–86 нМ, для ВПГ-2 20,91–75,33 мкМ, для ВВЗ 0,23–1,8 нМ. ЦД ₅₀ > 1000 мкМ. <i>In vivo</i> активен при оральном и в/б введении (на модели летальной инфекции мышей). БДО > 60%. Проведена III фаза клинических испытаний. Принято решение о прекращении дальнейшей разработки препарата
PNU-183792 , SCHEMBL194433; AC1LAOUP; SXLQSQMKOYVAAW-UHFFFAOYSA-N; SCHEMBL6699690; BDBM50172526; N-[(4-хлорфенил)-метил]-1-метил-6-(морфолин-4-илметил)-4-оксохиолин-3-карбоксамид; C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ ; Mr: 425,91	ЦД ₅₀ > 100 мкМ. ИД ₅₀ для ВПГ-1, ВПГ-2 и ВГЧ-8 3,1–3,5 мкМ, для ЦМВ человека 0,94 мкМ, для ВВЗ 0,34 мкМ, для ВЭБ 0,17 мкМ. Показана активность <i>in vivo</i> (при оральном введении на модели летальной инфекции ЦМВ у мышей)
PNU-182171 , AC1O57HM; SCHEMBL6697923; YRJPSPHBIUBSBT-IHWYPQMZSA-N; 8-фтор-1,4-дигидро-1-метил-6-[(Z)-3-гидрокси-1-пропенил]-N-(4-хлорбензил)-4-оксохиолин-3-карбоксамид; N-[(4-хлорфенил)метил]-8-флуоро-6-[(Z)-3-гидрокситроп-1-енил]-1-метил-4-оксохиолин-3-карбоксамид; C ₂₁ H ₁₈ ClFN ₂ O ₃ ; Mr: 400,83	Спектр активности аналогичен таковому PNU-183792
<i>Ингибиторы ассоциации каталитической и процессивной субъединиц ДНК-полимеразы</i>	
BP5 , ZINC00754640; AC1LLKZW; N-(2,1,3-бензотиодиазол-4-ил)-5-бромо-2-[(4-хлорофенил)сульфониламино]-бензамид; C ₁₉ H ₁₂ BrClN ₄ O ₂ S ₂ ; Mr: 523.80	Показана активность <i>in vitro</i> на модели ВПГ-1 (ИД ₅₀ 2 мкМ, ЦД ₅₀ 50 мкМ)
Ралтегравир , Исентресс; МК-0518; 518048-05-0; UNII-22VKV8053U; N-(2-(4-(4-фторбензилкарбамоил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-пропан-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид, N-[2-[4-[(4-флуорофенил)метилкарбамоил]-5-гидрокси-1-метил-6-оксопиримидин-2-ил]пропан-2-ил]-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид, C ₂₀ H ₂₁ FN ₆ O ₅ ; Mr 444,42	Показана активность <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ человека (ИД ₅₀ для ВПГ-1 - 68 мкМ, для ВПГ-2 - 86 мкМ и ЦМВ человека - 20 мкМ). ЦД ₅₀ около 800 мкМ.
Примечание. ИД ₅₀ – минимальная активная концентрация соединения; ЦД ₅₀ – концентрация соединения, вызывающая гибель 50% клеток; ХТИ вычисляется как отношение ЦД ₅₀ к ИД ₅₀ .	

FV-100 (400 мг 1 или 2 раза в день в течение 7 дней) предотвращать постгерпетическую невралгию. В качестве позитивного контроля будет использоваться Валтрекс (1000 мг 3 раза в день в течение 7 дней).

В 2012 г. «Synergy Pharmaceuticals» (США) приобрела права на FV-100 у «Bristol-Myers Squibb» (США) и в 2013 г. передала их вновь образованной дочерней компании «ContraVir Pharmaceuticals, Inc.» (США), которая и спонсирует в настоящее время клинические исследования FV-100.

Соривудин (СРВ) близок по структуре БВДУ (см. табл. 2), подобно АЦВ и БВДУ фосфорилируется вирусной ТК до МФ. Кроме того, его дифосфорилирование также зависит от вирусной ТК. СРВ-ТФ не инкорпорируется в элонгирующуюся вирусную ДНК, но блокирует репликацию путём ингибирования вирусной ДНК-pol [38]. Активность СРВ *in vitro* в отношении ВПГ-1 превышает активность АЦВ, но существенно уступает ему на моделях ВПГ-2 и ЦМВ. Показатели ИД₅₀ СРВ для ВВЗ в 3000–5000 раз ниже, чем ИД₅₀ АЦВ, и в 30–50 раз ниже ИД₅₀ БВДУ [39].

СРВ обладает высокой биодоступностью при пероральном введении и хорошо переносится. Клинические исследования показали, что СРВ при пероральном приеме (40 мг 1 раз в день в течение 5 дней) высокоэффективен в лечении ветряной оспы и опоясывающего лишая у ВИЧ-инфицированных лиц [40]. Однако при проведении в Японии клинических испытаний погибло 18 пациентов, получавших одновременно СРВ (50 мг 3 раза в день) и противораковый препарат – предшественник 5-флуороурацила (5-ФУ). Причиной смерти стала необратимая инактивация клеточного фермента дигидропиримидиндегидрогеназы метаболитом СРВ (5-(2-бромовинил)урацилом) и вследствие этого подавление катаболизма высокоокисного 5-ФУ и значительное повышение его уровня в плазме крови [41]. Поэтому разработка и продвижение на мировом фармацевтическом рынке коммерческих препаратов СРВ Usevir («Nippon Shoji», Япония) и Brovavir («Bristol-Myers Squibb», США) были прекращены.

Лобукавир (ЛБВ), аналог дезоксигуанозина (см. табл. 2), активен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2, ВВЗ, ЦМВ, вируса гепатита В и ВИЧ [42–44]. Концентрации ЛБВ, эффективные в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ *in vitro* [42], ниже аналогичных величин для АЦВ. В клетке ЛБВ кинируется до активной трифосфатной формы, являющейся субстратом для герпетической ДНК-*pol*. Вследствие встраивания ЛБВ-ТФ в цепь ДНК её синтез прерывается. Однако подобно АЦВ ЛБВ нуждается в активности вирусной ТК для осуществления первого этапа фосфорилирования с образованием ЛБВ-МФ [43, 45]. Поэтому ТК- и ТК^{deficient}-штаммы вируса кросс-резистентны к АЦВ и ЛБВ. *In vivo* ЛБВ активен при пероральном введении мышам, инфицированным ВПГ-1 или ВПГ-2, и при местном использовании (крем 5%, 2 раза в сутки в течение 5 дней) для лечения кожного герпеса у морских свинок.

Биодоступность ЛБВ при пероральном приеме составляет 40–60% [46], период полувыведения ЛБВ из клетки ($T_{1/2}$) – 10 ч. При проведении клинических испытаний ЛБВ (при пероральном введении) для лечения ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов (NCT00002352) показано его позитивное влияние на течение инфекции. Хорошая растворимость ЛБВ в воде позволяет использовать его в виде глазных капель. Установлена клиническая эффективность препарата для лечения офтальмогерпеса, вызванного ВПГ-1: введение 0,1% раствора ЛБВ по 1 капле 5 раз в день обеспечивало заживление язв в среднем в течение 5 дней [47]. ЛБВ находился в фазе III клинических испытаний для лечения герпетического стоматита и ГГ, опоясывающего герпеса, а также вирусного гепатита В. Однако развитие неоплазии у мышей, длительно (в течение 104 нед) получавших ЛБВ *per os*, послужило основанием для приостановки в 1999 г. клинических испытаний препарата фирмой-разработчиком «Bristol-Myers Squibb» (США).

PNU-182171 и **PNU-183792** (производные 4-гидроксихинолин-3-карбоксиамида (4-НҚС; см. табл. 2) – новый класс высокоселективных ненуклеозидных ингибиторов ДНК-*pol* герпесвирусов. Активность PNU-183792 *in vitro* в отношении ЦМВ человека хорошо сопоставима с активностью ГЦВ, проявляет эффективность на модели ВВЗ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-8 и ВЭБ. PNU-183792 неактивен в отношении ВГЧ-6 в концентрации до 100 мкМ. Соединения этого класса неактивны в отношении неродственных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. PNU-183792 не ингибирует ДНК-*pol* человека α , β , γ и δ даже при использовании

высоких концентраций, в 60 и более раз превосходящих концентрации, необходимые для ингибирования вирусных ДНК-*pol*, что указывает на специфичность взаимодействия соединения с ДНК-*pol* герпесвирусов [48–50].

PNU-182171 и PNU-183792 сохраняют высокую анти-вирусную активность в отношении АЦВ-устойчивых штаммов ВПГ-1, ВПГ-2 и ГЦВ-устойчивых штаммов ЦМВ благодаря тому, что механизмы действия производных 4-НҚС и модифицированных нуклеозидов различны. Резистентность к PNU-182171 связана с единственной заменой V823A в пределах консервативного домена III ДНК-*pol*. V823 консервативен у ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВВЗ, ВЭБ и ВГЧ-8. Примечательно, что ДНК-*pol* ВГЧ-6 и ВГЧ-7 содержат аланин в положении 823 и не ингибируются соединениями этого класса. Однако ВГЧ-6 с заменой A823V в ДНК-*pol* становится чувствительным к PNU-183792. Очевидно, производные 4-НҚС могут связываться с V823 вирусной ДНК-*pol* и нарушать её взаимодействие с праймером матричной ДНК или сдвигать матрицу из активного сайта ДНК-*pol*, нарушая таким образом связывание и/или включение поступающего в репликативный комплекс дезоксиинуклеозид-ТФ с ДНК-*pol*. Высокая противовирусная активность производных 4-НҚС показана не только в культуре клеток, но и *in vivo*. PNU-183792 эффективен при пероральном введении на модели летальной инфекции ЦМВ у мышей [50].

Сведения о дальнейших исследованиях производных 4-НҚС в доступной литературе отсутствуют.

Ингибиторы ассоциации каталитической и процессивной субъединиц ДНК-полимеразы

Гетеродимерный комплекс ДНК-*pol* ВПГ состоит из каталитической субъединицы (продукта гена *UL30*) и ассоциированной с ней процессивной субъединицы, кодируемой геном *UL42*. Специфическое взаимодействие *pUL30-pUL42* в составе репликативного комплекса необходимо для функционирования ДНК-*pol*.

Субъединица *pUL42* связывается непосредственно с ДНК и обеспечивает увеличение процессивности путём повышения сродства каталитической субъединицы ДНК-*pol* *pUL30* к 3'-концам праймеров матрицы и предотвращения диссоциации ДНК-*pol* от матрицы после каждого каталитического цикла [51]. Нарушение взаимодействия *pUL30-pUL42* фатально для репликации герпетической ДНК.

In vitro показано, что пептиды длиной 36, 27 и 18 аминокислот, комплементарные С-концу каталитической субъединицы ДНК-*pol* ВПГ-1, ингибируют образование комплекса *pUL30-pUL42* и соответственно репликацию ДНК ВПГ, но не влияют на активность клеточной ДНК-*pol* [52]. Очевидно, 27 С-концевых аа (аа 1209–1235) *pUL30* необходимы для взаимодействия с *pUL42*. Идентифицированы специфические водородные связи, крайне важные для связывания *pUL30-pUL42* [52, 53], в частности водородные связи между R1229 ДНК-*pol* и Q171 *pUL42*, связанного в свою очередь с F1211 ДНК-*pol* [54]. Таким образом, пептиды, комплементарные 18–27 С-концевым аа-остаткам ДНК-*pol* ВПГ, представляют класс специфических ингибиторов, блокирующих образование репликативного комплекса, а, следовательно, и синтеза вирусной ДНК.

С использованием высокоэффективного скрининга были селекционированы непептидные соединения, специфически препятствующие взаимодействию каталитической и процессивной субъединиц ДНК-*pol* ВПГ-1. Одно из них, **BP5** (см. табл. 2), хотя и более ток-

сично, чем АЦВ, но ингибирует репликацию ВПГ-1 *in vitro* также эффективно, как АЦВ, в нетоксичных для клеток Vero концентрациях [55]. Механизм ингибирования белок-белкового взаимодействия небольшой молекулой ВР5 до конца неясен. Результаты изучения ВР5-резистентного мутанта ВПГ, содержащего одиночную замену Q171A в *pUL42*, позволяя предположить, что действие ВР5 является вирусспецифическим [54]. В настоящее время разрабатываются более селективные соединения, относящиеся к этой группе ингибиторов.

Ралтегравир (РТВ; см. табл. 2; «Merck Sharp & Dohme», США) – известный коммерческий антиретровирусный препарат, ингибитор интегразы ВИЧ-1, супрессирует также репродукцию ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ человека [56]. Установлено, что мутация, приводящая к резистентности ВПГ-1 к РТВ, локализована в гене *UL42* [57]. Однако средняя максимальная концентрация РТВ в крови (C_{\max} 2,34 мкМ), достигаемая при приеме РТВ в терапевтических дозах (400 мг 2 раза в день) [58], существенно ниже концентраций, обеспечивающих эффективное ингибирование репродукции герпесвирусов. Поэтому у ВИЧ-инфицированных лиц на фоне приема РТВ в ряде случаев отмечено развитие рецидивов ГИ (простой герпес, ГГ, опоясывающий лишай). Тем не менее, если учесть, что около 95% пациентов с ВИЧ/СПИД-инфекцией серопозитивны к ВПГ-1 и/или ВПГ-2, и в последние годы не только наблюдается подъем заболеваемости ВИЧ-инфекцией, но и увеличение доли больных в поздних стадиях (4Б, 4В, 5), в связи с чем возрастает риск развития тяжелых форм ГИ [4], поиск структурных аналогов РТВ, которые потенциально могут оказаться способными воздействовать одновременно и на герпесвирусы, и на ВИЧ, представляет несомненный практический интерес.

Заключение

Современная антигерпесвирусная этиотропная химиотерапия базируется главным образом на соединениях, относящихся к классу модифицированных нуклеозидов, биологическая активность которых определяется их способностью селективно ингибировать активность вирусной ДНК-*pol*. Продолжающиеся в этом направлении разработки позволили выявить новые соединения, имеющие более благоприятные фармакокинетические параметры, характеризующиеся высокой антивирусной активностью в отношении альфагерпесвирусов. Валомацикловир и FV-100 успешно прошли II фазу клинических испытаний; одобрено проведение III фазы клинических испытаний этих препаратов.

Определены новые пути нарушения функциональной активности фермента ДНК-*pol* альфа-вирусов путём использования соединений ненуклеозидной природы, а также как результат нарушения ассоциации субъединиц, формирующих ферментативный комплекс. Важно подчеркнуть, что открытие новых путей ингибирования ДНК-*pol* – фермента, активность которого необходима для воспроизведения вирусного генома, а, следовательно, и для репродукции вируса, не только расширяет возможности воздействия на ГИ, но и позволяет эффективно преодолевать барьер лекарственной устойчивости ко всем используемым в настоящее время в клинической практике ЭХТП, включая препараты первого и второго ряда.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 3, 5, 6, 8-24, 26-58 см. REFERENCES)

1. Вирус простого герпеса. Информационный бюллетень ВОЗ. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/>
4. ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень ВОЗ. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>
7. Значимость устойчивости к противомикробным препаратам для общественного здравоохранения. Available at: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/ru/
25. Андропова В.Л., Ясько М.В., Куханова М.К., Галегов Г.А., Скоблов Ю.С., Кочетков С.Н. Антигерпесвирусная эффективность фосфата ациклогуанозина, преодолевающего барьер лекарственной устойчивости. *Acta Naturae*, 2016; 8(1): 74-81.

REFERENCES

1. Herpes Simplex Virus. Fast sheet of WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/> (in Russian)
2. De Donno A., Kuhdari P., Guido M., Rota M.C., Bella A., Brignole G., et al. Has VZV epidemiology changed in Italy? Results of a seroprevalence study. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017; 13(2): 385-90.
3. Perez-Farinos N., Garcia-Comas L., Ramirez-Fernandez R., Sanz J.C., Barranco D., Garcia-Fernandez C., et al. Seroprevalence of antibodies to varicella-zoster virus in Madrid (Spain) in the absence of vaccination. *Cent. Eur. J. Public. Health.* 2008; 16(1): 41-4.
4. HIV/AIDS. Fast sheet of WHO № 360. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/> (in Russian)
5. Elion G.B. Acyclovir discovery, mechanism of action and selectivity. *J. Med. Virol.* 1993; (Suppl. 1): 2-6.
6. Gilbert C., Bestman-Smith J., Boivin G. Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms. *Drug Resist. Updat.* 2002; 5(2): 88-114.
7. Public Health importance of antimicrobial resistance. Available at: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/ru/ (in Russian)
8. Leary J.J., Wittrock R., Sarisky R.T., Weinberg A., Levin M.J. Susceptibilities of herpes simplex viruses to penciclovir and acyclovir in eight cell lines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(3): 762-8.
9. Morfin F., Thouvenot D., De Turenne-Tessier M., Lina B., Aymard M., Ooka T. Phenotypic and genetic characterization of thymidine kinase from clinical strains of varicella-zoster virus resistant to acyclovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43(10): 2412-6.
10. Coen N., Duraffour S., Haraguchi K., Balzarini J., van den Oord J.J., Snoeck R., et al. Antiherpesvirus activities of two novel 4'-thiothymidine derivatives, KAY-2-41 and KAH-39-149, are dependent on viral and cellular thymidine kinases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(8): 4328-40.
11. Neyts J., Andrei G., De Clercq E. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(2): 216-22.
12. Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B., Schneider S.A., Clark J.C., Wren C.G., et al. In vitro activities of penciclovir and acyclovir against herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36(9): 2037-8.
13. Birch C.J., Tyssen D.P., Tachedjian G., Doherty R., Hayes K., Mijch A., et al. Clinical effects and in vitro studies of trifluorothymidine combined with interferon-alpha for treatment of drug-resistant and -sensitive herpes simplex virus infections. *J. Infect. Dis.* 1992; 166(1): 108-12.
14. Costin D., Dogaru M., Popa A., Cijevschi I. Trifluridine therapy in herpetic keratitis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2004; 108(2): 409-12.
15. Turner L.D., Beckingsale P. Acyclovir-resistant herpetic keratitis in a solid-organ transplant recipient on systemic immunosuppression. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 229-32.
16. De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 68(12): 2301-15.
17. De Clercq E., Sakuma T., Baba M., Pauwels R., Balzarini J., Rosenberg I., et al. Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines. *Antiviral Res.* 1987; 8(5-6): 261-72.
18. Steingrimsdottir H., Gruber A., Palm C., Grimfors G., Kalin M., Eksborg S. Bioavailability of aciclovir after oral administration of aciclovir and its prodrug valaciclovir to patients with leukopenia after chemotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44(1): 207-9.
19. Purifoy D.J., Beauchamp L.M., de Miranda P., Ertl P., Lacey S., Roberts G., et al. Review of research leading to new anti-herpesvirus agents in clinical development: Valaciclovir hydrochloride (256U, the L-valyl ester of acyclovir) and 882C, a specific agent for varicella zoster virus. *J. Med. Virol.* 1993; (Suppl. 1): 139-45.

20. Katragadda S., Jain R., Kwatra D., Hariharan S., Mitra A.K. Pharmacokinetics of amino acid ester prodrugs of acyclovir after oral administration: interaction with the transporters on Caco-2 cells. *Int. J. Pharm.* 2008; 362(1-2): 93-101.
21. Hughes P.M., Mitra A.K. Effect of acylation on the ocular disposition of acyclovir. II: Corneal permeability and anti-HSV 1 activity of 2'-esters in rabbit epithelial keratitis. *J. Ocul. Pharmacol.* 1993; 9(4): 299-309.
22. Hatanaka T., Haramura M., Fei Y.J., Miyauchi S., Bridges C.C., Ganapathy P.S., et al. Transport of amino acid-based prodrugs by the Na⁺- and Cl⁻-coupled amino acid transporter ATB0⁺ and expression of the transporter in tissues amenable for drug delivery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308(3): 1138-47.
23. Katragadda S., Gunda S., Hariharan S., Mitra A.K. Ocular pharmacokinetics of acyclovir amino acid ester prodrugs in the anterior chamber: evaluation of their utility in treating ocular HSV infections. *Int. J. Pharm.* 2008; 359(1-2): 15-24.
24. Anand B.S., Hill J.M., Dey S., Maruyama K., Bhattacharjee P.S., Myles M.E., et al. In vivo antiviral efficacy of a dipeptide acyclovir prodrug, val-val-acyclovir, against HSV-1 epithelial and stromal keratitis in the rabbit eye model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44(6): 2529-34.
25. Andronova V.L., Yas'ko M.V., Kukhanova M.K., Galegov G.A., Skoblov Yu.S., Kochetkov S.N. Study of antiherpetic efficiency of phosphate of acycloguanosine able to overcome the barrier of resistance to acyclovir. *Acta Naturae*, 2016; 8(1): 74-81. (in Russian)
26. Skoblov Y.S., Karpenko I.L., Jasko M.V., Kukhanova M.K., Andronova V.L., Galegov G.A., et al. Cell metabolism of acyclovir phosphonate derivatives and antiherpesvirus activity of their combinations with alpha2-interferon. *Chem. Biol. Drug Des.* 2007; 69(6): 429-34.
27. Gus'kova A.A., Skoblov M.Y., Korovina A.N., Karpenko I.L., Kukhanova M.K., Andronova V.L., et al. Antiherpetic properties of acyclovir 5'-hydrogenphosphonate and the mutation analysis of herpes virus resistant strains. *Chem. Biol. Drug Des.* 2009; 74(4): 382-9.
28. Banker A.S., De Clercq E., Taskintuna I., Keefe K.S., Bergeron-Lynn G., Freeman W.R. Influence of intravitreal injections of HPMPC and related nucleoside analogs on intra-ocular pressure in guinea pig eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39(7): 1233-42.
29. Cheng L., Hostetler K.Y., Lee J., Koh H.J., Beadle J.R., Bessho K., et al. Characterization of a Novel Intraocular Drug-Delivery System Using Crystalline Lipid Antiviral Prodrugs of Ganciclovir and Cyclic Cidofovir. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45(11): 4138-44.
30. Lowe D.M., Alderton W.K., Ellis M.R., Parmar V., Miller W.H., Roberts G.B., et al. Mode of action of (R)-9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]guanine against herpesviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39(8): 1802-8.
31. Abele G., Karlström A., Harmenberg J., Shigeta S., Larsson A., Lindborg B., et al. Inhibiting effect of (RS)-9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]guanine on varicella-zoster virus replication in cell culture. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; 31(1): 76-80.
32. Ng T.I., Shi Y., Huffaker H.J., Kati W., Liu Y., Chen C.M., et al. Selection and characterization of varicella-zoster virus variants resistant to (R)-9-[4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)butyl]guanine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(6): 1629-36.
33. Tyring S.K., Plunkett S., Scribner A.R., Broker R.E., Herrod J.N., Handke L.T., et al. Valomaciclovir versus valacyclovir for the treatment of acute herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, double-blind, active-controlled trial. *J. Med. Virol.* 2012; 84(8): 1224-32.
34. McGuigan C., Barucki H., Carangio A., Blewett S., Andrei G., Snoeck R., et al. Highly potent and selective inhibition of varicella-zoster virus by bicyclic furoprymidine nucleosides bearing an aryl side chain. *J. Med. Chem.* 2000; 43(26): 4993-7.
35. McGuigan C., Pathirana R.N., Migliore M., Adak R., Luoni G., Jones A.T., et al. Preclinical development of bicyclic nucleoside analogues as potent and selective inhibitors of varicella zoster virus. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(6): 1316-30.
36. Sienaert R., Naesens L., Brancalle A., De Clercq E., McGuigan C., Balzarini J. Specific recognition of the bicyclic pyrimidine nucleoside analogs, a new class of highly potent and selective inhibitors of varicella-zoster virus (VZV), by the VZV-encoded thymidine kinase. *Mol. Pharmacol.* 2002; 61(2): 249-54.
37. Pentikis H.S., Matson M., Atiee G., Boehlecke B., Hutchins J.T., Patti J.M., et al. Pharmacokinetics and safety of FV-100, a novel oral anti-herpes zoster nucleoside analogue, administered in single and multiple doses to healthy young adult and elderly adult volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(6): 2847-54.
38. Descamps J., Sehgal R.K., De Clercq E., Allaudeen H.S. Inhibitory effect of E-5-(2-bromovinyl)-1-beta-D-arabinofuranosyluracil on herpes simplex virus replication and DNA synthesis. *J. Virol.* 1982; 43(1): 332-6.
38. Machida H., Nishitani M., Suzutani T., Hayashi K. Different antiviral potencies of BV-araU and related nucleoside analogues against herpes simplex virus type 1 in human cell lines and Vero cells. *Microbiol. Immunol.* 1991; 35(11): 963-73.
39. Wallace M.R., Chamberlin C.J., Sawyer M.H., Arvin A.M., Harkins J., LaRocco A., et al. Treatment of adult varicella with sorivudine: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 1996; 174(2): 249-55.
40. Okuda H., Ogura K., Kato A., Takubo H., Watabe T. A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 287(2): 791-9.
41. Braitman A., Swerdel M.R., Olsen S.J., Tuomari A.V., Lynch J.S., Blue B., et al. Evaluation of SQ 34,514: pharmacokinetics and efficacy in experimental herpesvirus infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35(7): 1464-8.
42. Koyano S., Suzulani T., Yoshida I., Azuma M. Analysis of phosphorylation pathways of antiherpesvirus nucleosides by varicella-zoster virus-specific enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40(4): 920-3.
43. Ying C., De Clercq E., Neyts J. Lamivudine, adefovir and tenofovir exhibit long-lasting anti-hepatitis B virus activity in cell culture. *J. Viral Hepat.* 2000; 7(1): 79-83.
44. Tenney D.J., Yamanaka G., Voss S.M., Cianci C.W., Tuomari A.V., Sheaffer A.K., et al. Lobucavir is phosphorylated in human cytomegalovirus-infected and uninfected cells and inhibits the viral DNA polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41(12): 2680-5.
45. Petty B.G., Saito H., Summerill R.S., Burgee H., McDowell J., Stewart M.B. Pharmacokinetics and bioavailability of cygalovir (BMS-180194) in asymptomatic HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Antiviral Res.* 1994; 23 (Suppl. 1): 44.
46. Shiota H., Nitta K., Naito T., Mimura Y., Maruyama T. Clinical evaluation of carbocyclic oxetanocin G eyedrops in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 80(5): 413-5.
47. Brideau R.J., Knechtel M.L., Huang A., Vaillancourt V.A., Vera E.E., Oien N.L., et al. Broad-spectrum antiviral activity of PNU-183792, a 4-oxo-dihydroquinoline, against human and animal herpesviruses. *Antiviral Res.* 2002; 54(1): 19-28.
48. Schnute M.E., Cudahy M.M., Brideau R.J., Homa F.L., Hopkins T.A., Knechtel M.L., et al. 4-Oxo-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridine-sanson-nucleoside inhibitors of human cytomegalovirus and related herpesvirus polymerases. *J. Med. Chem.* 2005; 48(18): 5794-804.
49. Thomsen D.R., Oien N.L., Hopkins T.A., Knechtel M.L., Brideau R.J., Wathen M.W., et al. Amino acid changes within conserved region III of the herpes simplex virus and human cytomegalovirus DNA polymerases confer resistance to 4-oxo-dihydroquinolines, a novel class of herpesvirus antiviral agents. *J. Virol.* 2003; 77(3): 1868-76.
50. Gottlieb J., Challberg M.D. Interaction of herpes simplex virus type 1 DNA polymerase and the UL42 accessory protein with a model primer template. *J. Virol.* 1994; 68(8): 4937-45.
51. Loregian A., Papini E., Satin B., Marsden H.S., Hirst T.R., Palù G. Intracellular delivery of an antiviral peptide mediated by the B subunit of Escherichia coli heat-labile enterotoxin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96(9): 5221-6.
52. Zuccola H.J., Filman D.J., Coen D.M., Hogle J.M. The crystal structure of an unusual processivity factor, herpes simplex virus UL42, bound to the C terminus of its cognate polymerase. *Mol. Cell.* 2000; 5(2): 267-78.
53. Bridges K.G., Chow C.S., Coen D.M. Identification of crucial hydrogen-bonding residues for the interaction of herpes simplex virus DNA polymerase subunits via peptide display, mutational, and calorimetric approaches. *J. Virol.* 2001; 75(11): 4990-8.
54. Pilger B.D., Cui C., Coen D.M. Identification of a small molecule that inhibits herpes simplex virus DNA Polymerase subunit interactions and viral replication. *Chem. Biol.* 2004; 11(5): 647-54.
55. Zhou B., Yang K., Wills E., Tang L., Baines J.D. A mutation in the DNA polymerase accessory factor of herpes simplex virus 1 restores viral DNA replication in the presence of raltegravir. *J. Virol.* 2014; 88(19): 11121-9.
56. Smith R.A., Raugi D.N., Kiviat N.B., Hawes S.E., Mullins J.I., Sow P.S., et al. Phenotypic susceptibility of HIV-2 to raltegravir: integrase mutations Q148R and N155H confer raltegravir resistance. *AIDS.* 2011; 25(18): 2235-41.
57. Wohl D.A., Dumond J.B., Blevins S., Pittard D., Ragan D., Wang R., et al. Raltegravir pharmacokinetics in treatment-naive patients is not influenced by race: results from the raltegravir early therapy in African-Americans living with HIV (REAL) study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(2): 784-8.