

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 615.281.8.03:578.832.11.036.8

Контаров Н. А., Ермакова А. А., Гребенкина Н. С., Юминова Н. В., Зверев В. В.

## Изучение противовирусной активности полиэлектролитов в отношении вируса гриппа

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», 105064, г. Москва

Полиэлектролиты (ПЭ) оказывают повреждающее действие на вторичную структуру белков и ферментов, а некоторые ПЭ обладают выраженной иммуностимулирующей активностью в отношении Т- и В-лимфоцитов. Однако на данный момент практически ничего не известно о влиянии используемых в работе ПЭ на вирусные белки и вирусную оболочку. Подробное изучение механизмов противовирусного действия различных ПЭ позволит сформировать научно-практическую базу для создания противовирусных химиопрепаратов на полиэлектролитной основе. В данных исследованиях впервые изучено влияние ПЭ полистиролсульфоната (ПСС) с различными степенями полимеризации и полиаллиламина (ПАА) с молекулярной массой 6 и 8 кДа на инфекционность различных штаммов вирусов гриппа. Показано выраженное вирусингибирующее действие ПСС со степенью полимеризации 8 (ПСС-8) и ПАА (6 кДа) на вирус гриппа, характеризующееся достоверным снижением инфекционного титра вирусов. Определен диапазон нетоксических концентраций для ПСС-8 – 1–40 мМ и ПАА (6 кДа) – 1–40 мкМ с  $IC_{50}$ , равной  $3,8 \pm 0,19$  мМ и  $1,8 \pm 0,09$  мкМ соответственно. Впервые для оценки воздействия ПЭ на структурно-функциональные состояния вирусной мембраны были использованы мономолекулярные монослои, являющиеся моделями клеточных мембран.

Ключевые слова: *полиэлектролиты; полистиролсульфонат; полиаллиламин; грипп; химиотерапия.*

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60(4): 5–9.

Kontarov N.A., Ermakova A.A., Grebionkina N.S., Yuminova N.V., Zverev V.V.

### The study of the antiviral activity of polyelectrolytes with respect to the influenza virus

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia

It is well known that polyelectrolytes (PE) have a damaging effect on the secondary structure of the proteins and enzymes. It is also known that some PEs exert an immunostimulating action on T- and B-lymphocytes. However, currently, almost nothing is known about the impact of the PE of the viral proteins and viral envelope. Therefore, a detailed study of the mechanisms of the antiviral action of various polyelectrolytes would create the scientific-practical base for the construction of the antiviral drugs on the polyelectrolyte basis. In these works, for the first time the influence of PE polystyrene sulfonate (PSS) with varying degrees of polymerization and polyallylamine (PAA) and with molecular mass 6 and 8 kDa on the infectivity of different strains of the influenza virus was studied. It was shown that the expressed antiviral action PSS with degree of polymerization 8 (ETS-8) and PAA (6 kDa) against the influenza viruses was characterized by a significant reduction in the infectious titer of the virus. It was determined that the span of the nontoxic concentrations for the ETS-8 was 1–40 mM; for PAA (6 kDa), 1–40  $\mu$ M, with  $IC_{50} = 3.8 \pm 0.19$  mM and  $1.8 \pm 0.09$   $\mu$ M, respectively. For the first time the impact of the PE on the structural-functional state of the viral membrane was assessed on the basis of monomolecular monolayers used as models of cell membranes.

Key words: *polyelectrolytes; polystyrene sulfonate; polyallylamine; flu; chemotherapy.*

Citation: *Voprosy virusologii. 2015; 60(4): 5–9. (In Russ.)*

For correspondence: Nikolay Kontarov, MD, PhD; e-mail: kontarov@mail.ru

Received 19.03.14

### Введение

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), несмотря на определенные успехи в вакцинации и химиопрофилактике, остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. В России на грипп и ОРВИ ежегодно приходится до 90% всей регистрируемой инфекционной заболеваемости (до 30 млн больных, из них 45–60% детей). Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, составляет около 86% от экономических

потерь, наносимых инфекционными болезнями. В течение 2005–2009 гг. выявлены изменения в эпидемиологии гриппа животных. По-прежнему встречаются случаи заболевания людей, вирус распространился географически на новые страны. Так, особую актуальность приобретает грипп птиц. Грипп птиц – высококонтагиозная вирусная инфекция, которая может поражать все виды пернатых. Для птиц грипп является энтеральной инфекцией, при которой поражаются паренхиматозные органы, особенно селезенка и лег-

Для корреспонденции: Контаров Николай Александрович, канд. биол.наук, ст. науч. сотр. лаб. детских вирусных инфекций; e-mail: kontarov@mail.ru

кие. К настоящему времени известно, что носителями вируса гриппа птиц H5N1 могут быть практически все известные дикие птицы водного и околородного комплекса. В значительно меньшей степени среди птиц на данный момент циркулирует серотип H7N7 (вирус чумы птиц), последняя эпизоотия была зарегистрирована в 2003 г. в Голландии среди домашней птицы. Этим вирусом было заражено 88 человек, работавших на птицефермах, у которых диагностировали лишь конъюнктивит. Домашние птицы, особенно куры и утки, высоковосприимчивы к штаммам вируса гриппа серотипа H5N1, которые приводят к летальности до 100%. За период с января 2004 г. по август 2009 г. в мире зарегистрировано 237 случаев птичьего гриппа у людей, вызванных вирусом А/H5N1, из них 137 (58%) закончились летальным исходом [1].

В связи с этим разработка новых химиопрепаратов, основой которых являются полиэлектролиты (ПЭ), будет способствовать повышению эффективности методов лечения вирусных инфекций, вызванных различными представителями оболочечных вирусов, за счет комплексного, одновременного воздействия ПЭ на антигенные белки и вирусную мембрану, приводящего к инактивации вируса [1].

Известно, что ряд веществ оказывает повреждающее действие на вторичную структуру белков и ферментов [2–4]. Одними из таких веществ являются ПЭ – полимеры, в состав молекул которых входят группы, способные в растворе к ионизации. Также известно, что ПЭ оказывают повреждающее действие на вторичную структуру белков и ферментов. Некоторые ПЭ обладают выраженной иммуностимулирующей активностью в отношении Т- и В-лимфоцитов [5]. Однако на данный момент практически ничего не известно о влиянии ПЭ на вирусные белки и вирусную оболочку. В ряде работ [6, 7] указывается на наличие у определенных ПЭ антимикробной активности и вирусингибирующего действия на вирус простого герпеса 1-го типа, но отсутствует подробное описание механизмов наблюдаемых явлений.

В наших исследованиях впервые изучено влияние ПЭ полистиролсульфоната (ПСС) с различными степенями полимеризации и полиаллиламина (ПАА) с молекулярной массой 6 и 8 кДа на инфекционность различных штаммов вирусов гриппа. Показано выраженное вирусингибирующее действие ПСС со степенью полимеризации 8 (ПСС-8) и ПАА (6 кДа) на вирусы гриппа, характеризующееся достоверным снижением инфекционного титра вирусов. Определен диапазон нетоксических концентраций для ПСС-8 - 1 - 40 мМ и ПАА (6 кДа) - 1 - 40 мкМ с  $IC_{50}$ , равной 3,8 ± 0,19 мМ и 1,8 ± 0,09 мкМ соответственно. Для оценки воздействия ПЭ на структурно-функциональное состояние вирусной мембраны были использованы мономолекулярные монослои, являющиеся моделями клеточных мембран.

#### Материалы и методы

**Вирусы.** В работе использовали очищенные штаммы вируса гриппа А/ВЧП/Вейбридж (H7N7), А/Маллард Пенсильвания/10218/84 (H5N2), А/NIBRG-14(H5N1) с исходным инфекционным титром 4,5 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл.

**ПЭ.** Растворы ПСС со степенями полимеризации 8, 31, 77, 170, 360 и 430 («Sigma», США) готовили на 10 мМ калий-фосфатном буфере рН 9,0, содержащем 0,5 мМ ЭДТА. Раствор ПАА с молекулярной массой

6 и 8 кДа («Sigma», США) готовили на 10 мМ калий-фосфатном буфере рН 9,0, содержащем 0,5 мМ ЭДТА. Концентрацию ПЭ в растворе рассчитывали относительно заряженных групп, конечная концентрация ПЭ составляла 1 - 80 мМ для ПСС и 1 - 80 мкМ для ПАА.

**Титрование вирусов.** С целью определения цитопатического действия (ЦПД) вирусы гриппа титровали в перевиваемой культуре клеток линии MDCK (состав поддерживающей среды: питательная среда RPMI-1640 (ФГУП «НПО «Микроген»», РФ), ТРСК – трипсин (три-тозил-1-фенилаланилхлорэтилкетон) в конечной концентрации 2 мкг/мл, пенициллин – стрептомицин («Gibco», США), 10% фетальная бычья сыворотка («Gibco», США)), концентрация клеток составляла примерно 2·10<sup>6</sup> кл/мл, инфекционный титр по ЦПД рассчитывали по методу Рида – Менча в модификации Томпсона [8]. ПЭ добавляли в поддерживающую среду через 30 мин после инфицирования клеточного монослоя. Исследование кинетики снижения инфекционного титра проводили в течение 7 сут. Множественность заражения для всех штаммов вирусов составляла 0,01 ТЦД<sub>50</sub>/кл.

**Цитотоксичность препаратов.** Цитотоксичность действия полимеров оценивали по жизнеспособности клеток, которую определяли с помощью МТТ-теста (колориметрический тест определения митохондриальных дегидрогеназ) [9]. В 96-луночные планшеты рассеивали по 2,5·10<sup>4</sup> клеток линии MDCK в лунку в питательной среде RPMI-1640. Через 1 сут ее удаляли и добавляли питательную среду без сыворотки с исследуемыми ПЭ (конечная концентрация от 1 до 80 мМ для ПСС и от 1 до 80 мкМ для ПАА) или без них. После 1,5 ч инкубации клеток при 37°С инкубационную среду удаляли и вносили свежую среду. В каждую лунку добавляли 0,5 мг/мл МТТ-реагента (3-(4,5-диметилтиазолил) -2,5-дифенилтетразолия бромид) («Sigma», США) в фосфатно-буферном растворе и инкубировали 2 ч 40 мин при 37°С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. О количестве жизнеспособных клеток судили по изменению величины оптической плотности на спектрофотометре Zenith 200st (Англия) при длине волны 570 нм.

**Оценка выживаемости клеток.** Выживаемость клеток оценивали с использованием трипанового синего. Клеточную суспензию вносили по 2,5·10<sup>4</sup> клеток линии MDCK в лунку планшета в питательной среде без сыворотки и инкубировали с ПЭ (конечная концентрация 1 - 80 мМ для ПСС и 1 - 80 мкМ для ПАА (6 кДа)) или без них при 37°С в течение 30, 60 или 90 мин. Затем клетки окрашивали 0,2% трипановым синим и через 5 мин подсчитывали количество живых (с интактной мембраной) и неживых (с поврежденной мембраной и потому окрашенных) клеток, используя камеру Горяева.

**Определение  $IC_{50}$ .** С целью определения  $IC_{50}$  ПЭ использовали ПАА (6 Да) и ПСС-8 в диапазоне конечных концентраций 1 - 40 мкМ и 1 - 40 мМ соответственно.  $IC_{50}$  определяли как концентрацию ПЭ, при которой инфекционный титр вируса по ЦПД уменьшался на 50% от исходного.

**Получение фосфолипидных монослоев.** Для получения монослоев из фосфатидилхолина («Sigma», США) с конечной концентрацией фосфатидилхолина 10 мг/мл использовали оригинальную установку, состоящую из тefлоновой ванны Ленгмюра размером



Рис. 1. Жизнеспособность клеток линии MDCK по данным МТТ-теста (оценка активности митохондриальных дегидрогеназ) после добавления различных концентраций PSS-8 ( $p < 0,005$ ).

200 x 200 x 1 мм, весов Ленгмюра, неподвижного и снимающего барьера.

При движении снимающего барьера монослой оказывает определенное давление на тефлоновую пластинку весов, которая передается через торсионную нить на ИК-датчик (Россия).

Напряжение с ИК-датчика и электропривода (координатора барьера) вводится в компьютер. Установка обеспечивает точность измерения поверхностного давления  $F = 0,05$  мН/м.

**Статистическая обработка.** Статистическую обработку результатов осуществляли с применением методов параметрической статистики и однофакторного дисперсионного анализа, используя пакет программ Statistica 6,0.

### Результаты и обсуждение

**Исследование токсичности используемых полиэлектролитов.** В исследованиях С. В. Артюшенко и соавт. [1] было показано, что наименьшим токсическим эффектом обладал PSS со степенью полимеризации 8 и ПАА с молекулярной массой больше 10 кДа. Токсичность полиэлектролитов PSS со степенью полимеризации 8, ПАА с молекулярной массой 6 и 8 кДа в зависимости от концентрации оценивали по данным о выживаемости и жизнеспособности клеток линии MDCK. Жизнеспособность клеток оценивали по результатам МТТ-теста, а выживаемость – путем подсчета клеток, окрашенных трипановым синим, в камере Горяева. На основе данных о жизнеспособности клеток линии MDCK был определен нетоксический диапазон концентраций для PSS всех степеней

полимеризации, который составил 1 - 40 мМ (рис. 1, данные приведены для PSS-8).

Оценка жизнеспособности клеток после взаимодействия с ПАА с молекулярной массой 6 и 8 кДа показала, что для ПАА (6 кДа) характерен такой же нетоксический диапазон 1 - 40 мкМ (рис. 2), в то время как ПАА (8 кДа) оказывал выраженный токсический эффект на клетки уже при концентрации 30 мкМ (см. рис. 2).

Из полученных данных можно заключить, что наибольший процент выживших клеток после взаимодействия с PSS с различными степенями полимеризации и ПАА (6 кДа) наблюдается при концентрациях 1 - 40 мМ для PSS и 1 - 40 мкМ для ПАА (6 кДа).

ПАА (8 кДа) обладал высокой токсичностью при более низких концентрациях (начиная с 30 мкМ), чем ПАА (6 кДа), и поэтому не использовался в последующих исследованиях (рис. 3).

Дальнейшим этапом исследований было изучение вирусингибирующего действия указанных ПЭ на вирус гриппа.

**Изучение влияния ПЭ на инфекционность вируса гриппа.** В последние годы проведено много исследований, посвященных изучению взаимодействия различных ПЭ с белками и ферментами. В отношении изучения влияния ПЭ на вирусные белки на данный момент практически ничего не известно.

Чтобы восполнить этот пробел, в представленной работе было впервые подробно изучено взаимодействие PSS и ПАА (6 кДа) с поверхностными белками вируса гриппа. Используемые в работе ПЭ выбраны не случайным образом. Известно, что ПЭ, имеющие неполярный остов и соответственно высокую гидрофобность, способны к разрушению структуры белка, в то время как ПЭ с полярным остовом, наоборот, защищают белковые структуры от повреждения [7]. Одним из таких веществ является, например, декстрансульфат.

В настоящей работе было изучено влияние данных ПЭ на инфекционность вируса гриппа. После взаимодействия PSS и ПАА (6 кДа) с вирусами гриппа наблюдалось снижение инфекционного титра в среднем на 3 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл. По результатам оценки ЦПД вируса гриппа в культуре клеток MDCK после взаимодействия с 30 мМ PSS со степенями полимеризации 8, 31, 77, 170, 360 и 430, наиболее выраженным вирусингибирующим действием обладает PSS-8. Взаимодействие вируса гриппа и PSS с другими степенями полимеризации не приводило к достоверному снижению инфекционного титра вируса. ПАА (6

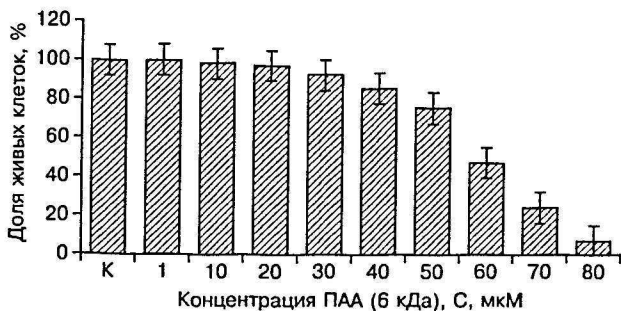


Рис. 2. Жизнеспособность клеток линии MDCK по данным МТТ-теста (оценка активности митохондриальных дегидрогеназ) после добавления различных концентраций ПАА (6 кДа) ( $p < 0,005$ ).



Рис. 3. Жизнеспособность клеток линии MDCK по данным МТТ-теста (оценка активности митохондриальных дегидрогеназ) после добавления различных концентраций ПАА (8 кДа) ( $p < 0,005$ ).

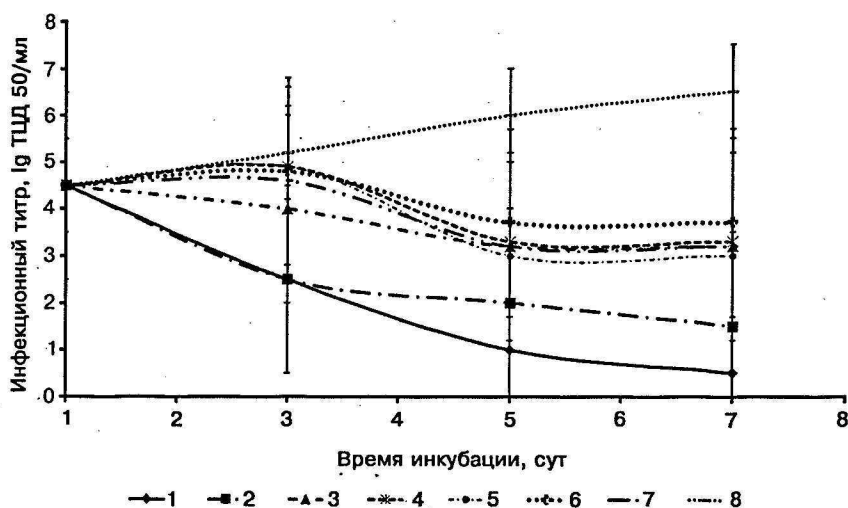


Рис. 4. Кинетика снижения инфекционного титра вируса гриппа.

1 – добавление к вирусу 30 мкМ ПАА (6 кДа); 2 – добавление к вирусу 30 мМ ПСС-8; 3 – добавление к вирусу 30 мМ ПСС-31; 4 – добавление к вирусу 30 мМ ПСС-77; 5 – добавление к вирусу 30 мМ ПСС-170; 6 – добавление к вирусу 30 мМ ПСС-360; 7 – добавление к вирусу 30 мМ ПСС-430, 8 – контроль вируса.

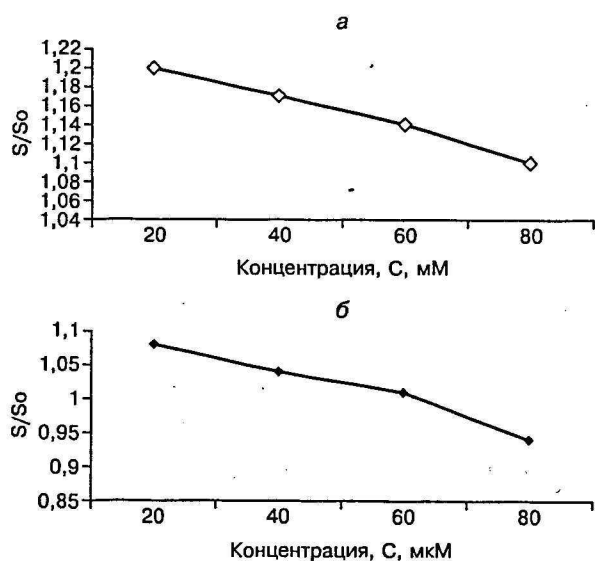


Рис. 5. Зависимость  $S/S_0$  (отношение площади фосфолипидного монослоя при добавлении соответствующей концентрации ПЭ к исходной площади монослоя) от концентрации ПЭ: а – добавление ПСС-8; б – добавление ПАА (6 кДа).

кДа) в концентрации 30 мкМ обладал еще большей противовирусной активностью (рис. 4). Отсутствие противовирусной активности у ПСС со степенями полимеризации больше 8 связано с уменьшением

#### Определение $IC_{50}$ для ПСС-8 и ПАА (6 кДа)

Штамм вирусов гриппа	$IC_{50}$ , мМ (для ПСС-8), мкМ (для ПАА)	
	ПСС-8	ПАА (6 кДа)
А/ВЧП/Вейбридж (H7N7)	$4,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,5$
А/Маллард Пенсильвания/10218/84 (H5N2)	$3,8 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,4$
А/NIIBRG-14 (H5N1)	$3,7 \pm 0,5$	$1,65 \pm 0,2$

подвижности данных ПЭ при связывании с противоионами поддерживающей среды клеточных культур.

#### Изучение ингибирования нейраминидазы полиэлектролитов ПСС-8 и ПАА.

Причиной снижения инфекционности является не только повреждение вторичной структуры гемагглютинина вируса гриппа, но и повреждение нейраминидазы, проявляющееся ингибированием ее ферментативной активности. В связи с этим было необходимо количественно оценить минимальную ингибирующую концентрацию  $IC_{50}$  (см. таблицу).

Полученные результаты свидетельствуют о достаточно эффективном ингибировании нейраминидазной активности ПСС-8 и ПАА (6 кДа). Определение наличия ингибирования нейраминидазы после взаимодействия с данными ПЭ указывало на необходимость выявления и типа ингибирования нейраминидазной активности.

Взаимодействие ПЭ с фосфолипидными монослоями. На рис. 5 показана зависимость относительной площади, приходящейся на одну молекулу фосфолипида, от концентрации ПЭ. Из полученных зависимостей видно увеличение степени конденсации монослоя при повышении концентрации ПЭ. Данный процесс сопровождается увеличением вязкости монослоя, что в свою очередь может приводить к изменению структурно-функционального состояния монослоев. Проецируя полученные результаты на мембрану вируса гриппа, можно предположить невозможность процесса слияния вируса с клетками, несмотря на наличие рецепторных взаимодействий, так как проникновение вируса в клетки может произойти только после слияния их мембран.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артошенко С.В. Изучение механизмов ингибирующего действия полиэлектролитов в отношении парамиксо- и ортомиксовирусов (корь и грипп): Дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2011.
2. Halder J., Deqiang A., Luis A., Chen J., Kabanov A.M. *Polymeric coatings that inactivate both influenza virus and pathogenic bacteria*. Cambridge: Departments of Chemistry, Biology, and Biological Engineering, and Center for Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology; 2006.
3. Slita A.V., Kasyanenko N.A., Nazarova O.V., Gavrilova I., Eroplina E.M., Sirotkin A.K. et al. DNA-polycation complexes: effect of polycation structure on physico-chemical and biological properties. *J. Biotechnol.* 2007; 127(4): 679–93.
4. Stoll S., Chodanovski P. Polyelectrolyte adsorption on an oppositely charged spherical particle. Chain rigidity effects. *Macromolecules.* 2002; 35: 9556–62.
5. Хайтов Р.М., Некрасов А.В., Лыткина И.Н., Иванова А.С., Пинегин Б.В. О влияние вакцинопрофилактики на уровни заболеваемости гриппа и ОРЗ. *Журнал микробиологии.* 1996; 3: 40–3.
6. Изумрудов В.А., Зезин А.В., Кабанова В.А. Кинетика макромолекулярного обмена в растворах комплексов белков с полиэлектролитами. *Доклады Академии наук.* 1986; 291(5): 1150–3.
7. Изумрудов В.А., Нуркова Т.Ю., Зезин А.В., Кабанова В.А. Влияние длины цепи полианионов на направление и кинетику межполиэлектролитных реакций обмена. *Высокомолекулярные соединения.* 1987; 29: 474–8.
8. Thompson W.R. Use of moving averages and interpolation to esti-

mate median-effective dose; fundamental formulas, estimation of error, and relation to other methods. *Bacteriol. Rev.* 1947; 11(2): 115–45.

9. Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay. *J. Immunol. Methods.* 1990; 130(1): 149–51.

#### REFERENCES

1. Artyushenko S.V. Study of Mechanisms of the Inhibitory Effect of Polyelectrolytes in Respect of Paramiko - and Orthomyxoviruses (Measles and Influenza): Diss. Moscow; 2011. (in Russian)
2. Haldar J., Deqiang A., Luis A., Chen J., Kabanov A.M. *Polymeric coatings that inactivate both influenza virus and pathogenic bacteria.* Cambridge: Departments of Chemistry, Biology, and Biological Engineering, and Center for Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology; 2006.
3. Slita A.V., Kasyanenko N.A., Nazarova O.V., Gavrilova I., Eroпкина E.M., Sirotkin A.K. et al. DNA-polycation complexes: effect of polycation structure on physico-chemical and biological properties. *J. Biotechnol.* 2007; 127(4): 679–93.
4. Stoll S., Chodanovski P. Polyelectrolyte adsorption on an oppositely

charged spherical particle. Chain rigidity effects. *Macromolecules.* 2002; 35: 9556–62.

5. Khaitov R.M., Nekrasov A.V., Lytkina I.N., Ivanova A.S., Pinegin B.V. Impact of vaccination on the incidence of influenza and ARI. *Zhurnal mikrobiologii.* 1996; 3: 40–3. (in Russian)

6. Izumrudov V.A., Zevin A.V., Kabanova V.A. Kinetics of macromolecular exchange in solutions of protein complexes with polyelectrolytes. *Doklady Akademii nauk.* 1986; 291(5): 1150–3. (in Russian)

7. Izumrudov V.A., Nurkova T.Yu., Zevin A.V., Kabanova V.A. The impact of chain length of poliaminov the direction and the kinetics megapolisskyline reactions exchange. *Vysokomolekulyarnye soedineniya.* 1987; 29: 474–8. (in Russian)

8. Thompson W.R. Use of moving averages and interpolation to estimate median-effective dose; fundamental formulas, estimation of error, and relation to other methods. *Bacteriol. Rev.* 1947; 11(2): 115–45.

9. Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay. *J. Immunol. Methods.* 1990; 130(1): 149–51.

Поступила 19.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.281.8.03:616.98:578.825.11]-031:611.63.65

*Наровлянский А. Н., Иванова А. М., Шевлягина Н. В., Диденко Л. В., Боровая Т. Г., Измest'ева А. В., Санин А. В., Пронин А. В., Ершов Ф. И.*

## Эффективность применения полипренилфосфатов в экспериментальной модели генитального герпеса

ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

В экспериментальной модели генитального герпеса (простой герпес 2-го типа (ВПГ-2)) у самок морских свинок изучена активность инфекционного процесса при первичном герпесе у животных, леченных полипренилфосфатами (ППФ), а также у животных, получавших ППФ вместе с ацикловиром (АЦ). Исследованы морфофункциональные особенности яичников морских свинок контрольных и экспериментальных (получавших при первичной инфекции лечение) групп в стадии обострения рецидивирующего генитального герпеса. Показано, что в случае комплексного применения ППФ и АЦ существенно изменяется симптоматика заболевания и наблюдается снижение активности инфекционного процесса, сокращение его продолжительности и выраженное позитивное отдаленное влияние на морфофизиологию яичников.

Ключевые слова: рецидивирующий генитальный герпес; полипренилфосфаты; ацикловир; яичники морских свинок.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60(4): 9–13.

*Narovlyansky A.N., Ivanova A.M., Shevlyagina N.V., Didenko L.V., Borovaya T.G., Izmest'eva A.V., Sanin A.V., Pronin A.V., Ershov F.I.*

### Efficacy of polyprenyl phosphates in the experimental genital herpes model

Federal State Budgetary Institution "Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya", 123098, Moscow, Russia

An experimental model of the primary genital herpes (herpes simplex type 2, HSV-2) in the female guinea pigs was suggested to study the infectious process activity of polyprenyl phosphates (PPP) and PPP+acyclovir (AC) complex treatment. The morphofunctional features of the guinea pig ovaries were studied in the control and experimental groups (the latter were inoculated with PPP and/or AC as a primary infection treatment) at the stage of the recurrent genital herpes aggravation. It was shown that in the case of combined PPP +AC use significant changes in the disease symptoms were observed, as well as a decrease in the infectious process activity and duration, and positive remote effect on the ovarian morphophysiology.

Key words: recurrent genital herpes; polyprenyl phosphates; acyclovir; guinea pig ovary.

Citation: *Voprosy virusologii.* 2015; 60(4): 9–13. (In Russ.)

For correspondence: Aleksandr Narovlyansky, MD, PhD, DSc, prof.; e-mail: narovl@yandex.ru

Received 20.08.13

Для корреспонденции: Наровлянский Александр Наумович, д-р мед. наук, проф.; e-mail: narovl@yandex.ru