
ОБЗОРЫ

© АНДРОНОВА В.Л., 2018
УДК 616.98:578.825.11]=085:008

Андропова В.Л.

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

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

Ключевую роль в лечении герпесвирусных инфекций играют модифицированные нуклеозиды и их предлекарства – ацикловир (АЦВ), его L-валиновый эфир (валацикловир) и фамцикловир (предлекарство пенцикловира – ПЦВ). Биологическая активность соединений этого класса определяется их сходством с природными нуклеозидами. После фосфорилирования вирусной тимидинкиназой и затем клеточными ферментами до трифосфатной формы АЦВ и ПЦВ ингибируют активность вирусной ДНК-полимеразы и синтез вирусной ДНК. Возрастающая роль герпесвирусных инфекций в инфекционной патологии человека, а также развитие лекарственной резистентности у вирусов, главным образом у пациентов с иммунодефицитами различного генеза, обуславливают необходимость поиска новых соединений, обладающих антигерпесвирусной активностью, использующих в качестве биомишени не ДНК-полимеразу, а другие вирусные белки и ферменты, уникальные или отличающиеся от клеточных белков, выполняющих аналогичные функции. Целью данной работы были поиск научной литературы, посвящённой описанию новых соединений с альтернативным механизмом действия, с помощью международных баз данных (PubMed, MedLine, РИНЦ и других) и проведение анализа собранных данных о соединениях, потенциально пригодных для создания на их основе лекарственных противогерпетических 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 II). *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(4): 149-159.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-149-159>

Andronova V.L.

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

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

A key role in the treatment of herpesviral infections is played by modified nucleosides and their predecessors – acyclovir, its L-valine ester (valaciclovir) and famciclovir (prodrug of penciclovir). The biological activity of compounds of this class is determined by their similarity to natural nucleosides. After phosphorylation by viral thymidine kinase and then cell enzymes to the triphosphate forms, acyclovir and penciclovir inhibit the activity of viral DNA polymerase and synthesis of viral DNA. The increasing role of herpesvirus infections in human infectious pathology, as well as the development of drug resistance in viruses, mainly in patients with immunodeficiencies of various origins, necessitate the search for new compounds possessing anti-herpesvirus activity, using as a biological target not DNA polymerase, but other viral proteins and enzymes, unique or different from cellular proteins, performing similar functions.

The aim of this work was to search international databases (PubMed, MedLine, RINC, etc.) for scientific literature describing new compounds with an alternative mechanism of action and to analyze the collected data on compounds potentially suitable for the development of antiherpesvirus drugs.

Key words: review; herpes simplex virus; varicella zoster virus; antiviral agent; drug.

For citation: Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of herpesvirus infections: advances, new trends and perspectives. Alphaherpesviruses (Part II). *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(4): 149-159. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-4-149-159>

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

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

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

Введение

Герпетические инфекции (ГИ) имеют чрезвычайно широкое распространение. Среди них эндемичные во всем мире альфагерпесвирусные инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) и герпесвирусом 3-го типа (вирус варицелла зостер – ВВЗ), занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека. Значимость ГИ определяется, во-первых, высокой контагиозностью герпесвирусов, разнообразием путей передачи инфекции, источником которой могут являться не только больные, но и вирусоносители, во-вторых, – полиорганным тропизмом (альфагерпесвирусы могут поражать кожу и слизистые оболочки, внутренние органы, ЦНС), в-третьих, – способностью устанавливать пожизненную латентную инфекцию с периодическими манифестациями. Кроме того, частота и тяжесть течения рецидивов зависят от иммунореактивности организма вирусоносителя, поэтому возрастание роли ГИ обусловлено не только увеличением числа лиц с иммунодефицитами различной этиологии (ВИЧ-инфекция, прием иммунодепрессантов и др.), но и повышением роли внешних факторов, влияющих на состояние иммунной системы (ухудшение экологической ситуации, отток населения из сельских районов в города, старение населения и пр.) [1].

Экспертами ВОЗ определены этиотропные химиотерапевтические препараты (ЭХТП) первой линии для лечения и профилактики инфекций, вызываемых альфагерпесвирусами. Это препараты ацикловира (АЦВ) зовиракс и дженерики, валлиновый эфир АЦВ (Вал-АЦВ; валтрекс) и фамцикловира (ФЦВ; фамвир), относящиеся к классу модифицированных нуклеозидов или их метаболитических предшественников. Препараты триназиевой соли фосфономуравьиной кислоты (ФМК; фоскарнет, пирофосфатный аналог) и цидофовира (ЦДВ; вистид, нуклеотид) являются препаратами выбора (ЭХТП второй линии) в случаях неэффективности ЭХТП первой линии [1]. Биомисшенью для обеих групп препаратов является вирусная ДНК-полимераза (ДНК-*pol*) [2].

Развитие лекарственной резистентности существенно снижает эффективность проводимой противовирусной химиотерапии. У лиц с иммунодефицитом различного генеза, у которых рецидивы ГИ протекают особенно тяжело, частота изоляции мутантов ВПГ, резистентных к АЦВ и родственному соединению, составляет 3,5 – 7%, а у некоторых категорий пациентов достигает 47% [3]. ВОЗ включила ВПГ в перечень микроорганизмов, у которых развитие лекарственной резистентности представляет значительную проблему для здравоохранения [4]. Резистентность к модифицированным нуклеозидам в 95% случаев обусловлена возникновением мутаций в гене тимидинкиназы (ТК), приводящих к полной потере или значительному снижению активности фермента (ТК-негативные и ТК-дефицитные мутанты), либо изменению его субстратной специфичности [5]. Такие мутанты не способны катализировать кинирование АЦВ и родственных соединений с образованием монофосфата, вследствие чего становится невозможным образование

их биологически активных трифосфатных форм, необходимое для включения в синтезирующуюся вирусную ДНК с последующим прерыванием синтеза, и ингибирования активности вирусной ДНК-*pol*. Большая часть ТК-мутантов резистентна ко всем ЭХТП первого ряда. В 5% случаев резистентность связана с мутациями по гену ДНК-*pol* [5]. Важно подчеркнуть, что такие мутанты могут быть перекрестно резистентны к ЭХТП второго ряда [6]. Кроме того, ФМК и ЦДВ нефротоксичны и за рубежом используются только в особо тяжелых случаях, а в России их применение запрещено.

До настоящего времени практическая медицина не располагала эффективными и безопасными противовирусными препаратами, воздействующими на репродукцию альфагерпесвирусов способом, принципиально отличным от механизма действия модифицированных нуклеозидов. Это объясняется тем, что герпесвирусы, подобно другим вирусам, являются облигатными внутриклеточными паразитами, репродукция которых теснейшим образом связана с клеточными метаболитическими процессами, что существенно осложняет создание соединений, избирательно ингибирующих репродукцию вируса и влияющих на клетку-хозяина. Ни один из имеющихся в арсенале противовирусных ЭХТП не действует на вирусы, находящиеся в латентном состоянии, что делает невозможным полную элиминацию вируса из организма.

Так как механизм действия всех коммерческих противовирусных ЭХТП первой и второй линий состоит в ингибировании активности вирусной ДНК-*pol*, одно из основных направлений разработки новых ЭХТП заключается в поиске противовирусных агентов, биомисенью для которых являются другие вирусные белки, вовлеченные в репродуктивный цикл вирусов на любом этапе от адсорбции вируса на поверхности клетки до высвобождения новой генерации вирионов из клетки. Альтернативная стратегия разработки новых противовирусных ЭХТП состоит в использовании в качестве мишени клеточных белков, требующихся на различных этапах репродуктивного цикла вирусов. Успехи науки, связанные с расширением представлений о процессах, происходящих на различных этапах репродуктивного цикла вирусов, позволили определить такие вирусные мишени – ферменты и белки, функцию которых наиболее целесообразно ингибировать с помощью синтетических соединений, и проводить направленный поиск противовирусных агентов. Очевидно, появление ЭХТП, механизм действия которых не связан с ДНК-*pol* вируса, позволит эффективно воздействовать на ГИ, резистентную к действию ЭХТП первого и/или второго ряда.

В этой статье мы остановимся на разработках наиболее интересных соединений, использующих альтернативные вирусные мишени, прежде всего соединений, проходящих стадию клинических испытаний и представляющих потенциальный интерес для практической медицины. Структуры некоторых из них приведены в таблице.

Избирательное угнетение репродукции вируса можно обеспечить на различных этапах его жизненного цик-

Ингибиторы герпесвирусов, механизм действия которых не связан с активностью вирусной ДНК-полимеразы

Структура соединения 1	Дополнительная информация 2
<i>Адсорбция/пенетрация</i> SPL7013 ; структурная формула приведена на рис. 1; C ₅₈₁ H ₆₁₆ N ₆₃ O ₂₈₆ S ₆₄ Na ₆₄ ; Mg 16580,93	ЦД ₅₀ > 60 мкМ; ИД ₅₀ для ВПГ-1 и ВПГ-2 – 0,12 и 0,03 мкМ; ХТИ > 500 и > 2000 соответственно. Завершена II фаза клинических испытаний в качестве средства для предотвращения инфицирования ВПГ-2 и ВИЧ половым путём
<i>Репликация вирусной ДНК</i> 15Lys-bis-Nt (((H-Lys) ₂ -Lys) ₂ -Lys) ₂ -Lys-Gly ₂ -Apc ₂ -Gly ₃ -Apc ₂ -NH-(CH ₂) ₃ -NMe ₂ , где Apc – остаток 1-N-пропил-4-аминопиррол-2-карбоновой кислоты; структурная формула приведена на рис. 2; C ₁₃₇ H ₂₄₉ N ₄₅ O ₂₄ ; Mg 2910,77	Активность в отношении ВПГ-1 сопоставима с активностью АЦВ (ИД ₅₀ 1,07 и 1,62 мкМ соответственно). Показана активность при генерализованной инфекции мышей и кожном герпесе у морских свинок, вызванных ВПГ-1
Прителвир (BAY 57-1293, AIC316; 348086-71-5; UNII-07-HQ1TJ4JE); <i>N</i> -метил- <i>N</i> -(4-метил-5-сульфамойл-1,3-тиазол-2-ил)-2-(4-пиридин-2-илфенил)ацетамид; C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ ; Mg 402,49	ИД ₅₀ 20–26 и 29 нМ для ВПГ-1 и ВПГ-2 соответственно, ХТИ около 2500. Завершена II фаза клинических испытаний (лечение ГГ, вызванного ВПГ-2, при пероральном введении), начат набор участников еще двух исследований II фазы
Аменаевир (ASP2151, UNII-94X46KW4AE; 841301-32-4); <i>N</i> -(2,6-диметилфенил)- <i>N</i> -[2-[4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилино]-2-оксоэтил]-1,1-ди- <i>о</i> -оксотан-4-карбоксамид; C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₅ S; Mg 482,56	Активен в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 (ИД ₅₀ 28–460 нМ, ХТИ > 5500) и ВВЗ (ИД ₅₀ 47–460 нМ), включая АЦВ-резистентные штаммы. Завершено 3 клинических испытания III фазы (лечение орофациального герпеса, ГГ или герпеса зостер при приеме per os 1 раз в день).
BILS 179 BS (UNII-KE7I39514Q; AC1NUMFT); <i>N</i> -[2-[4-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)анилино]-2-оксоэтил]- <i>N</i> -[(1S)-1-фенилэтил]пиридин-4-карбоксамид; C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S; Mg 457,55	Активен в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 <i>in vitro</i> . ИД ₅₀ в среднем равна 27 нМ, ХТИ превышает 2000. При введении per os биодоступность превышает 49%, эффективен на модели кожного герпеса мышей
<i>Ингибиторы герпетической протеазы</i>	
1,4-дигидроксиафталин (1,4-нафталиндиол; 571-60-8; 1,4-нафтогидрохинон; гидронафтохинон, <i>нафталин-1,4-диол</i>); C ₁₀ H ₈ O ₂ ; Mg 160,17);	ЦД ₅₀ > 100 мкМ. Показана активность <i>in vitro</i> на моделях ВПГ-1, а также ЦМВ человека: ИД ₅₀ 6,4–16,9 и 7,7–16,9 мкМ, ХТИ > 6–16 и > 6–13 соответственно
5-гидрокси-1,4-нафтохинон (юглон; 481-39-0; <i>5-гидроксиафталин-1,4-дион</i>); C ₁₀ H ₆ O ₃ ; Mg 174,15	
<i>Ингибиторы РНКазы Н (терминазы и/или SSB-белка ICP8)</i>	
118 ; 4-([1,1'-бифенил]-4-карбонил)-2,7-дигидрокси-5-метилциклопента-2,4,6-триен-1-он; C ₂₁ H ₁₆ O ₄ ; Mg 332,36	Активен <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1 (ИД ₅₀ 0,12 мкМ, ХТИ > 830), ВПГ-2 (ИД ₅₀ 0,081 мкМ, ХТИ > 1200), а также ЦМВ
XZ45 ; 2,3-дигидрокси- <i>N</i> '-(2-гидроксибензил)-бензогидразид; SCHEMBL403574; BDBM107691; SCHEMBL4218154; 2,3-дигидрокси- <i>N</i> '-(2-гидрокси-бензил)бензогидразид; C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₅ ; Mg 288,26	Активен <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 (ИД ₅₀ 0,35–1,1 мкМ, ЦД ₅₀ > 500 мкМ, ХТИ > 500), а также ЦМВ и вируса герпеса человека 8-го типа
<i>Ингибиторы портового белка</i>	
WAY-150138 , 273388-09-3; Бензамид; AC1MHFF8; NPZHFVHONVAVCF-UHFFFAOYSA-N; <i>N</i> -[3-хлор-4-[(5-хлор-2,4-диметоксифенил)карбамтиоиламино]-фенил]-2-фторбензамид; C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ FN ₃ O ₃ S; Mg 494,36	Активен <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1 (активность штаммоспецифична)
<i>Ингибиторы циклинзависимых киназ клетки-хозяина</i>	
Росковитин , 2-(1-этил-2-гидроксиэтиламино)-6-бензиламино-9-изопропилпурин; Селициклиб; 186692-46-6; C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ ; (2 <i>R</i>)-2-[[6-(бензиламино)-9-пропан-2-илпуридин-2-ил]амино]бутан-1-ол; C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O; Mg 354,46	Активен <i>in vitro</i> в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ. В условиях одноциклового опыта титр ВПГ-1 снижается на 4,5–5 lg при добавлении РКВ до конечной концентрации 100 мкМ в течение 1–3 ч инфекции

Примечание: систематические (по ИЮПАК) наименования соединений даны курсивом. ИД₅₀ – минимальная активная концентрация соединения; ЦД₅₀ – концентрация соединения, вызывающая гибель 50% клеток; ХТИ (химиотерапевтический индекс) вычисляется как отношение ЦД₅₀ к ИД₅₀.

ла, ингибируя функцию различных вирусных белков, и таким образом избежать негативного влияния ЭХТП на клетку-хозяина.

Ингибиторы адсорбции и пенетрации вируса в клетку

В адсорбцию ВПГ на поверхности клетки и последующую его пенетрацию вовлечены по крайней мере 5 из 12 гликопротеинов оболочки вируса (gC, gB, gD, gH и gL) и 3 класса мембранных рецепторов клетки хозяина – TNFRSF14 (член семейства рецепторов фактора некро-

за опухоли), нектин-1 и нектин-2 (члены суперсемейства иммуноглобулинов) и глюкозаминогликаны клеточной поверхности (прежде всего гепарансульфат, ГС) [7]. Очевидно, соединения, способные препятствовать адсорбции вируса, не нуждаются в проникновении в клетку для проявления противовирусной активности, и это является основным их преимуществом. Однако агенты, способные предотвращать проникновение герпесвирусов в клетку, до сих пор не представлены на фармацевтическом рынке. Ряд микробцидов, способных при местном использовании предотвращать передачу вируса контактным путем, в

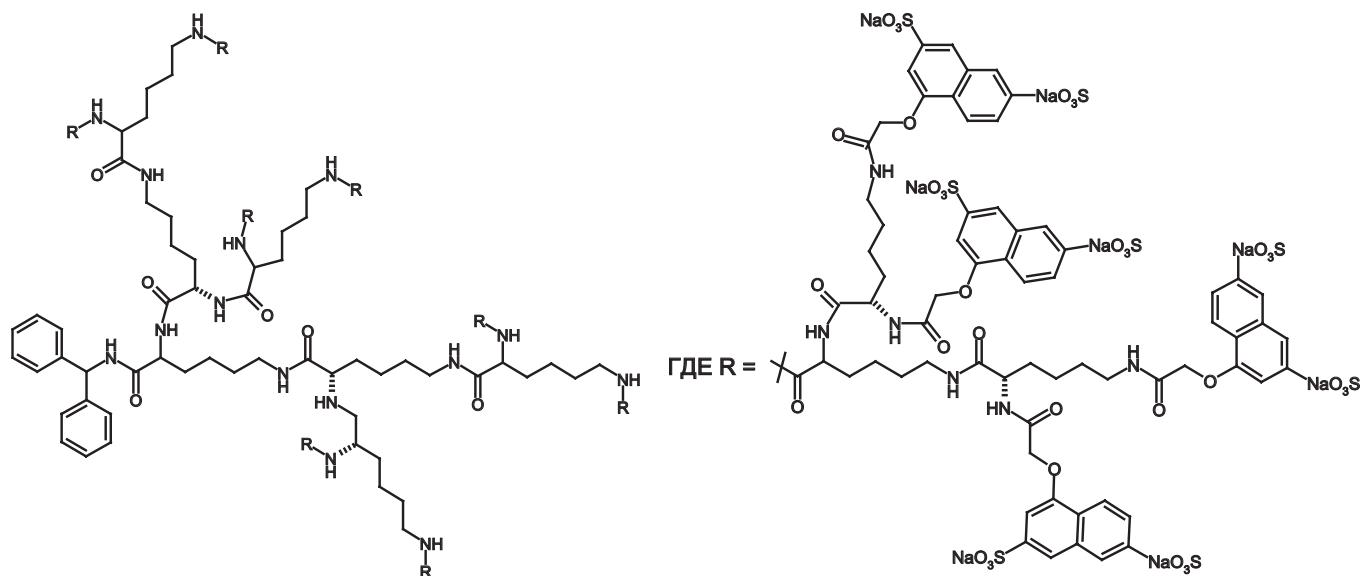


Рис. 1.

настоящее время проходят клинические испытания во II или III фазе. Некоторые из них созданы на основе сульфатированных полимеров и взаимодействуют с гликопротеинами оболочки вируса, препятствуя его прикреплению к клетке (Emmelle[®]/декстрин-2-сульфат, сульфонат полистирола (PRO2000/5TM), Carraguard[™], UsherCell[™], дендримеры (SPL7013 и SPL7115)) [8]. В качестве примера можно привести SPL7013. Его молекула представляет собой полилизинный дендримерный каркас, у которого к концевым фрагментам, располагающимся на поверхности молекулы, присоединены нафтидисульфонатные группы (см. таблицу и рис. 1). Этот микробицид эффективно предотвращает репродукцию ВПГ-1 и ВПГ-2 в культуре клеток Vero в нецитотоксичных концентрациях. Созданный на основе SPL7013 3% гель (w/w) VivaGel[®] («Starpharma Pty Ltd.», Австралия) успешно прошел I и II фазы клинических испытаний как интравагинальное средство для предотвращения инфицирования женщин ВПГ-2 и ВИЧ-1 (NCT00331032, NCT01201057, NCT00740584) [9].

Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы (PP) вируса

ВПГ кодирует собственную PP, катализирующую преобразование рибонуклеотиддифосфатов в соответствующие дезоксирибонуклеотиды, требующиеся для синтеза вирусной ДНК. PP ВПГ высококонсервативны и состоят из большой R1 (продукт гена *UL39*) и малой R2 (продукт гена *UL40*) гомодимерных субъединиц. PP обладает также протеинкиназной активностью и вовлечена в транскрипцию ранних генов вируса. В опытах на лабораторных животных показано, что фермент необходим для реактивации ВПГ из латентного состояния, репликации ВПГ при офтальмогерпесе и является одним из факторов, определяющих вирулентность вируса. Критическую роль в сборке ферментативного комплекса играет С-концевой фрагмент R2 [10, 11].

Нонапептид **BILD 1633 SE** («Boehringer Ingelheim», Германия) является пептидомиметиком С-концевой последовательности малой субъединицы PP ВПГ – R2 и, действуя как несубстратоподобный высокоселективный

противовирусный агент, препятствует ассоциации двух субъединиц, формирующих фермент. *In vitro* селекционирован вирусный штамм, резистентный к BILD 733 (пептиду, аналогичному BILD 1633 SE). Показано, что мутации, обуславливающие резистентность, локализованы на С-конце субъединицы R1 (A1091S и P1090L) [12]. BILD 1633 SE не влияет на активность PP человека в концентрации до 250 мкМ, в отношении ВПГ-1 *in vitro* он в 10 раз эффективнее, чем АЦВ (ИД₅₀ 0,35–0,46 мкМ, ХТИ около 35); активность соединения не зависит от чувствительности вируса к АЦВ и ФМК. Взаимодействие BILD 1633 SE и АЦВ носит синергидный характер, что объясняется снижением в условиях ингибирования функции PP внутриклеточного пула дезоксигуанозинтрифосфата (дезоксигТФ), с которым АЦВ-трифосфат (АЦВ-ТФ) конкурирует за включение в синтезирующуюся цепь ДНК вируса. BILD 1633 SE эффективен при местном использовании на моделях кератита у мышей (крем 5%) и кожного герпеса у мышей (мазь 5%), индуцированных ВПГ-1, в том числе АЦВ-резистентным вариантом вируса. На модели кожного герпеса мышей был также подтвержден синергидный эффект мази BILD 1633 SE и вводимого per os АЦВ [13]. Однако дальнейшие разработки препарата были прекращены.

Ингибиторы репликации герпесвирусов

Геном ВПГ-1 содержит 3 уникальных участка – ориджи на репликации: 2 копии *OriS* и 1 копию *OriL*, включающие участки узнавания белка-инициатора *UL9 box I, box II* и *box III*. *Box I* и *box II* разделены спейсерами, состоящими из 18 (*OriS*) или 20 (*OriL*) АТ-пар и образующими малую бороздку. Инициация репликации начинается с того, что *pUL9* специфически связывается с *box I* и *box II* двухцепочечной ДНК и обеспечивает локальное раскручивание АТ-тракта и прилегающих к нему участков [14], после чего собирается репликативный комплекс, включающий *pUL9*, ДНК-*pol* (гетеродимер, состоящий из двух субъединиц – *pUL30* и *pUL42*), *pUL29*, связывающийся с одноцепочечной ДНК, и хеликазо-праймазный комплекс (ХПК), состоящий из трёх субъединиц *pUL5*, *pUL8* и *pUL52*.

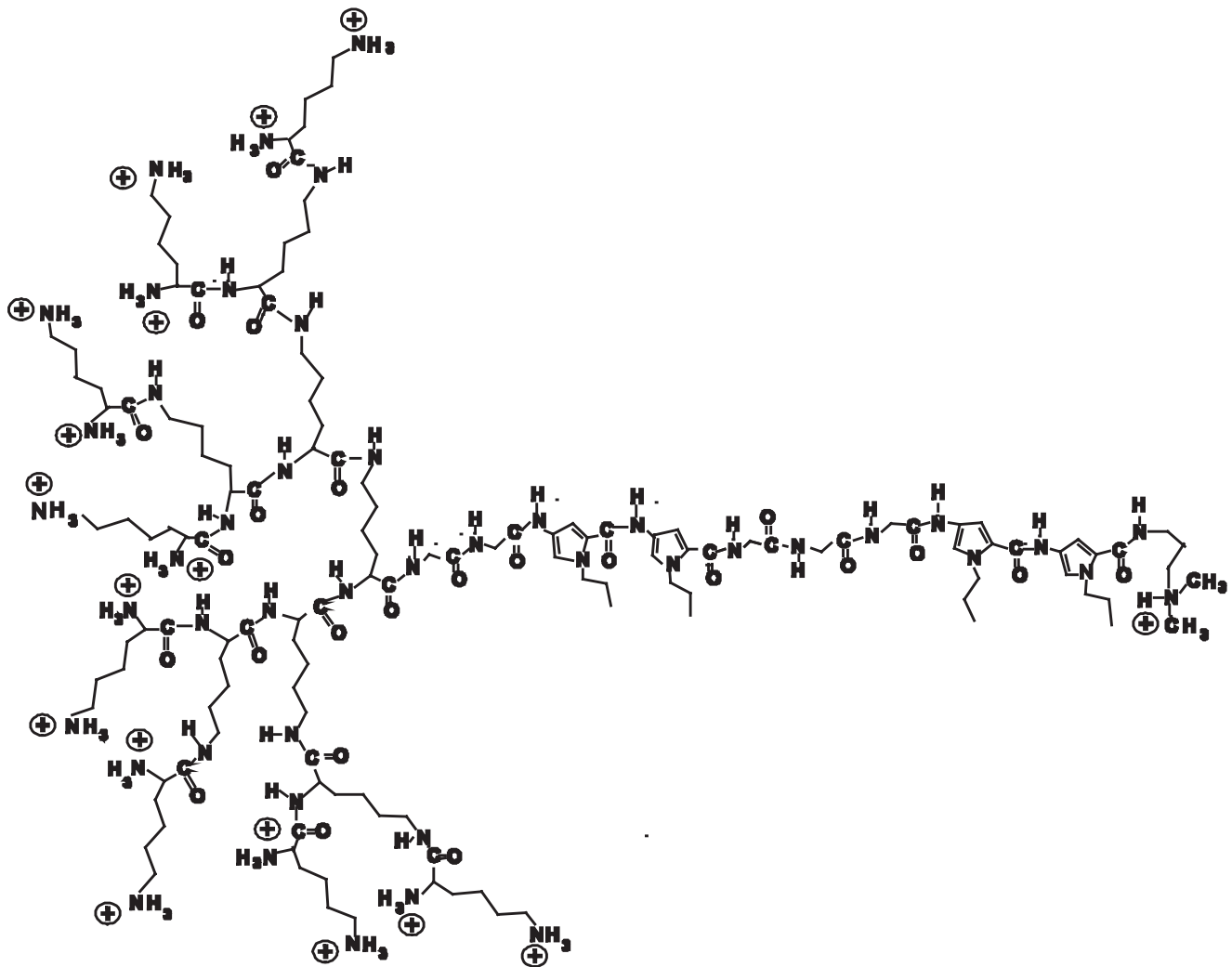


Рис. 2.

Ингибиторы инициации репликации герпесвирусов

При изучении противовирусной активности димерных производных (бис-производных, бис-Nt) ненуклеозидного ДНК-тропного антибиотика нетропсина (Nt) на модели ВПГ-1 установлены соединения, способные в нецитотоксичных концентрациях высокоселективно ингибировать репродукцию вируса, включая варианты, устойчивые к действию базовых противогерпетических ЭХТП АЦВ и ФМК [15, 16]. Бис-Nt избирательно связываются с протяжёнными участками АТ-тракта ДНК ВПГ-1 в зоне *Ori*. Формирование прочного комплекса бис-Nt с участком АТ-тракта ДНК препятствует реализации хеликазной активности *pUL9* и локальному расплетанию АТ-тракта, что приводит в результате к ингибированию процесса инициации репликации.

Видимо, предложенные модификации молекулы Nt увеличивают специфичность взаимодействия бис-Nt с элементами малой бороздки именно вирусной, а не клеточной ДНК, и повышают стабильность полученного комплекса, что проявляется улучшением химиотерапевтических показателей бис-Nt относительно Nt. Если Nt связывается с 4 АТ-парами [17], то, например, **15Lys-bis-Nt** (см. таблицу и рис. 2) – с 14–16 АТ-парами оснований [18], благодаря чему обладает значительно большей

избирательностью действия (ЦД₅₀ 60,5 мкМ, ИД₅₀ 1,07 мкМ, ХТИ 57), чем Nt (ЦД₅₀ 87 мкМ, ИД₅₀ 11,61 мкМ, ХТИ 7,5) [15, 16, 19]. Низкая селективность действия Nt объясняет его значительную токсичность для макроорганизма при системном введении (ЛД₅₀ Nt при внутрибрюшинном (в/б) введении мышам составляет 50 мг/кг [20]), в результате чего Nt не нашёл применения в клинической практике в качестве противовирусного ЭХТП. Токсичность 15Lys-bis-Nt существенно ниже – ЛД₅₀ при в/б введении превышает 300 мг/кг [21].

В опытах *in vitro* показано, что бис-Nt обеспечивают значительное усиление (в 3–8 раз) противогерпетического действия имеющих практическое значение модифицированных нуклеозидов (АЦВ, ганцикловира, 5-бромвинил-2'-дезоксифуридина и других), ФМК, глицирризиновой кислоты и α2-интерферона [16, 19].

Важно, что проведение серийного пассирования ВПГ-1 в присутствии 15Lys-bis-Nt или его комбинации с АЦВ не привело к снижению чувствительности вируса к 15Lys-bis-Nt (возможно, для нарушения связывания бис-Nt с АТ-трактом требуются множественные мутации или они летальны для вируса), в то время как чувствительность популяции вируса к АЦВ при пассировании в присутствии комбинации соединений постепенно сни-

жалась, но медленнее, чем при пассировании вируса в аналогичных условиях в присутствии одного АЦВ [16].

На модели генерализованной летальной ГИ у мышей установлен защитный эффект 15Lys-bis-Nt при в/б введении, подтверждён синергидный характер взаимодействия 15Lys-bis-Nt и АЦВ [21]. Эффективность 15Lys-bis-Nt при использовании в виде 0,15% мази при экспериментальном кожном герпесе у морских свинок, вызванном ВПГ-1, хорошо сопоставима с эффективностью 5% мази АЦВ [22]. Таким образом, соединения класса бис-Nt могут представлять интерес для дальнейшей разработки с целью создания на их основе ЭХТП (в том числе комбинированных) для лечения ГИ, устойчивых к АЦВ.

Ингибиторы ХПК

ХПК, входящий в состав репликативного комплекса, совершенно необходим для осуществления репликации ДНК ВПГ и потому представляет собой превосходную мишень для антивирусной терапии. Он включает 3 вирусных белка – хеликазную и праймазную субъединицы, а также кофактор, кодируемые генами *UL5*, *UL52* и *UL8*, соответственно. ХПК раскручивает двухцепочечную вирусную ДНК с образованием репликативной вилки и генерирует праймеры для синтеза ДНК [23].

Содержащее триазолилсульфонамид соединения **прителивир** (ПТВ, «AiCuris Anti-infective Cures GmbH», Германия; см. таблицу) обладает высокой анти-ВПГ-активностью *in vitro*, включая АЦВ-резистентные штаммы: активность в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 в 15–70 раз выше, чем у АЦВ [24, 25]. В опытах на лабораторных животных – мышах, крысах (летальная инфекция), морских свинок (модели кожной инфекции и генитального герпеса (ГГ) и кроликах (офтальмогерпес) – при оральном и местном введении ПТВ оказался значительно активнее, чем АЦВ и Вал-АЦВ, в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2. Например, орально ПТВ можно вводить в разовых дозах, в 15–70 раз меньших, чем Вал-АЦВ. ПТВ сохраняет эффективность даже при отсрочке начала лечения, не проявляет системной токсичности, эффективно подавляет рецидивы заболевания и бессимптомное выделение вируса (репликация ВПГ не обнаруживается в нейронах леченых животных), а также имеет благоприятные фармакокинетические параметры [25, 26].

Скорость формирования резистентности у ВПГ к ПТВ *in vitro* существенно ниже, чем к АЦВ. Однако резистентные к ПТВ штаммы удалось выделить из клинического материала от пациентов, не получавших ранее это соединение [27]. Их патогенные и вирулентные свойства не изменены. Резистентность обусловлена одиночными заменами в *pUL5* (G352R или K356Q/N/T) либо *pUL52* (A899T). Примечательно, что вирус, одновременно содержащий мутации в генах *UL5* (K356T) и *UL52* (A899T), в 2500 раз менее чувствителен к ингибитору (для сравнения: мутация K356T в *pUL5* приводит к 100-кратной резистентности, а мутация A899T в *pUL52* – к 43–100-кратной резистентности). Вероятно, ПТВ взаимодействует с обоими компонентами ХПК [27, 28].

Гены ВПГ *UL5*, *UL52* и *UL8* гомологичны генам *UL105*, *UL70* и *UL102* цитомегаловируса человека (ЦМВ) и генам *ORF55*, *ORF6* и *ORF52* ВВЗ [29], поэтому можно было бы ожидать, что ПТВ, ингибирующий активность ХПК ВПГ, будет обладать активностью и в отношении других членов семейства Herpesviridae. Однако спектр антивирусной активности ПТВ ограничен ВПГ-1 и ВПГ-2, в отношении ВВЗ его активность примерно в 1000 раз ниже.

В I и II фазах клинических испытаний была установ-

лена безопасность ПТВ. Так как частый приём препарата не требуется ($t_{1/2}$ в плазме крови 80 ч.), при проведении клинических испытаний (NCT01047540) 156 пациентов с диагнозом ГГ (наличие ВПГ-2 в организме было подтверждено лабораторно) получали ПТВ орально 1 раз в день по 5, 25 и 75 мг или 1 раз в неделю 400 мг либо плацебо в течение 28 дней. Наилучшие результаты были получены при использовании ПТВ в дозе 75 мг/день или 400 мг/нед: снижение вирусной нагрузки составило 68%, почти полностью прекратилось бессимптомное выделение ВПГ-2, а риск распространения вируса снизился на 87% по сравнению с группой, получавшей плацебо. В 2 раза сократились сроки регресса герпетических поражений. При этом частота нежелательных побочных эффектов не превышала таковую в контрольной группе даже при использовании ПТВ в высоких концентрациях [30]. Следующее испытание NCT01658826 II фазы было инициировано с целью изучения протективной активности ПТВ у пациентов с часто рецидивирующим ГГ, вызванным ВПГ-2 (частота эпизодов от 4 до 9 в год, приём препарата начинали в межрецидивный период). В первый день однократная доза ПТВ составляла 400 мг, затем 100 мг per os 1 раз в день в течение 27 дней. Вторая группа пациентов принимала Вал-АЦВ (500 мг 1 раз в день в течение 28 дней). При сравнении показателей клинической эффективности ПТВ и Вал-АЦВ было установлено, что в обеих группах участников были снижены частота субклинического выделения вируса (1,8% против 4,1%), частота развития и продолжительность рецидивов (2,4% и 3 дня против 5,3% и 6 дней), титр вируса в пробах генитальных секретов (3,2 lg против 3,7 lg копий ДНК/мл) [31]. К сожалению, при проводимом параллельно изучении безопасности сверхвысоких доз ПТВ (75–1000 мг/кг в сутки), в 70–900 раз превышающих максимальную дозу, получаемую пациентами, у обезьян появились нежелательные дерматологические и гематологические нарушения. Поэтому в июне 2013 г. FDA приняло решение досрочно остановить проведение текущего клинического исследования ПТВ NCT01658826, несмотря на то что у пациентов, прошедших полный курс терапии (более половины участников испытаний), на фоне приема ПТВ не было зафиксировано развитие серьезных неблагоприятных эффектов, а полученные результаты, как описано выше, носили позитивный характер.

Только в феврале 2017 г. было инициировано новое рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование (NCT02871492, II фаза) с целью оценки безопасности и эффективности 5% мази ПТВ для лечения рецидивирующего herpes labialis. Нанесение мази должно быть начато самим больным в течение часа после появления первых признаков развития рецидива (например, продромы). Мазь ПТВ, плацебо или крем Зовиракс должны наноситься на поражённую область 5 раз в день в течение 4 дней до полного выздоровления или максимально в течение 13 дней.

В марте 2017 г. начался набор участников для проведения ещё одного рандомизированного мультицентрового исследования безопасности и эффективности ПТВ для лечения мукоцитарной ВПГ-инфекции у лиц со сниженным иммунитетом, у которых клиническая неэффективность АЦВ обусловлена развитием резистентности у вируса, что должно быть подтверждено с помощью генотипического и/или фенотипического тестирования. Пациенты в первый день получают 4 таблетки ПТВ (400 мг/день), затем будут принимать по одной таблетке (100 мг/день). Контрольной группе пациентов будет вводить-

ся фоскарнет в виде инфузий (в дозе 40 мг/кг каждые 8 ч или 60 мг/кг каждые 12 ч). Курс в обоих случаях составит максимально 28 дней или, если заживление пораженных ВПГ произойдет раньше, дополнительно в течение 7 дней после заживления (NCT03073967, II фаза).

Другая группа противогерпетических аминотиазолил-фенилсодержащих соединений («Boehringer Ingelheim», Германия) также терминирует элонгацию вирусной ДНК как результат ингибирования хеликазной, праймазной и ДНК-зависимой АТФазной функций ВПГ и проявляет анти-ВПГ-активность в наномолярных концентрациях. На модели кожного герпеса у мышей, вызванного ВПГ-1, показано, что одно из соединений этого ряда **BILS 179 BS** (см. таблицу) при введении *per os* в дозах 75–100 мг/кг в день более чем на 95% снижает число герпетических элементов и ускоряет заживление по сравнению с плацебо. Аналогичные результаты получены на модели ГГ у мышей, вызванного ВПГ-2 (**BILS 179 BS** вводили *per os*, 25–200 мг/кг/день). Полученный эффект значительно превосходил эффект АЦВ на обеих моделях и сохранялся даже при введении **BILS 179 BS** через 65 ч после заражения. Антивирусная активность **BILS 179 BS** ВПГ-специфична, он не ингибирует репликацию других членов семейства *Herpesviridae* [32].

Биодоступность **BILS 45 BS** (*N*-[2-[4-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)анилино]-2-оксоэтил]-*N*-бензилпиримидин-4-карбоксамид), являющегося аналогом **BILS 179 BS**, при однократном оральном введении мышам в дозе 25 мг/кг составляет 49%, а C_{max} в плазме 31,5 мкМ достигается через 0,4 ч и в 200 раз превышает ИД₅₀ (0,13–0,25 мкМ). Введение **BILS 45 BS** *per os* при экспериментальной кожной инфекции мышей, вызванной ВПГ-1, практически полностью предупреждает развитие кожных герпетических поражений. Активность соединения намного выше, чем у АЦВ, и сохраняется в отношении штаммов, резистентных к АЦВ и ФМК. При этом частота приема **BILS 45 BS** ниже по сравнению с АЦВ (100 мг/кг в день и 125 мг/кг 3 раза в день, соответственно) [33].

У вариантов ВПГ-1, резистентных к **BILS 22 BS** (*N*-[2-[4-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)анилино]-2-оксоэтил]-*N*-бензилциклогексанкарбоксамид); $C_{25}H_{27}N_4O_2S$, Mr 447,58; см. таблицу), другому аналогу **BILS 179 BS**, были идентифицированы две замены в хеликазе *pUL5* (K356N, G352V, снижающие чувствительность вируса в 2500 и 316 и более раз), которые обуславливают глубокую резистентность к ПТВ (более 500 000- и 400-кратную соответственно). Чувствительность к АЦВ, а также патогенность и способность реактивироваться из латентного состояния у полученных вирусных мутантов не изменены. Примечательно, что замена A899T, детектированная в праймазе *pUL52* ПТВ-резистентных вариантов ВПГ-1, не приводит к кросс-резистентности к **BILS 22 BS** [34]. В соответствии с пресс-релизом, размещенным на сайте «Boehringer Ingelheim», разработка этой серии соединений прекращена по инициативе компании-разработчика в связи с изменением приоритетного направления для финансирования.

Еще одно соединение – оксадиазофенильное производное **аменамевир (АМВ)**, «Astellas Pharma Inc.», Япония; см. таблицу) ингибирует активность ХПК и проявляет высокую противовирусную активность *in vitro*, хорошо сопоставимую с активностью ПТВ в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2. Однако, в отличие от ПТВ, АМВ оказался в той же степени эффективен и на модели ВВЗ, включая АЦВ-резистентные штаммы [35–37].

In vitro показано, что АМВ в комбинации с АЦВ или

ПЦВ проявляет синергидный эффект на моделях ВПГ-1, ВПГ-2 и ВВЗ. При кожном герпесе у мышей (зостер-форма) сочетанное применение АМВ и Вал-АЦВ обеспечивает аддитивный (ВПГ-2) или синергидный (ВВЗ) характер взаимодействия [36].

При оральном введении на модели кожного герпеса у мышей (зостер-форма) АМВ проявляет высокую анти-ВПГ-1-активность, превосходящую таковую Вал-АЦВ. Так, при использовании АМВ или Вал-АЦВ в дозе 30 мг/кг по схеме дважды в день в течение 5 дней смертность животных составила 10 и 30%, соответственно, при 90% смертности в контроле [35]. Аналогичные результаты были получены при сравнительном изучении эффективности АМВ и Вал-АЦВ на модели ГГ морских свинок: АМВ проявлял выраженный противовирусный эффект, даже если его введение (орально 30 мг/кг) начинали после появления первых симптомов заболевания. Улучшение наблюдалось уже через сутки. При введении Вал-АЦВ аналогичный эффект был получен только после трех дней лечения при использовании гораздо более высокой разовой дозы (300 мг/кг) [37].

В 2010 г. первое клиническое исследование безопасности АМВ NCT00870441 I фазы, проводимое в США, было прервано из-за развития серьезных нежелательных эффектов (результаты не опубликованы). Дальнейшие испытания эффективности и безопасности препарата были продолжены в Японии.

Клиническое исследование АМВ (NCT00486200, II фаза) показало, что пероральный прием препарата (100, 200 и 400 мг/день в течение 3 дней или 1200 мг однократно) для лечения ГГ приводит к сокращению сроков заживления герпетических поражений на 20–38 ч (в зависимости от дозы) у всех больных. Полученный эффект хорошо сопоставим с эффектом Вал-АЦВ, принимаемого по 500 мг 2 раза в день в течение 3 дней. Побочных эффектов не обнаружено [38]. Важно, что столь короткосрочный курс терапии АМВ не приводит к формированию резистентности. Однако в лабораторных условиях получен резистентный к АМВ мутант ВВЗ, содержащий 2 мутации в гене *ORF55* (хеликаза) – N336K и R446K – и 1 мутацию в гене *ORF6* (праймаза) N939D [35].

В 2013 – 2016 гг. были проведены двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания АМВ в рамках III фазы с целью изучения эффективности и безопасности препарата у пациентов с орофациальным герпесом или ГГ (200 мг *per os* 1 раз в день; NCT02209324, NCT01959295) или герпесом зостер (200 или 400 мг *per os* 1 раз в день; лечение начинали не позднее чем через 72 ч после появления сыпи; пациенты контрольной группы получали Вал-АЦВ по 1000 мг 3 раза в день; NCT01959841). Спонсор – «Maruho Co., Ltd.» (Япония). К сожалению, полученные результаты до настоящего времени не опубликованы.

Таким образом, ингибиторы ХПК несомненно представляют практический интерес как противогерпетические ЭХТП, механизм действия которых принципиально отличается от такового модифицированных нуклеозидов. Отсутствие кросс-резистентности с АЦВ позволяет рассматривать эту группу ингибиторов в качестве альтернативных ЭХТП для лечения АЦВ-резистентных инфекций ВПГ-1 и ВПГ-2. Вместе с тем целесообразно проведение дальнейших исследований профиля безопасности ПТВ и АМВ при длительном приеме, а также поиска их аналогов с менее выраженной системной токсичностью.

Ингибиторы герпетической протеазы

Протеаза ВПГ кодируется геном *UL26*. Первичный транскрипт гена обладает протеазной активностью – нарезает капсидный белок около его С-конца, а также способен к самонарезанию [39].

Герпетические протеазы необходимы для продукции инфекционных вирусных частиц, и супрессия их функции приводит к ингибированию репродукции герпесвирусов. Ряд свойств герпетических протеаз делает их привлекательными в качестве мишени для разработки новых ЭХТП. Протеазы ВПГ-1, ВПГ-2, ВВ3 и ЦМВ человека являются уникальным классом сериновых протеаз с каталитической триадой Ser-His-His, имеют гомологичные последовательности и негомологичны другим протеазам [40–42].

1,4-дигидроксинафталин и **3 нафтохинона (1,4-нафтохинон, 5-гидрокси-1,4-нафтохинон и 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинон;** см. таблицу) являются высокоэффективными ингибиторами протеаз ВПГ-1 и ЦМВ. Среди всех проверенных дигидроксинафталинов 1,4-дигидроксинафталин является самым мощным ингибитором протеазы ВПГ-1. Дигидроксинафталины, содержащие гидроксигруппы в других положениях, либо существенно менее активны, либо не проявляют противовирусной активности даже в концентрации 100 мкМ. Несмотря на сходство структур, 1,4-дигидроксинафталин ингибирует протеазу ВПГ-1 по конкурентному механизму, тогда как 3 нафтохинона являются неконкурентными ингибиторами. Действие этих соединений селективно в отношении герпетических протеаз, они не проявляют существенной ингибирующей активности против сериновых протеаз млекопитающих (химотрипсин, трипсин, калликреин, плазмин, тромбин и фактор Ха) в концентрации 100 мкМ [43]. Таким образом, вышеописанные непептидные соединения могут представлять интерес для дальнейшего изучения их активности *in vivo*.

Ингибиторы РНКазы Н (терминазы и/или SSB-белка ICP8)

Обратная транскриптаза (ОТ) и интеграза (ИН) ВИЧ-1 обладают активностью РНКазы Н. Известны соединения, супрессирующие репродукцию ВИЧ-1 благодаря связыванию с рибонуклеазными сайтами ИН и/или ОТ [44, 45]. Недавно установлено, что ряд ингибиторов РНКазы Н ВИЧ-1 (гидрокситрополоны, гидроксиксантеноны, аминоксианотиофены и другие) подавляют репродукцию ВПГ *in vitro*. Наиболее активные из них гидрокситрополоны в нецитотоксичных концентрациях ($IC_{50} > 100$ мкМ) эффективны в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2, включая АЦВ-резистентные (ТК-дефицитные) штаммы. ID_{50} для ВПГ-1 и ВПГ-2 составляют 0,08–1,94 и 0,22–4,12 мкМ, ХТИ >52 – >1235 и >24 – >455 , соответственно. Величины ID_{50} этой группы соединений сопоставимы с ID_{50} АЦВ (0,16 и 1,40 мкМ), а на примере одного из этих соединений **118** (см. таблицу) показано, что при его сочетанном использовании с АЦВ наблюдается выраженный взаимоусиливающий эффект [46, 47].

Механизм действия гидрокситрополонов до конца не ясен, но наиболее вероятными биомишенями этой группы соединений представляются два белка ВПГ, у которых идентифицированы активные сайты РНКазы Н – большая субъединица терминазы ВПГ *pUL15* [48–50] и *pUL29* (ICP8), связывающий одноцепочечную ДНК (ssДНК) [51]. Благодаря РНКазе Н-активности термина-

за ВПГ катализирует нарезание синтезирующейся конкатемерной ДНК ВПГ на линейные геномные молекулы и упаковку их в капсиды [50], а ICP8 проявляет свойства рекомбиназы и вместе с нуклеазой ВПГ *UL12* участвует в гомогенной рекомбинации между длинной двухцепочечной линейной молекулой и кольцевой молекулой ssДНК в процессе репликации [52].

Показано, что молекулы α -гидрокситрополонов связываются с активным центром *pUL15*, тем самым прерывая катализ [48]. Поскольку гены, кодирующие структуру большой субъединицы терминазы, высококонсервативны в семействе Herpesviridae, небольшие молекулы-антагонисты РНКазы Н могут иметь широкий спектр действия. Действительно, гидрокситрополоны ингибируют репродукцию ЦМВ человека [46].

Среди ингибиторов ИН выявлено несколько гидразидных соединений и оксоизоиндолов, снижающих титр ВПГ-1 и ВПГ-2 на 5–7 порядков в концентрации 100 мкМ. **XZ45** проявляет наибольшую активность (см. таблицу). Установлено, что в клетках, инфицированных ВПГ-1, **XZ45** не влияет на связывание ICP8 с ssДНК, но блокирует синтез и рекомбинацию вирусной ДНК путём ингибирования функции рекомбиназы ICP8. Однако синтез вирусной ДНК в присутствии **XZ45** супрессирован только в 50 раз, что значительно меньше, чем 1000-кратное снижение накопления вируса в тех же условиях. [53]. Видимо, ингибирование репродукции ВПГ только частично обеспечивается подавлением синтеза вирусной ДНК, и действие **XZ45** связано не только с ICP8, но и с другими мишенями. Частично эффект **XZ45** может определяться ингибированием нуклеазной функции терминазы [49, 50]. Эта гипотеза подтверждается следующими данными. *In vitro* не удалось селекционировать вариант ВПГ-1, резистентный к **XZ45** в процессе пассирования вируса в присутствии **XZ45**. Медленное формирование резистентности к этой группе соединений или даже невозможность получения резистентных штаммов можно объяснить несколькими причинами: связанные с резистентностью мутации летальны для вируса; резистентность может развиваться только при условии возникновения мутаций одновременно в двух или более вирусных белках-мишенях или в белке-мишени клетки, который более важен для вирусной репликации, чем для клеточного роста [53].

Помимо ВПГ, **XZ45** ингибирует репродукцию ЦМВ человека и индукцию герпесвируса саркомы Капоши из латентного состояния *in vitro* [53].

Таким образом, ингибиторы РНКазы Н ВПГ имеют потенциал как платформа для создания средств широкого противогерпесвирусного действия. Если учесть, что инфекция ВПГ-2 повышает вероятность передачи и заражения ВИЧ-1, стимулирует репликацию ВИЧ-1 в клетках, а ГИ являются ВИЧ/СПИД-сопутствующими инфекциями, разработка ЭХТП, эффективных одновременно против ГИ и ВИЧ-1, весьма желательна.

Ингибиторы портового белка ВПГ

Сборка капсидов герпесвирусов *de novo*, как и синтез герпетической ДНК, осуществляется в ядре клетки. Вновь синтезированные молекулы вирусной ДНК после нарезания упаковываются в капсиды через сформированный 12 молекулами белка *UL6* портал [54], после чего образовавшиеся нуклеокапсиды транспортируются из ядра в цитоплазму.

WAY-150138 (см. таблицу) ингибирует репродукцию ВПГ-1, но эффект штаммоспецифичен: образование бля-

шек штаммом Patton полностью предотвращается в присутствии 20 мкМ WAY-150138, тогда как для штамма KOS ингибирование не превышает 40% в присутствии 101 мкМ. Соединение не влияет на репликацию вирусной ДНК и сборку вирусного капсида. Однако в присутствии WAY-150138 ингибируется упаковка вирусной ДНК в капсиды. Мутации, ассоциированные с резистентностью к WAY-150138, локализованы в гене *UL6* портового белка [55].

Потенциальные клеточные мишени для разработки анти-ВПГ ЭХТП

В репродукции вирусов участвуют не только вирусные белки, но и белки клетки-хозяина, которые также можно рассматривать в качестве антивирусных мишеней.

Клеточные циклинзависимые киназы (cyclin-dependent kinase – cdk)

Cdk требуются для репликации ВПГ, так как в инфицированных клетках активируется комплекс cdk2/cdk1. Вероятно, cdk2 – один из факторов, необходимых для реактивации ВПГ из латентного состояния: cdk2 не экспрессируется в находящихся в покое нейронах, но при стрессовом стимулировании начинается синтез ядерной cdk2, и параллельно с этим происходит реактивация ВПГ, а в присутствии специфичного ингибитора cdk2 реактивация ВПГ-1 в нейронах ингибируется [56].

Росковитин (РКВ, ингибитор cdk1, cdk2, cdk3, cdk5 клетки; см. таблицу) обладает выраженной антивирусной активностью *in vitro* в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ при добавлении в экспериментальную систему в самых ранних стадиях инфекции (в первые 3 ч). РКВ влияет на репликацию вирусной ДНК, подавляя активность cdk клетки, необходимых для фосфорилирования белка ретинобластомы и высвобождения связанного с ним транскрипционного фактора E2F, в функцию которого входит активация транскрипционных факторов, вовлеченных в синтез вирусной ДНК. Кроме того, РКВ супрессирует инициацию транскрипции сверхранних (*ICP4*, *ICP22* и *ICP0*) и ранних (*ICP8* и *TK*) генов ВПГ, влияет на фосфорилирование вирусных белков *ICP4* и *ICP0*; нарушает способность *ICP0* к уничтожению или деградации клеточных белков, связанных с ядерными структурами *ND10* [57].

ЭХТП, ингибирующие активность cdk, одинаково эффективно ингибируют репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2, включая штаммы с множественной лекарственной резистентностью. Несмотря на неоднократные попытки получить устойчивые к этим соединениям штаммы ВПГ-1, до сих пор не удалось их изолировать. Видимо, это объясняется с тем, что механизм их антивирусного действия связан как с вирусными, так и с клеточными белками.

Ингибиторы биосинтеза полиаминов

Известно, что в заражённых ВПГ-1 клетках сохраняется биосинтез полиаминов, а экспрессия двух ключевых ферментов этого процесса, S-аденозилметиониндекарбоксилазы (SAMDC) и орнитиндекарбоксилазы, не нарушается [58]. Эти данные позволяют предположить, что полиамины участвуют в репродуктивном цикле ВПГ-1. Действительно, вирионы ВПГ-1 содержат 2 типа полиаминов – спермидин в оболочке и спермин в нуклеокапсиде. Кроме того, полиамины вовлечены в репликацию ДНК ВПГ-1 [58, 59]. Специфический ингибитор SAMDC – метилглиоксаль-бис-гуанингидразон (LP082150; OR013931; 2-[(1-[(диаминометилиден)амино]имино}-пропан-2-илиден)амино]гуанидина гидрат дигидрохло-

гид; 2-[1-(диаминометилиден)гуанидин]пропан-2-илиденамино]гуанидин; $C_5H_{12}N_8 \times H_2O \times 2HCl$, Mг 257,12 (ангидрид)) подавляет репликацию ВПГ-1 и ВПГ-2 в культуре клеток (в том числе клинических изолятов, резистентных к традиционным антивирусным ЭХТП – АЦВ и ФМК), при этом эффективность ингибирования возрастает, если клетки подвергнуть преобработке этим соединением до вирусной адсорбции или до сверхранних и ранних этапов инфекции [58]. Следовательно, ингибиторы SAMDC и других ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе полиаминов, можно рассматривать в качестве кандидатов для создания анти-ВПГ ЭХТП.

Ингибиторы топоизомеразы II

Клеточная топоизомераза II особенно интересна потому, что это один из ключевых ферментов, требуемых для синтеза ДНК ВПГ, который не кодируется вирусным геномом. Недавно в качестве возможных антигерпетических агентов были изучены ингибиторы топоизомеразы II триарилзамещённые гетероциклические соединения, включая акридоны (9-гидроксиакридины), ксантоны (оксibenзофеноны) и производные акридина. Установлена их способность ингибировать репликацию ВПГ, наиболее вероятно как следствие блокирования связывания топоизомеразы II с ДНК и нарушения процесса релаксации суперспирализованной ДНК. Однако селективность действия этих соединений невелика: ХТИ не превышает 3,8 [60].

Заключение

Обобщая вышеизложенное, можно заключить следующее. К настоящему времени установлены все существенные для репродукции герпесвирусов вирусные белки, каждый из которых можно рассматривать как потенциальную мишень для ЭХТП. Такие ЭХТП, направленно ингибирующие вирусспецифические функции, малотоксичны, высокоселективно ингибируют репродукцию одного или нескольких членов семейства герпесвирусов и редко обладают противовирусной активностью широкого спектра. Однако существует вероятность возникновения резистентности к таким соединениям.

ЭХТП, созданные на базе соединений, использующих в качестве мишеней белки клетки-хозяина, вовлеченные в репродукцию герпесвирусов, теоретически должны иметь ряд преимуществ: способность ингибировать более широкий диапазон вирусов и низкую вероятность появления устойчивых вирусных штаммов. Действительно, ингибиторы cdk2 подавляют репликацию не только ВПГ и других герпесвирусов, включая вирусы с лекарственной резистентностью, но даже неродственных вирусов, например, ВИЧ-1. Однако существенный недостаток этой стратегии состоит в том, что соединения, действующие на клеточные белки, могут оказаться высокотоксичными для клеток.

Важно отметить, что ингибиторы клеточной cdk5, видимо, не только обладают активностью в отношении реплицирующихся вирусов, но также ингибируют реактивацию ВПГ из латентного состояния, что может позволить не только купировать острые эпизоды, но и предотвращать рецидивы заболевания.

Соединения, использующие в качестве биомишени белки, формирующие ХПК (ПТВ и АМВ), проходят клинические испытания II и III фаз, кроме того, успешно завершены клинические испытания микробицида SPL7013 в рамках II фазы. Введение в практику соединений с механизмом действия, отличающимся от такового использующихся в на-

стоящее время в медицинской практике ЭХТП, позволит существенно увеличить эффективность противовирусной химиотерапии благодаря расширению возможностей для разработки высокоэффективных комбинаций ЭХТП. При сочетанном использовании ЭХТП с неперекрывающимися механизмами действия, ингибирующих функции различных вирусных и/или клеточных белков, не только создаются условия для снижения токсического воздействия ЭХТП на макроорганизм, предотвращения или значительного уменьшения вероятности селекции и распространения устойчивых к ЭХТП вариантов вирусов, но и открывается перспектива для предотвращения реактивации вирусов из латентного состояния. Кроме того, в таких условиях создаётся возможность уменьшить дозы ЭХТП без потери активности, что понизит стоимость курса химиотерапии, особенно при проведении лечения и профилактики ГИ у лиц со сниженным иммунным статусом, нуждающихся в длительном приеме ЭХТП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 3, 5-14, 17, 18, 20, 23-60 см. REFERENCES)

- Информационный бюллетень ВОЗ. Вирус простого герпеса. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/>
- ВОЗ. Значимость устойчивости к противомикробным препаратам для общественного здравоохранения. Available at: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/ru/
- Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суrowая А.Н., Гурский Г.В., Галегов Г.А. Антигерпетическая активность димерных производных нетропсина. *Доклады Академии наук.* 2001; 380(4): 548-51.
- Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суrowая А.Н., Гурский Г.В., Галегов Г.А. Действие димерного аналога нетропсина 15Lys-bis-Nt и ацикловира на репродукцию вируса простого герпеса. Поиск вариантов вируса герпеса с лекарственной устойчивостью к 15Lys-bis-Nt и ацикловиру. *Доклады Академии наук.* 2015; 460(5): 595-600.
- Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суrowая А.Н., Гурский Г.В., Галегов Г.А. Антигерпетическая активность комбинаций производных нетропсина с модифицированными нуклеозидами и фосфоноуксусной кислотой на модели вируса герпеса простого первого типа в культуре клеток Vero. *Доклады Академии наук.* 2005; 400(6): 822-6.
- Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суrowая А.Н., Гурский Г.В., Галегов Г.А. Действие димерных производных нетропсина и их комбинаций с ацикловиrom на герпесвирусную инфекцию мышей. *Доклады Академии наук.* 2007; 43(6): 830-4.
- Андропова В.Л., Гроховский С.Л., Суrowая А.Н., Гурский Г.В., Дерябин П.Г., Львов Д.К. и др. Оценка активности производных бис-нетропсина на модели экспериментального кожного герпеса морских свинок. *Вопросы вирусологии.* 2013; 58(1): 32-5.

REFERENCES

- Fact sheet of WHO. Herpes Simplex Virus. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- Elion G.B. Acyclovir discovery, mechanism of action and selectivity. *J. Med. Virol.* 1993; (Suppl. 1): 2-6. PMID: 8245887
- Frobert E., Burrell S., Ducastelle-Lepretre S., Billaud G., Ader F., Casalegno J.S., et al. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir: an update from a ten-year survey in France. *Antiviral Res.* 2014; 111: 36-41. PMID: 25218782 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.08.013
- WHO. Public Health Importance of Antimicrobial Resistance. Available at: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/en/
- 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. PMID: 12135584
- Frobert E., Cortay J.C., Ooka T., Najioullah F., Thouvenot D., Lina B., et al. Genotypic detection of acyclovir-resistant HSV-1: characterization of 67 ACV-sensitive and 14 ACV-resistant viruses. *An-*

- tiviral Res.* 2008; 79(1): 28-36. PMID: 18336925 DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.01.153
- Spear P.G., Eisenberg R.J., Cohen G.H. Three classes of cell surface receptors for alphaherpesvirus entry. *Virology.* 2000; 275(1): 1-8. PMID: 11017782
- Keller M.J., Tuyama A., Carlucci M.J., Herold B.C. Topical microbicides for the prevention of genital herpes infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55(4): 420-3. PMID: 15743896 DOI: 10.1093/jac/dki056
- Price C.F., Tyssen D., Davie A., Evans S., Lewis G.R., Xia S., et al. SPL7013 Gel (VivaGel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24095. PMID: 21935377 PMCID: PMC3174146 DOI: 10.1371/journal.pone.0024095
- Smith C.C., Peng T., Kulka M., Aurelian L. The PK domain of the large subunit of herpes simplex virus type 2 ribonucleotidoreductase (ICP10) is required for immediate-early gene expression and virus growth. *J. Virol.* 1998; 72(11): 9131-41. PMID: 9765459 PMCID: PMC110331
- Idowu A.D., Fraser-Smith E.B., Poffenberger K.L., Herman R.C. Deletion of the herpes simplex virus type 1 ribonucleotidoreductase gene alters virulence and latency in vivo. *Antiviral Res.* 1992; 17(2): 145-56. PMID: 1313220
- Bonneau A.M., Kibler P., White P., Bousquet C., Dansereau N., Cordingley M.G. Resistance of herpes simplex virus type 1 to peptidomimetic ribonucleotidoreductase inhibitors: selection and characterization of mutant isolates. *J. Virol.* 1996; 70(2): 787-93. PMID: 8551616
- Duan J., Liuzzi M., Paris W., Lambert M., Lawetz C., Moss N., et al. Antiviral activity of a selective ribonucleotidoreductase inhibitor against acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(7): 1629-35. PMID: 9660995
- Koff A., Schwedes J.F., Tegtmeier P. Herpes simplex virus origin-binding protein (UL9) loops and distorts the viral replication origin. *J. Virol.* 1991; 65(6): 3284-92. PMID: 1851878 PMCID: PMC240986
- Andronova V.L., Grokhovskiy S.L., Surowaya A.N., Gurskiy G.V., Galegov G.A. Antiherpetic activity of dimeric derivatives of netropsin. *Doklady Akademii nauk.* 2001; 380(4): 548-51. (in Russian) PMID: 11727562
- Andronova V.L., Grokhovskiy S.L., Surowaya A.N., Gurskiy G.V., Galegov G.A. Effect of dimeric netropsin analogue 15Lys-bis-Nt and acyclovir on the reproduction of herpes simplex virus type 1. The search for variants of herpes virus with drug resistance to 15Lys-bis-Nt and acyclovir. *Doklady Akademii nauk.* 2015; 460(5): 595-600. (in Russian) PMID: 25772989 DOI: 10.1134/S1607672915010123
- Wemmer D.E. Ligands recognizing the minor groove of DNA: development and applications. *Biopolymers.* 1999-2000; 52(4): 197-211.
- Bazhulina N.P., Surowaya A.N., Gurskiy Y.G., Andronova V.L., Moiseeva E.D., Nikitin C.A., et al. Complex of the herpes simplex virus type 1 origin binding protein UL9 with DNA as a platform for the design of a new type of antiviral drugs. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2014; 32(9): 1456-73. PMID: 23879454 DOI: 10.1080/07391102.2013.820110
- Andronova V.L., Grokhovskiy S.L., Surowaya A.N., Gurskiy G.V., Galegov G.A. The antiviral activity of the combinations of netropsin derivatives with modified nucleosides and phosphonoacetic acid as estimated in the model of herpesvirus type 1 in a vero cell culture. *Doklady Akademii Nauk.* 2005; 400(6): 822-6. (in Russian) PMID: 15846992
- ChemDplus. A Toxnet Database. Netropsin. Available at: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemdplus/rn/1438-30-8>
- Andronova V.L., Grokhovskiy S.L., Surowaya A.N., Gurskiy G.V., Galegov G.A. Effect of dimeric derivatives of netropsin and their combinations with acyclovir on herpes simplex virus type 1 infection in mice. *Doklady Akademii Nauk.* 2007; 43(6): 830-4. (in Russian) PMID: 17546959
- Andronova V.L., Grokhovskiy S.L., Surowaya A.N., Gurskiy G.V., Deryabin P.G., L'vov D.K., et al. Estimation of activity of bis-netropsin derivatives based on a model of an experimental cutaneous herpes simplex virus disease of guinea pigs. *Voprosy virusologii.* 2013; 58(1): 32-5. (in Russian)
- Whitley R.J., Prichard M. A novel potential therapy for HSV. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(3): 273-4. DOI: 10.1056/NEJMe1313982.
- Field H.J., Huang M.L., Lay E.M., Mickleburgh I., Zimmermann H., Birkmann A. Baseline sensitivity of HSV-1 and HSV-2 clinical isolates and defined acyclovir-resistant strains to the helicase-primase inhibitor pritelivir. *Antiviral Res.* 2013; 100(2): 297-9. PMID: 24021190 DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.08.024/
- Betz U. A., Fischer R., Kleymann G., Hendrix M., Rubsamen-Waigmann H. Potent in vivo antiviral activity of the herpes simplex virus primase-helicase inhibitor BAY 57-1293. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(6): 1766-72. PMID: 12019088 PMCID: PMC127257
- Kaufman H.E., Varnell E.D., Gebhardt B.M., Thompson H.W., Atwal E., Rubsamen-Waigmann H., et al. Efficacy of a helicase-pri-

- mase inhibitor in animal models of ocular herpes simplex virus type 1 infection. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2008; 24(1): 34-42. PMID: 18201137 PMID: PMC2365309 DOI: 10.1089/jop.2007.0084
27. Sukla S., Biswas S., Birkmann A., Lischka P., Zimmermann H., Field H.J. Mismatch primer-based PCR reveals that helicase-primase inhibitor resistance mutations pre-exist in herpes simplex virus type 1 clinical isolates and are not induced during incubation with the inhibitor. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(7): 1347-52. PMID: 20453068 PMID: PMC2835512 DOI: 10.1093/jac/dkq135
 28. Biswas S., Kleymann G., Swift M., Tiley L.S., Lyall J., Aguirre-Hernández J., et al. A single drug-resistance mutation in HSV-1 UL52 primase points to a difference between two helicase-primase inhibitors in their mode of interaction with the antiviral target. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61(5): 1044-7. PMID: 18299638 DOI: 10.1093/jac/dkn057
 29. Davison A.J., Scott J.E. Complete DNA Sequence of Varicella-Zoster Virus. *J. Gen. Virol.* 1986; 67(Pt. 9): 1759-816. PMID: 3018124 DOI: 10.1099/0022-1317-67-9-1759
 30. Wald A., Corey L., Timmler B., Magaret A., Warren T., Tyring S., et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(3): 201-10. PMID: 24428466 DOI: 10.1056/NEJ-Moa1301150
 31. Walt A., Timmler B., Magaret A., Warren T., Tyring S., Johnston C., et al. Effect of pritelivir compared with valacyclovir on genital HSV-2 shedding in patients with frequent recurrences: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(23): 2495-503. DOI: 10.1001/jama.2016.18189
 32. Crute J.J., Grygion C.A., Hargrave K.D., Simoneau B., Faucher A.M., Bolger G., et al. Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors are active in animal models of human disease. *Nat. Med.* 2002; 8(4): 386-91. PMID: 11927945 DOI: 10.1038/nm0402-386
 33. Duan J., Liuzzi M., Paris W., Liard F., Browne A., Dansereau N., et al. Oral bioavailability and in vivo efficacy of the helicase-primase inhibitor BILS 45 BS against acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(6): 1798-804. PMID: 12760851 PMID: PMC155846
 34. Biswas S., Field H.J. Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors: resent findings from the study of drug resistance mutations. *Antivir. Chem. Chemother.* 2008; 19(1): 1-6. PMID: 18610552 DOI: 10.1177/095632020801900101
 35. Chono K., Katsumata K., Kontani T., Kobayashi M., Sudo K., Yokota T., et al. ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(8): 1733-41. PMID: 20534624 DOI: 10.1093/jac/dkq198
 36. Chono K., Katsumata K., Suzuki H., Shiraki K. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res.* 2013; 97(2): 154-60. PMID: 23261844 DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.12.006
 37. Katsumata K., Chono K., Sudo K., Shimizu Y., Kontani T., Suzuki H. Effect of ASP2151, a herpesvirus helicase-primase inhibitor, in a guinea pig model of genital herpes. *Molecules.* 2011; 16(9): 7210-23. PMID: 21869749 DOI: 10.3390/molecules16097210
 38. Tyring S., Wald A., Zadeikis N., Dhadda S., Takenouchi K., Rorig R. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. *J. Infect. Dis.* 2012; 205(7): 1100-10. PMID: 22351940 DOI: 10.1093/infdis/jis019
 39. Weinheimer S.P., McCann P.J., O'Boyle D.R., Stevens J.T., Boyd B.A., Drier D.A., et al. Autoproteolysis of herpes simplex virus type 1 protease releases an active catalytic domain found in intermediate capsid particles. *J. Virol.* 1993; 67(10): 5813-22. PMID: 8396657 PMID: PMC237999
 40. Chen P., Tsuge H., Almasy R.J., Gribskov C.L., Katoh S., Vanderpool D.L., et al. Structure of the human cytomegalovirus protease catalytic domain reveals a novel serine protease fold and catalytic triad. *Cell.* 1996; 86(5): 835-43. PMID: 8797829
 41. Dilanni C.L., Stevens J.T., Bolgar M., O'Boyle D.R., Weinheimer S.P., Colonna R.J. Identification of the serine residue at the active site of the herpes simplex virus type 1 protease. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(17): 12672-6. PMID: 8175677
 42. Qiu X., Janson C.A., Culp J.S., Richardson S.B., Debouck C., Smith W.W., et al. Crystal structure of varicella-zoster virus protease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94(7): 2874-9. PMID: 9096314 PMID: PMC20290
 43. Matsumoto M., Misawa S., Chiba N., Takaku H., Hayashi H. Selective nonpeptidic inhibitors of herpes simplex virus type 1 and human cytomegalovirus proteases. *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 24(3): 236-41. PMID: 11256477
 44. Budihias S.R., Gorshkova I., Gaidamakov S., Wamiru A., Bona M.K., Parniak M.A., et al. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase-associated ribonuclease H activity by hydroxylated tropolones. *Nucleic. Acids Res.* 2005; 33(4): 1249-56. PMID: 15741178 PMID: PMC552956 DOI: 10.1093/nar/gki268
 45. Chung S., Himmel D.M., Jiang J.K., Wojtak K., Bauman J.D., Rausch J.W., et al. Synthesis, activity, and structural analysis of novel α -hydroxytropolone inhibitors of human immunodeficiency virus reverse transcriptase-associated ribonuclease H. *J. Med. Chem.* 2011; 54(13): 4462-73. PMID: 21568335 PMID: PMC3133734 DOI: 10.1021/jm2000757
 46. Tavis J.E., Wang H., Tollefson A.E., Ying B., Korom M., Cheng X., et al. Inhibitors of nucleotidyltransferase superfamily enzymes suppress herpes simplex virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(12): 7451-61. PMID: 25267681 PMID: PMC4249532 DOI: 10.1128/AAC.03875-14
 47. Ireland P.J., Tavis J.E., D'Erasmus M.P., Hirsch D.R., Murelli R.P., Cadiz M.M., et al. Synthetic α -hydroxytropolones inhibit replication of wild-type and acyclovir-resistant herpes simplex viruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(4): 2140-9. DOI: 10.1128/AAC.02675-15
 48. Masaoka T., Zhao H., Hirsch D.R., D'Erasmus M.P., Meck C., Varnado B., et al. Characterization of the C-Terminal Nuclease Domain of Herpes Simplex Virus pUL15 as a Target of Nucleotidyltransferase Inhibitors. *Biochemistry.* 2016; 55(5): 809-19. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b01254
 49. Nadal M., Mas P.J., Blanco A.G., Arnan C., Solà M., Hart D.J., et al. Structure and inhibition of herpesvirus DNA packaging terminase nuclease domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(37): 16078-83. PMID: 20805464 PMID: PMC2941324 DOI: 10.1073/pnas.1007144107
 50. Selvarajan Sigamani S., Zhao H., Kamau Y.N., Baines J.D., Tang L. The structure of the herpes simplex virus DNA-packaging terminase pUL15 nuclease domain suggests an evolutionary lineage among eukaryotic and prokaryotic viruses. *J. Virol.* 2013; 87(12): 7140-8. PMID: 23596306 PMID: PMC3676077 DOI: 10.1128/JVI.00311-13
 51. Bryant K.F., Yan Z., Dreyfus D.H., Knipe D.M. Identification of a divalent metal cation binding site in herpes simplex virus 1 (HSV-1) ICP8 required for HSV replication. *J. Virol.* 2012; 86(12): 6825-34. PMID: 23596306 PMID: PMC3676077 DOI: 10.1128/JVI.00311-13
 52. Reuven N.B., Staire A.E., Myers R.S., Weller S.K. The herpes simplex virus type 1 alkaline nuclease and single-stranded DNA binding protein mediate strand exchange in vitro. *J. Virol.* 2003; 77(13): 7425-33. PMID: 12805441 PMID: PMC164775
 53. Yan Z., Bryant K.F., Gregory S.M., Angelova M., Dreyfus D.H., Zhao X.Z., et al. HIV integrase inhibitors block replication of alpha-, beta-, and gammaherpesviruses. *MBio.* 2014; 5(4): e01318-14. DOI: 10.1128/mBio.01318-14
 54. Trus B.L., Cheng N., Newcomb W.W., Homa F.L., Brown J.C., Steven A.C. Structure and polymorphism of the UL6 portal protein of herpes simplex virus type 1. *J. Virol.* 2004; 78(22): 12668-71. PMID: 15507654 PMID: PMC525097 DOI: 10.1128/JVI.78.22.12668-12671.2004
 55. van Zeijl M., Fairhurst J., Jones T.R., Vernon S.K., Morin J., La Rocque J., et al. Novel class of thiourea compounds that inhibit herpes simplex virus type 1 DNA cleavage and encapsidation: resistance maps to the UL6 gene. *J. Virol.* 2000; 74(19): 9054-61. PMID: 10982350 PMID: PMC102102
 56. Schang L.M., Bantly A., Schaffer P.A. Explant-induced reactivation of herpes simplex virus occurs in neurons expressing nuclear cdk2 and cdk4. *J. Virol.* 2002; 76(15): 7724-35. PMID: 12097586 PMID: PMC136347
 57. Schang L.M., Rosenberg A., Schaffer P.A. Roscovitine, a specific inhibitor of cellular cyclin-dependent kinases, inhibits herpes simplex virus DNA synthesis in the presence of viral early proteins. *J. Virol.* 2000; 74(5): 2107-20. PMID: 10666240 PMID: PMC111691
 58. Greco A., Callè A., Morfin F., Thouvenot D., Cayre M., Kindbeiter K., et al. S-adenosyl methionine decarboxylase activity is required for the outcome of herpes simplex virus type 1 infection and represents a new potential therapeutic target. *FASEB J.* 2005; 19(9): 1128-30. PMID: 15863396 DOI: 10.1096/fj.04-2108fje
 59. Francke B. Cell-free synthesis of herpes simplex virus DNA: the influence of polyamines. *Biochemistry.* 1978; 17(25): 5494-9. PMID: 215202
 60. Goodell J.R., Madhok A.A., Hiasa H., Ferguson D.M. Synthesis and evaluation of acridine- and acridone-based anti-herpes agents with topoisomerase activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; 14(16): 5467-80. PMID: 16713270 DOI: 10.1016/j.bmc.2006.04.044

Поступила 01.11.17

Принята в печать 12.12.17