

© ГАЛЕГОВ Г.А., АНДРОНОВА В.Л., 2019

Галегов Г.А., Андропова В.Л.

АнтиВИЧ/СПИД-ПРЕПАРАТ 6НР: АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ, ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

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

Новый отечественный антиретровирусный препарат 6НР (аммоний-3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-карбомойлфосфонат) проявляет высокий уровень антиВИЧ-активности в культурах лимфобластоидных клеток. В целом организме 6НР превращается в азидотимидин, а фармакокинетические параметры последнего указывают на пролонгированный характер его действия *in vivo*, что является важным показателем, позволяющим сформировать оптимальные лечебные схемы в процессе клинического применения. Комплекс антивирусных свойств 6НР, результаты исчерпывающего доклинического исследования и изучения безопасности и переносимости у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, включая важные первые данные его применения в качестве специфического антиВИЧ/СПИД-препарата, несомненно, указывают на перспективность и целесообразность его дальнейшего клинического применения у больных с ВИЧ-инфекцией, в том числе в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: аналитический обзор; ВИЧ/СПИД-инфекция; химиотерапия; лекарство; предшественник азидотимидина.

Для цитирования: Галегов Г.А., Андропова В.Л. АнтиВИЧ/СПИД-препарат 6НР: антивирусная активность, доклиническое изучение. Эффективность у взрослых ВИЧ-инфицированных больных. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(1): 12-15
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-12-15>

Galegov G.A., Andronova V.L.

AntiHIV/AIDS DRUG 6HP: ANTIVIRAL ACTIVITY, PRE-CLINICAL STUDY. EFFICIENCY IN ADULT HIV-INFECTED PATIENTS

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

The new domestic antiretroviral drug 6HP, which is ammonium-3'-azido-3'-deoxythymidine-5'-carbomoylphosphonate, shows a high level of anti-HIV activity in cultures of lymphoblastoid cells. In a organism, the 6HP is converted to azidothymidine, and the its pharmacokinetic parameters indicate a prolonged nature of action of this compound *in vivo*. It is an important indicator that allows to formulate optimal therapeutic regimens during clinical application of 6HP. The complex of its antiviral properties and the results of its exhaustive preclinical study, as well as the results of studying its safety and tolerability in adult HIV-infected patients, including important first data of its use as a specific therapeutic anti-HIV / AIDS drug, certainly indicate on its prospects and its usefulness in clinical use in patients with HIV infection, including as part of combination antiretroviral therapy.

Keywords: analytical review; HIV/AIDS infection; chemotherapy; drug; azidothymidine prodrug.

For citation: Galegov G.A., Andronova V.L. AntiHIV/AIDS drug 6HP: antiviral activity, pre-clinical study. Efficiency in adult HIV-infected patients. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(1): 12-15. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-12-15>

For correspondence: Georgij A. Galegov, Prof., Sc.D., Head of the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, «N.F. Gamaleya NRCM», Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: andronova.vl@yandex.ru

Information about authors:

Galegov G.A., <http://orcid.org/0000-0001-6162-1650>Andronova V.L., <http://orcid.org/0000-0002-2467-0288>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received 10 April 2018

Accepted 26 April 2018

По мнению экспертов ВОЗ, одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения во всем мире остается ВИЧ/СПИД-инфекция: в соответствии с официальными данными, только в 2017 г. ВИЧ-инфекцию приобрели 1,8 млн человек, и общее число ВИЧ-инфицированных на сегодняшний день достигло 37 млн.; более 35 млн умерли от причин, связанных с ВИЧ, из них 940 тыс. – в 2017 г. [1].

Антиретровирусная лекарственная терапия ВИЧ-инфекции и СПИДа впервые стала осуществляться в США с середины 1980-х годов, когда был открыт первый лечебный высокоспецифический нуклеозидный препарат азидотимидин (АЗТ, ретровир), относящийся к классу ингибиторов обратной транскриптазы. Вплоть до настоящего времени в лекарственную терапию ВИЧ вводятся новые препараты, относящиеся к классам ин-

Для корреспонденции: Галегов Георгий Артемьевич, доктор биологических наук, профессор, руководитель 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

гибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (нуклеозидные и нуклеозидные), ингибиторы протеазы ВИЧ, ингибиторы проникновения ВИЧ в клетку и ингибиторы интегразы ВИЧ [2–4]. Огромный прогресс в лечении ВИЧ-инфекции достигнут благодаря применению комбинаций антиВИЧ-препаратов с различным механизмом действия. Благодаря этому была разработана высокоэффективная антиретровирусная терапия. В таких условиях достигается глубокое подавление ВИЧ у инфицированных, в результате чего болезнь не прогрессирует и пациенты сохраняют свой социальный статус [3–5].

Ранее А.А. Краевский и соавт. создали отечественный антиВИЧ-препарат из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ никавир (фосфазид) – высокоэффективное лекарственное средство, регулярно применяемое как компонент комбинированной терапии ВИЧ во многих клиниках нашей страны и в текущее время [6–11].

В результате дальнейшего поиска эффективных низкотоксичных антиВИЧ-препаратов с пролонгированным действием был создан новый препарат бНР. Этот препарат является представителем группы соединений 5'-аминокарбонилфосфонатов АЗТ, многие из них обладают значительной антиВИЧ-активностью, которая сопровождается более низкой по сравнению с АЗТ токсичностью на клеточном и органном уровнях. Именно бНР обладает такими выраженными антивирусными свойствами, которые сочетаются (и это важно) с его фармакокинетическими параметрами. Установлено, что бНР эффективно превращается в АЗТ, фармакокинетические характеристики которого четко указывают на пролонгацию фармакологического и, следовательно, антивирусного действия на уровне организма, инфицированного ВИЧ [8, 9, 12, 13]. Настоящая обзорная статья посвящена всестороннему рассмотрению антиВИЧ-активности, доклиническим исследованиям и изучению безопасности и переносимости бНР ВИЧ-инфицированными пациентами.

История создания препарата бНР

Молекула бНР была синтезирована в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (см. А.Л. Хандажинская [8, 9]). По химической структуре это аммоний-3'-азидо-3'-дезокситимидин-5-карбомоилфосфонат. Его способность избирательно подавлять репродукцию ВИЧ в культуре лимфобластоидных клеток была доказана А.Г. Покровским (Новосибирск, Госуниверситет) [14] и Д.Н. Носиком (Москва, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского) [15]. Были установлены его ингибиторные параметры: препарат бНР подавляет репродукцию ВИЧ в клетках в нецитотоксичных концентрациях. Его 50% цитотоксичная концентрация ($ЦД_{50}$) составляет 5000 мкг/мл; для сравнения: $ЦД_{50}$ АЗТ в 50 раз выше, а фосфазид – в 12,5 раза выше. Его 50% эффективная концентрация ($ЭК_{50}$) в 6 раз выше, чем у АЗТ, и составляет 1,87 мкг/мл. Таким образом, химиотерапевтический индекс (индекс селективности) больше 2700, превышая индекс селективности АЗТ почти в 9 раз, что указывает на высокий уровень избирательности антиВИЧ-действия препарата бНР *in vitro*.

Немаловажно, что при пассивировании ВИЧ в присутствии бНР, как и к АЗТ, постепенно формируется лекарственная устойчивость (резистентность), но более медленно, чем к АЗТ. Это приводит к необходимости для подавления репродукции ВИЧ увеличивать концентрацию бНР.

После 10-го пассажа величина его $ЭК_{50}$ возрастает с 1,7 до 2,9 мкг/мл.

Высокая антиВИЧ-активность бНР обосновала целесообразность дальнейшего изучения его токсикологических и фармакологических свойств в рамках комплекса доклинических исследований [11–13].

Результаты токсикологического исследования препарата бНР

Величина дозы, вызывающей гибель 50% животных ($ЛД_{50}$) при внутрижелудочном введении крысам линии Вистар (диапазон введения доз: 20 000–50 000 мг/кг), составляет 46 500–48 000 мг/кг, для мышей линии BALB/c – 42 000–43 600 мг/кг. При изучении хронической токсичности бНР установлена хорошая переносимость препарата крысами, он не влияет на функционирование органов и не изменяет гематологические характеристики животных. Эти результаты были получены в процессе ежедневного внутрижелудочного введения крысам в течение 90 дней в дозах 133 и 266 мг на кг массы тела. Доза 133 мг/кг сопоставима с 10-кратной терапевтической дозой для человека. Полученные данные были подтверждены патоморфологическими исследованиями, которые проводили после окончания 90-дневного эксперимента.

В экспериментах на собаках изучали токсичность готовой лекарственной формы препарата бНР. Была установлена его хорошая переносимость при внутрижелудочном способе введения 12,5-кратной терапевтической дозы, рекомендованной для людей – 166 мг/кг.

Результаты изучения мутагенных свойств препарата бНР

Исследователи определяли наличие в стандартных экспериментах (тест Эймса) генных мутаций у индикаторных штаммов *Salmonella typhimurium*, которые могли бы возникать под влиянием бНР, вызывать хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей-гибридов F1 ($CBA_{x}C_{57}Bl_{6}$), а также детектировали количество доминантных леталий в зародышевых клетках мышей. Экспериментально установлено, что бНР в тесте Эймса увеличивает рост ревертантов, однако только в случае высоких концентраций соединения (в 500 раз выше, чем у зидовудина). С другой стороны, бНР не индуцирует количество доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей. Препарат в дозе 133 мг/кг, которую ежедневно вводили внутрижелудочно с 1-го по 19-й дни беременности (близкой 10-кратной высшей терапевтической дозе, рекомендованной для человека), не оказывал эмбриотоксического и тератогенного действия. бНР не влиял на репродуктивные функции самцов крыс Вистар при ежедневном внутрижелудочном введении в высокой дозе в течение 10 дней. бНР не оказывает алергизирующего действия, что доказано при его внутрижелудочном введении морским свинкам в дозах 133 и 266 мг/кг, при последующем внутрижелудочном введении разрешающей дозы 266 мг/кг на 14-й и 21-й дни после сенсibilизации препарат не вызывал анафилактического шока. Препарат не проявлял алергизирующего действия в реакции гиперчувствительности третьего типа и не влиял на реакцию подколennого лимфатического узла, что также исключает возможность алергизирующего действия.

На основании всего комплекса токсикологических исследований препарат бНР был рекомендован для клинического изучения (Е.В. Арзамасцев) [16].

Фармакологические исследования препарата 6НР

Е.Т. Гнеушев и Е.В. Арзамасцев установили следующие параметры фармакокинетики 6НР в экспериментах на собаках. При введении внутривенно собакам большая часть 6НР метаболизируется до фармакологически активного АЗТ. Фармакологические параметры: время полувыведения ($T_{1/2} = 7,1 \pm 3,6$ ч), скорость всасывания ($C_{max}/AUC_1 = 0,109 \pm 0,03$ ч⁻¹) и время достижения максимальной концентрации ($T_{max} = 5,2 \pm 1,4$ ч) – указывают на возможную пролонгацию его фармакологического действия. После многократного перорального введения 6НР внутрь в организме собак отмечается кумуляция АЗТ, что выражается в увеличении значений AUC_1 и C_{min} , удлинении T_{max} и возрастании C_{max} . [17]

В процессе изучения тканевой доступности и выведения препарата 6НР в опытах на крысах В.П. Жердевым [18] были получены важные результаты. В организме крыс 6НР интенсивно превращается в АЗТ: после перорального введения 6НР в дозе 100 мг/кг АЗТ определяется в крови животных на протяжении 12 ч. Полупериод элиминации из плазмы крови 3,9 ч. Это немаловажно для контроля всего инфекционного процесса, вызываемого ВИЧ, с помощью 6НР. На основании разработанного авторами количественного метода определения 6НР и АЗТ (определяемость до 10 нг/мл) был установлен высокий уровень тканевой доступности АЗТ при введении 6НР животным. Удалось определить концентрацию АЗТ не только в крови, но и в печени, селезенке, почках, легких, скелетной мускулатуре. В.П. Жердев также установил, что после перорального введения крысам 200 мг/кг 6НР в моче обнаруживается АЗТ в количестве 4,11% от введенного 6НР.

Клинические исследования препарата 6НР

Комплекс клинических исследований 6НР, проведенных З.Н. Лисициной и соавт. [19], позволил разработать метод детекции АЗТ в плазме крови здоровых лиц, перорально получавших препарат 6НР однократно 1,2 г/сут и двукратно 2 г/сут. АЗТ как продукт метаболизации 6НР идентифицировался в плазме крови у людей в концентрациях от 2,5 до 15 нг/мл. Полученные результаты вносят вклад в изучение фармакологических параметров 6НР у людей, способствуя формированию оптимальных лечебных схем.

Безопасность применения препарата 6НР у ВИЧ-инфицированных

Изучению безопасности и переносимости 6НР у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших специфическую антиретровирусную терапию, посвящено обстоятельное логически обоснованное исследование А.В. Кравченко и соавт. [12] и Н.В. Сизовой и соавт. [20, 21]. Ранее с привлечением здоровых добровольцев была показана хорошая переносимость и безопасность 6НР после однократного перорального приема [22]. Следующее исследование включало 75 ВИЧ-инфицированных больных с 3 субклинической стадией ВИЧ-инфекции. Они получали перорально 6НР ежедневно в течение 5 нед. Авторы реализовали 5 исследовательских вариантов терапии ВИЧ-инфекции с помощью 6НР, соответственно, было 5 групп больных, по 15 человек в каждой. Пациенты 1-й группы принимали препарат 6НР по 0,6 г 2 раза в сутки; 2-й группы – по 0,8 г 2 раза в сутки; 3-й группы – 1,2 г однократно; 4-й груп-

пы – 1,6 г однократно; 5-й группы – 2,0 г однократно. После этого срока имело место достоверное снижение количества РНК ВИЧ, выражаемое в lg копий РНК/мл, у пациентов всех 5 групп. Наиболее эффективное снижение количества РНК наблюдалось у пациентов 2-й, 4-й и 5-й групп. По второму базовому показателю у пациентов всех 5 групп обнаружено достоверное увеличение медианы количества CD4-лимфоцитов. Все пациенты хорошо переносили лечение, и отмены препарата не требовалось. Явлений анемии не наблюдалось. Побочное действие 6НР отмечено у 53% пациентов. Однако в 90 % случаев нежелательные явления имели легкую степень выраженности и не были связаны с изучаемым препаратом. Из вышеизложенного однозначно следует, что пероральный препарат 6НР в виде монотерапии оказывает доказанное терапевтическое действие при однократном суточном приеме. Это важное исследование обосновывает целесообразность его дальнейшего изучения у больных с ВИЧ-инфекцией в качестве компонента комбинированной антиретровирусной терапии.

В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное частично слепое клиническое исследование II фазы по эффективности и безопасности препарата 6НР по сравнению с фосфазидом на фоне стандартной терапии, состоящей из 1 нуклеозидного и 1 нуклеозидного ингибиторов обратной транскриптазы, у ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших антиретровирусной терапии.

Финансирование. Работа выполнена без дополнительной финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3, 9 см. REFERENCES)

1. ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень ВОЗ. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. ВОЗ. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. 2016. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/ru/>
3. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
4. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю. и др. *Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией*. 2014. Available at: <http://www.komi-aids.ru/upload/iblock/868/86873ba5a885cc44ec48d0fe8dd5581f.pdf>
5. Галегов Г.А. Никавир (Фосфазид) – антиретровирусный препарат: антиВИЧ-активность, токсикология, фармакокинетика и некоторые перспективы клинического применения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004; 49(7): 3-8.
6. Галегов Г.А. Фосфазид в лечении ВИЧ-инфекции на фоне протекающего хронического вирусного гепатита С и туберкулеза. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016; 7(3): 61-8.
7. Хандажинская А.Л., Широкова Е.А. 5'-фосфонаты AZT: достижения и перспективы в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции. *Acta Naturae*. 2013; 5(3): 57-65.
8. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю., Серебровская Л.В. Применение препарата Фосфазид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С, получавших лечение. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 4(2): 64-72.
9. Галегов Г.А. Фосфазид (Никавир) – высокоэффективный лекарственный препарат для лечения ВИЧ/СПИД-инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(1): 5-11.
10. Кравченко А.В., Сизова Н.В., Минаева С.В., Мошкович Г.Ф., Овсянникова Е.В., Петрова Л.Н. Безопасность и переносимость препарата 6НР у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших АРВТ. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015; 7(4): 64-73.

13. Кравченко А.В., Галегов Г.А., Конестри В.Г. *Фосфазид*. М.: Медпрактика; 2017.
14. Покровский А.Г. *Исследование противовирусной активности комбинированной формы нуклеозидных ингибиторов*. Отчет. Новосибирск; 2011.
15. Носик Д.Н. *Отчет исследования антиретровирусной активности и профиля резистентности штаммов ВИЧ-1 к ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ-1*. М.; 2010.
16. Арзамасцев Е.В., Малиновская К.И., Терехова О.А. *Отчет о токсичности тимазиды (азидотимидин) и 6НР при введении мышам и крысам*. М.; 2011.
17. Гнеушев Е.Т., Арзамасцев Е.В. *Отчет по фармакокинетике и относительной биодоступности антиВИЧ препаратов*. М.; 2012.
18. Жердев В.П. *Изучение тканевой доступности и выведения препарата Фосфамид-3 (6НР) в эксперименте: Отчет*. М.; 2010.
19. Лисицина З.Н., Петрова Л.Н., Беляков Н.А., Прибытковский М.М., Симонян А.Р. Методика определения активного метаболита 3'-азидо-3'-дезокситимидина (азидотимидина) в плазме крови путем высокоэффективной жидкостной хроматографии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015; 7(2): 61-8.
20. Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Петрова Л.Н., Фадеев К.А., Беляков Н.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография для подбора оптимальных дозировок и курса лечения лекарственным препаратом 6НР группы ингибиторов обратной транскриптазы. *Медицинский академический журнал*. 2015; 15(4): 76-81.
21. Сизова Н.В., Недодаева Т.С., Фадеев К.А., Ефимов Г.А., Логвиненко А.А., Лисицина З.Н. и др. Клиническая эффективность и безопасность препарата 6НР у пациентов с ВИЧ-инфекцией (монотерапия). *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016; 8(1): 53-60.
22. Отчет о клиническом исследовании препарата 6НР по Протоколу № 6НР-1-2011. Открытое исследование I фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата 6НР у здоровых добровольцев при однократном введении. Разрешение МЗ № 932. М.; 2013.
23. Achievements and Trends in the Treatment and Prevention of HIV Infection. *Acta Naturae*. 2013; 5(3): 54-61.
24. Khandazhinskaya A.L., Matyugina E.S., Shirokova E.A. Anti-HIV therapy with AZT prodrugs: AZT phosphonate derivatives, current state and prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010; 6(6): 701-14. doi: 10.1517/17425251003713501
25. Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Kanestri V.G., Gankina N.Yu., Serebryannikova L.V. The use of the drug Phosphazide in antiretroviral therapy regimens in patients with HIV infection and chronic hepatitis C who received treatment. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2012; 4(2): 64-72. (in Russian)
26. Galegov G.A. Phosphazide (Nikavir) is a highly effective drug for the treatment of HIV/AIDS infection. *Voprosy virusologii*. 2017; 62(1): 5-11. (in Russian)
27. Kravchenko A.V., Sizova N.V., Minaeva S.V., Moshkovich G.F., Ovsyannikova E.V., Petrova L.N. Safety and tolerability of 6HP preparation in adult HIV-infected patients who had not previously received antiretroviral therapy. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2015; 7(4): 64-73. (in Russian)
28. Kravchenko A.V., Galegov G.A., Konestri V.G. *Phosphazid [Fosfazid]*. Moscow: Medpraktika; 2017. (in Russian)
29. Pokrovskiy A.G. *The Study of the Antiviral Activity of the Combined Form of Nucleoside Inhibitors*. Report [Issledovanie protivovirusnoy aktivnosti kombinirovannoy formy nukleozidnykh ingibitorov. Otchet]. Novosibirsk; 2011. (in Russian)
30. Nosik D.N. *Report on the Study of Antiretroviral Activity and the Profile of Resistance of HIV-1 Strains to HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors [Otchet issledovaniya antiretrovirusnoy aktivnosti i profilya rezistentnosti shtammov VICH-1 k ingibitoram obratnoy transkriptazy VICH-1]*. Moscow; 2010. (in Russian)
31. Arzamastsev E.V., Malinovskaya K.I., Terekhova O.A. *Thymazide (Azidothymidine) and 6HP Toxicity Report when Administered to Mice and Rats [Otchet o toksichnosti timazida (azidotimidin) i 6NR pri vvedenii mysham i krysam]*. Moscow; 2011. (in Russian)
32. Gneushev E.T., Arzamastsev E.V. *Report on Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Anti-HIV Drugs [Otchet po farmakokinetike i otnositel'noy biodostupnosti antiVICH preparatov]*. Moscow; 2012. (in Russian)
33. Zherdev V.P. *Study of Tissue Availability and Excretion of the Preparation Phosphamide-3 (6HP) in the Experiment: Report [Izuchenie tkanevoy dostupnosti i vyvedeniya preparata Fosfamid-3 (6NR) v eksperimente: Otchet]*. Moscow; 2010. (in Russian)
34. Lisitsina Z.N., Petrova L.N., Belyakov N.A., Pribytkovskiy M.M., Simonyan A.R. Method for determination of the active metabolite of 3'-azido-3'-deoxythymidine (azidothymidine) in blood plasma by high-performance liquid chromatography. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2015; 7(2): 61-8. (in Russian)
35. Sizova N.V., Lisitsina Z.N., Petrova L.N., Fadeev K.A., Belyakov N.A. High performance liquid chromatography for the selection of the optimal dosages and the course of treatment with the 6HP drug of group of reverse transcriptase inhibitors. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2015; 15(4): 76-81. (in Russian)
36. Sizova N.V., Nedodaeva T.S., Fadeev K.A., Efimov G.A., Logvinenko A.A., Lisitsina Z.N., et al. Clinical efficacy and safety of the 6HP drug in patients with HIV infection (monotherapy). *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2016; 8(1): 53-60. (in Russian)
37. A report on the clinical study of the 6HP drug according to Protocol No. 6HP-1-2011. Phase I open study to study the pharmacokinetics, safety and tolerability of 6HP in healthy volunteers after a single dose. Resolution of Ministry of Health care № 932. Moscow; 2013. (in Russian)
38. HIV/AIDS. Fact sheet of WHO. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
39. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach – 2nd ed. 2016. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
40. Bartlett J.G., Gallant J.E., Pham P.A. *Medical Management of HIV Infection 2012*. Baltimore, USA: Knowledge Source Solutions; 2012.
41. Pokrovskiy V.V., ed. *HIV Infection and AIDS: National Guide [VICH-infektsiya i SPID: Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
42. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu., et al. *Protocols for Dispensary Observation and Treatment of Patients with HIV Infection [Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bol'nykh VICH-infektsiy]*. 2014. Available at: <http://www.komi-aids.ru/upload/iblock/868/86873ba5a885cc44ec48d0fe8dd5581f.pdf> (in Russian)
43. Galegov G.A. Nicavir (Phosphazide) – an antiretroviral agent: anti-HIV activity, toxicology, pharmacokinetics and some perspectives of clinical use. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2004; 49(7): 3-8. (in Russian)
44. Galegov G.A. Phosphazide in the treatment of HIV infection against the background of chronic viral hepatitis C and tuberculosis. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2016; 7(3): 61-8. (in Russian)
45. Khandazhinskaya A.L., Shirokova E.A. AZT 5'-Phosphonates:

Поступила 10.04.18

Принята в печать 26.04.18