

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., Izmet'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

Полипренолы (ПП) активно участвуют в синтезе углеводсодержащих биополимеров, стабилизации и поддержании электрохимического градиента клеточных мембран, процессах окислительного метаболизма и др. [1, 2]. С непосредственным участием ПП и их фосфатов (ППФ) индуцируется и реализуется ряд важнейших эффектов: антивирусный, иммуномодулирующий, цитокининдуцирующий и пр. [3, 4]. В НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи разработан и проходит клинические исследования препарат на основе ППФ хвоя Фортепреп [5, 6]. Экспериментально показана активность Фортепрепа против вирусов простого герпеса 1, 2 и 3-го типов, гриппа, кори, свинки, гепатитов, западного энцефаломиелита лошадей, бешенства, иммунодефицита человека, клещевого энцефалита, желтой лихорадки, энцефаломиелита Тейлера и др. [5, 7–10]. Механизм действия и терапевтический эффект препаратов на основе ППФ изучены недостаточно, что сдерживает их применение в клинической практике.

Базовым препаратом для лечения поражений, вызываемых вирусом герпеса, служит ацикловир (АЦ). Цель настоящего исследования состояла в изучении эффективности ППФ при экспериментальной острой (ОГТИ) и рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекции (РГТИ).

Материалы и методы

Животные. Морские свинки (самки) массой 400–450 г получены из питомника «Андреевка» Научного центра биомедицинских технологий РАМН.

Вирус. ВПГ 2-го типа (ВПГ-2, штамм «ВН») получен из НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского. Вирус размножали в культуре клеток Vero, титр соответствовал $10^{4,7}$ бляшкообразующих единиц (БОЕ) в 0,1 мл. Животных заражали путем внутривагинального введения 20 мкл вирусосодержащего материала.

Препараты. Фортепреп – 0,4% раствор ППФ (производитель ООО «ГамаВетФарм», Россия) и препарат сравнения зовиракс (АЦ) – лиофилизированный порошок во флаконах по 250 мг (производитель «GlaxoSmithKline»).

Дизайн исследования. Животных разделили на 5 групп (3 экспериментальные и 2 контрольные) по 5 особей в каждой. Морских свинок экспериментальных групп начинали лечить с момента появления первых симптомов заболевания (на 3–4-й день после заражения ВПГ-2). 1-я группа – группа контроля вируса; животных инфицировали ВПГ-2, лечение не проводили. 2-я группа – экспериментальная; заболевших животных лечили ППФ (внутримышечно, 4 мг/кг, 1 раз в сутки, 10 дней). 3-я группа – экспериментальная; заболевших животных лечили ППФ (внутримышечно, 4 мг/кг, 1 раз в сутки, 10 дней) и АЦ (внутрибрюшинно, 2,5 мг/кг, 1 раз в сутки, 10 дней). 4-я группа – экспериментальная; заболевших животных лечили АЦ (внутрибрюшинно, 2,5 мг/кг, 1 раз в сутки, 10 дней). 5-я группа – контрольная группа здоровых животных (в таблице не приводится).

Оценка эффективности лечения. Морских свинок ежедневно осматривали с целью выявления у них клинических признаков проявления ОГТИ. На 3–4-й день после заражения у животных выявляли специфические телментальные (лат. *tegmentalalis* – покровный) очаги поражения слизистой оболочки поверхности наружных половых органов, преддверия вла-

галища, влагалища. В периоде разгара клинических проявлений заболевания у подопытных свинок регистрировали следующие признаки заболевания: отек и гиперемия уретры и наружных половых органов; везикулярную сыпь, экзантему, папулы, пустулы; эрозивные и эрозивно-язвенные очаги поражения, герпетические корочки; выделения из влагалища; нарушение резорбции влагалищного содержимого слизистой оболочкой влагалища. Указанные симптомы ОГТИ оценивали в баллах в виде как отдельных симптомов, так и симптомокомплекса, исходя из оценки: 1 признак – 1 балл. Эффективность лечения оценивали по изменению специфических проявлений клинических признаков заболевания, локализованных на гениталиях самок.

Гистологические исследования. Изучали морфофункциональные особенности яичников морских свинок экспериментальных 2-й и 3-й групп в стадии обострения РГТИ. Обострение РГТИ моделировали через 1 год после разрешения первого эпизода ОГТИ, вызванного внутривагинальным введением вируса. Обострение инициировали однократным (10 мин) УФ-облучением животных по методу Stanberg [11]. В период обострения инфекции животных усыпляли парами хлороформа, вскрывали и одновременно забирала яичники для гистологического исследования.

Методы гистологического анализа. Для светоптического исследования яичники фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин, готовили серийные гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и анализировали в световом микроскопе Axiostar plus («Zeiss»). В основу морфометрического анализа положена классификация овариальных фолликулов на примордиальные, допустные, полостные и преовуляторные. Для обозначения фолликулов с морфологически сохранной структурой оболочек и половых клеток использовали термин «здоровый», принятый в современной литературе. Морфометрический анализ был основан на методических рекомендациях С. Б. Стефанова [12] и результатах исследований Н. В. Шевлягиной и соавт. [13, 14] и заключался в маркировании и подсчете фолликулов на компьютерных изображениях серийных срезов яичников. Функциональное состояние яичников морских свинок оценивали по изменениям фолликулогенеза (как основного физиологического процесса гонад) и морфологического статуса стромы яичников, представленной интерстициальной соединительной тканью, сосудами, внутрияичниковой сетью.

Статистика. Расчет среднего квадратического отклонения каждой варианты в отдельной группе и оценку достоверности различий средних величин проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При изучении эффективности ППФ против герпетической инфекции (ВПГ-2) определяли изменение клинической картины заболевания у животных, леченных только ППФ, и у животных, получавших этот препарат в комплексе с АЦ. В целом, как видно из таблицы, степень клинических проявлений у всех животных, леченных ППФ и/или АЦ (2, 3 и 4-я группы), оставалась в той или иной мере ниже этого показателя в контрольной, не получавшей

Количество объективных признаков (симптомов) заболевания у морских свинок, зараженных ВПГ-2 и получавших ППФ и/или АЦ с целью лечения

День наблюдения (от момента заражения)	Количество клинических признаков (симптомов), выявленных у морских свинок*			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	контроль вируса	ППФ	ППФ + АЦ	АЦ
3-й	2,3 ± 0,29	1,2 ± 0,73	0,6 ± 0,25	1,5 ± 0,41
4-й	3,8 ± 0,25	1,8 ± 0,66	1,6 ± 0,45	2,0 ± 0,50
5-й	4,8 ± 0,48	4,2 ± 0,79	3,0 ± 0,98	4,0 ± 0,29
6-й	4,8 ± 0,58	4,4 ± 0,37	3,8 ± 0,68	4,3 ± 0,65
7-й	4,5 ± 0,75	3,6 ± 0,68	3,4 ± 0,46	2,5 ± 0,50
8-й	4,5 ± 0,71	3,2 ± 0,24	2,2 ± 0,25	2,5 ± 0,63
9-й	3,3 ± 1,32	3,6 ± 0,39	0,4 ± 0,39	3,3 ± 1,32
10-й	1,8 ± 1,6	3,0 ± 0,39	0	3,8 ± 1,32
11-й	2,8 ± 0,86	3,0 ± 0,24	0,2 ± 0,2	3,8 ± 1,03
14-й	0	0,6 ± 0,39	0,8 ± 0,25	3,5 ± 1,19
18-й	1,0 ± 0,58	0,8 ± 0,38	0	0

Примечание. * — среднее арифметическое значение определяемого показателя (количество симптомов) в группах с указанием стандартной ошибки средних.

лечение группе (1-я) до 8-го дня наблюдения включительно. При этом максимальное число характерных для герпесвирусной инфекции симптоматических признаков у животных в группах, получавших лечение, проявлялось на 6-й день после заражения (4,4, 3,8 и 4,3 соответственно), тогда как у животных в контрольной группе (1-я) признаки (симптомы) заболевания проявлялись в большей степени уже в первые дни заболевания и после достижения максимальных (4,8) значений к 5-му дню присутствовали у них до 8-го дня наблюдения. Следует отметить, что динамика развития инфекционного процесса у животных сформированных экспериментальных групп различалась. В частности, при индивидуальном использовании АЦ для лечения животных (4-я) динамика развития инфекционного процесса характеризовалась снижением и подъемом числа симптоматических признаков до 14-го дня наблюдения и далее и двумя пиками активности процесса (на 5 – 6-й и 10 – 11-й дни). В

случае индивидуального применения ППФ число объективных симптомов болезни у животных после достижения максимальных значений (4,4 на 6-й день) снижалось постепенно, несколько превышая этот показатель в контрольной группе с 8-го до 14-го дня болезни. Особое внимание обращает на себя динамика проявления симптомов заболевания, вызванного ВПГ-2, в группе животных, леченных одновременно ППФ и АЦ (3-я группа). Клинические признаки инфекции в этой группе проявлялись постепенно, в течение всего периода заболевания оставались ниже контрольных показателей, а достигнув максимального (3,8) значения на 6-й день с момента манифестации заболевания, сразу же проявляли тенденцию к снижению. На 10-й день болезни объективные симптомы заболевания у животных этой группы отсутствовали. На основании изложенного выше мы предполагаем, что в случае совместного применения ППФ и АЦ (3-я группа) эффект подавления инфекционного процесса у экспериментальных животных инициируется препаратом АЦ, а фактором, определяющим динамику подавления инфекционного процесса и соответственно исход заболевания, является ППФ.

На втором этапе исследования (через год после первичного эпизода инфекции и соответственно проведенного лечения указанными препаратами) оценивали морфофункциональный статус яичников морских свинок 2-й и 3-й групп в стадии обострения УФ-индуцированной РГТИ. Контролем служили яичники инфицированных нелеченных животных в стадии обострения (1-я группа) и яичники здоровых неинфицированных морских свинок (5-я группа). Результаты наружного осмотра и сравнительного гистологического анализа яичников морских свинок 2-й группы, получавших ППФ, позволили говорить о намечающейся положительной тенденции в течении обострения по сравнению с нелечеными морскими свинками (1-я группа). У всех пяти морских свинок 2-й группы балльная оценка специфических признаков в области наружных гениталий не превышала 2 баллов, отсутствовали эрозивные изменения кожи и слизистой оболочки. В яичниках двух из пяти свинок регистрировалась достоверно более высокая сохранность общей популяции здоровых фолликулов (по сравнению с яичниками ин-

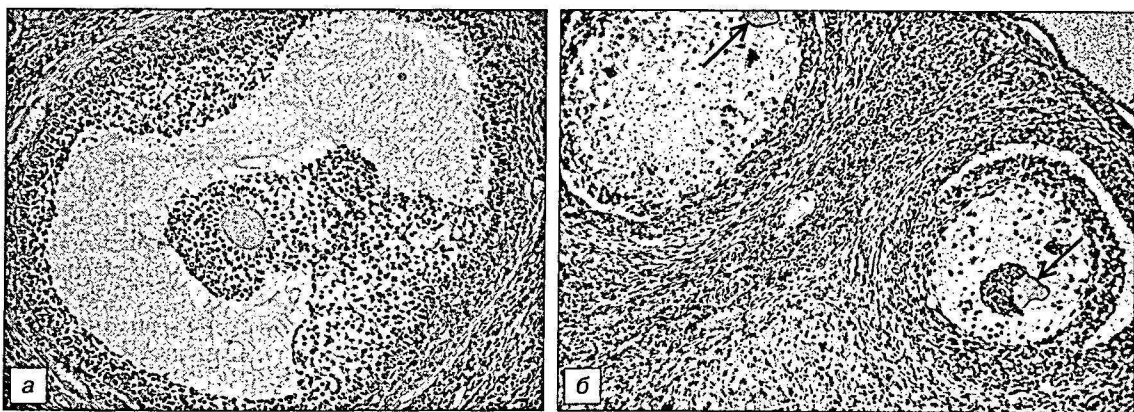


Рис. 1. Полостные фолликулы: здоровый преовуляторный фолликул в яичнике морской свинки 3-й группы (а); полостные фолликулы в яичнике морской свинки 1-й группы: лейкоцитарная инфильтрация оболочек, погибающие овоциты (стрелки) (б).

Ув.: а – об. 40 × ок. 10; б – об. 20 × ок. 10. Здесь и на рис. 2 окраска (а и б) гематоксилином и эозином.

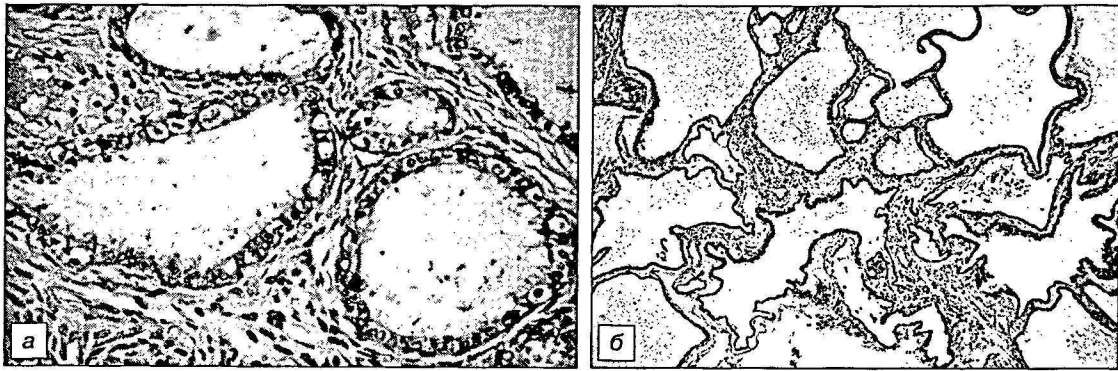


Рис. 2. Внутряичниковая сеть: общий вид канальцев внутряичниковой сети у морской свинки 3-й группы (отсутствие реактивного расширения канальцев) (а); реактивное расширение канальцев внутряичниковой сети у морской свинки 1-й группы с многокамерным кистообразованием (б).

Ув.: а – об. 100 × ок. 10; б – об. 10 × ок. 10.

фицированных нелеченых животных 1-й группы), присутствовали отдельные полостные фолликулы без признаков лейкоцитарной инфильтрации оболочек, характерной для полостных фолликулов животных 1-й группы, отсутствовали признаки интерстициального отека, реактивного расширения канальцев внутряичниковой сети (по сравнению с кистозно-измененной сетью в яичниках животных 1-й группы). В яичнике одной морской свинки обнаружено свежесформированное желтое тело – свидетельство завершеного фолликулогенеза и состоявшейся овуляции. У остальных трех свинок 2-й группы зарегистрированы кистообразование из полостных фолликулов с лейкоцитарной инфильтрацией оболочек, умеренно выраженные признаки интерстициального отека, реактивное расширение сосудов и канальцев внутряичниковой сети.

Особый интерес представили результаты гистологического анализа яичников морских свинок, получивших при первом эпизоде генитальной герпесвирусной инфекции комплексное лечение ППФ и АЦ (3-я группа). Как и во 2-й группе (ППФ), балльная оценка изменений наружных гениталий в период обострения РГГИ у всех животных не превышала 1–2 баллов, эрозивные изменения кожи и слизистой оболочки наружных гениталий отсутствовали. Общая численность здоровых фолликулов в яичниках всех животных, хотя и была ниже среднего показателя в яичниках неинфицированных здоровых животных (5-я группа), однако превышала этот показатель в яичниках инфицированных нелеченых морских свинок (1-я группа), а также животных, получавших только ППФ (2-я группа). В яичниках трех свинок 3-й группы, помимо полостных фолликулов без признаков лейкоцитарной инфильтрации оболочек, находились здоровые преовуляторные фолликулы (рис. 1, а, б), у двух животных – свежесформированные желтые тела. В строме яичников всех морских свинок 3-й группы отсутствовали гистологические признаки отека и воспаления, реактивного расширения внутряичниковой сети (рис. 2, а, б). В совокупности это указывает на достаточно выраженный положительный эффект сочетанного применения ППФ и АЦ при лечении первого эпизода генитальной герпесвирусной инфекции.

Таким образом, на основании полученных резуль-

татов наружного осмотра животных экспериментальных 2-й и 3-й групп и гистологического анализа их яичников можно говорить об определенном позитивном эффекте применения противовирусных препаратов. Это наглядно подтверждают значительно менее выраженные специфические проявления в области входных ворот инфекции по сравнению с нелечеными животными в комплексе с положительной динамикой морфофункциональных показателей яичников, отмеченной у части животных этих групп в период обострения РГГИ 1 год спустя. Наиболее позитивный прогноз в плане возможных обострений РГГИ, очевидно, дает сочетанное применение ППФ и АЦ в лечении первого эпизода инфекции. Об этом свидетельствуют выявленные гистологические показатели физиологической сохранности фолликулогенеза, отсутствия воспаления и реактивных изменений внутряичниковой сети в яичниках более чем у половины животных 3-й группы по сравнению с животными, получавшими только ППФ. Разница в реакции яичников животных в пределах каждой из рассмотренных экспериментальных групп, по всей вероятности, связана с индивидуальными особенностями организма животных, в первую очередь с состоянием их иммунной системы и региональных защитных механизмов.

Заключение

Полученные данные показали, что ППФ эффективен при экспериментальном генитальном герпесе, особенно при совместном применении с АЦ. Результатом комплексного лечения первичного эпизода инфекции (ОГГИ) ППФ и АЦ является значительное снижение активности инфекционного процесса и сокращение его продолжительности. Указанное сочетание препаратов, использованное при лечении первичного эпизода инфекции, оказывает и более выраженное позитивное отдаленное влияние на морфофизиологию яичников: при индуцированном обострении РГГИ у большинства животных наблюдается сохранение физиологического течения фолликулогенеза и отсутствие воспалительных реактивных изменений в строме яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hemming F.W. Ch. 4. Glycosyl Phosphopolyprenols. In: H. Wiegandt, ed. *Glycolipids*. Amsterdam – Netherlands: Elsevier Science Publishers B.V.; 1985; 10: 261–305.

2. Григорьева Н.Я., Моисеенков А.М. Физиологическая активность полиизопреноидов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1989; 23(2): 144.
3. Blanc M., Hsieh W.Y., Robertson K.A., Watterson S., Shui G., Paul Lacaze P. et al. Host defense against viral infection involves interferon mediated down-regulation of sterol biosynthesis. *PLOS Biol.* 2011; 9 (3): 1–19. Available at: <http://www.plosbiology.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pbio.1000598> (accessed 08 Mar 2011).
4. Наровлянский А.Н., Васильев А.Н., Савойская С.Л., Иванова А.М., Измest'eva A.B., Данилов Л.Л. и др. Система изопреноидов: роль в противовирусном иммунитете. *Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2007; 3: 66–78.
5. Danilov L.L., Maltsev S.D., Deyeva A.V., Narovlyansky A.N., Sanin A.V., Ozherelkov S.V. et al. Phosprenyl: a novel drug with antiviral and immunomodulatory activity. Mini-review. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 1996; 44(5–6): 395–400.
6. Санин А.В., Ганшина И.В., Судына Г.Ф., Санина В.Ю., Коженикова Т.Н., Пронин А.В. и др. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(4): 355–60.
7. Ожерелков С. В., Белоусова Р. В., Данилов Л. Л., Деева А. В., Мальцев С. Д., Наровлянский А. Н. и др. Препарат фоспренил подавляет размножение вирусов диарей и инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота в чувствительных культурах клеток. *Вопросы вирусологии*. 2001; 5: 43–5.
8. Наровлянский А.Н., Березина Л.К., Веткова Л.Г., Степанова Т.Н., Савойская С.Л., Зубашев И.К. и др. Лечение герпесвирусных инфекций с помощью препаратов полипренолов. *Ветеринарная Клиника*. 2005; 2: 16–20.
9. Васильев А.Н., Ожерелков С.В., Козлов В.В., Пронин А.В., Санин А.В., Парфенова Т.М. и др. Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях. *Антибиотики и химиотерапия*. 2008; 53(3–4): 3–8.
10. Наровлянский А.Н., Дерябин П.Г., Седов А.М., Санин А.В., Пронин А.В. Противовирусная активность полипренилфосфатов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гепатита С in vitro. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 5: 80–4.
11. Stanberry L.R., Kern E.R., Richards J.T., Abbott T.M., Overall J.C. Jr. Genital herpes in guinea pigs: pathogenesis of the primary infection and description of recurrent disease. *J. Infect. Dis.* 1982; 146(3): 397–404.
12. Стефанов С.Б. Окулярная вставка для полных стереологических измерений микроскопических объектов. *Цитология*. 1974; 16(1): 1439–41.
13. Шевлягина Н.В. *Морфологическая характеристика яичников морских свинок в экспериментальной модели рецидивирующего генитального герпеса*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
14. Шевлягина Н.В., Иванова А.М., Боровая Т.Г., Диденко Л.В., Березина Л.К., Наровлянский А.Н. и др. Морфо-функциональные изменения яичников морских свинок в экспериментальной модели хронической герпес-вирусной инфекции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 8: 254–60.

REFERENCES

1. Hemming F.W. Ch. 4. Glycosyl Phosphopolyrenols. In: H. Wiegandt, ed. *Glycolipids*. Amsterdam – Netherlands: Elsevier Science Publishers B.V.; 1985; 10: 261–305.
2. Grigor'eva N.Ya., Moiseenkov A.M. Physiological activity of polyisoprenoids. *Химико-фармацевтический журнал*. 1989; 23(2): 144. (in Russian)
3. Blanc M., Hsieh W.Y., Robertson K.A., Watterson S., Shui G., Paul Lacaze P. et al. Host defense against viral infection involves interferon mediated down-regulation of sterol biosynthesis. *PLOS Biol.* 2011; 9 (3): 1–19. Available at: <http://www.plosbiology.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pbio.1000598> (accessed 08 Mar 2011).
4. Narovlyanskiy A.N., Vasil'ev A.N., Savoyskaya S.L., Ivanova A.M., Izmet'eva A.V., Danilov L.L. et al. Isoprenoid system: its role in antiviral immunity. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2007; 3: 66–78. (in Russian)
5. Sanin A.V., Maltsev S.D., Deyeva A.V., Narovlyansky A.N., Sanin A.V., Ozherelkov S.V. et al. Phosprenyl: a novel drug with antiviral and immunomodulatory activity. Mini-review. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 1996; 44(5–6): 395–400.
6. Sanin A.V., Ganshina I.V., Sud'ina G.F., Sanina V.Yu., Kozhevnikova T.N., Pronin A.V. et al. Phosphorylated polyrenols - A new class of compounds with anti-inflammatory and bronchodilatory activity. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1(4): 355–60. (in Russian)
7. Ozherelkov S.V., Belousova R.V., Danilov L.L., Deyeva A.V., Mal'tsev S.D., Narovlyanskiy A.N. et al. Phosprenyl inhibits the proliferation of the bovine virus diarrhea and the infectious bovine rhinotracheitis virus in susceptible cell cultures. *Voprosy virusologii*. 2001; 5: 43–5. (in Russian)
8. Narovlyanskiy A.N., Berезина L.K., Vetkova L.G., Stepanova T.N., Savoyskaya S.L., Zubashev I.K. et al. Treatment of herpesvirus infections by means of polyrenols. *Veterinarnaya Klinika*. 2005; 2: 16–20. (in Russian)
9. Vasil'ev A.N., Ozherelkov S.V., Kozlov V.V., Pronin A.V., Sanin A.V., Parfenova T.M. et al. Antiviral and immunomodulatory activity of Polyprenil phosphates during viral infections. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2008; 53(3–4): 3–8. (in Russian)
10. Narovlyanskiy A.N., Deryabin P.G., Sedov A.M., Sanin A.V., Pronin A.V. Antiviral activity of Polyprenil phosphates during experimental infection with the hepatitis C virus in vitro. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2012; 5: 80–4. (in Russian)
11. Stanberry L.R., Kern E.R., Richards J.T., Abbott T.M., Overall J.C. Jr. Genital herpes in guinea pigs: pathogenesis of the primary infection and description of recurrent disease. *J. Infect. Dis.* 1982; 146(3): 397–404.
12. Stefanov S.B. Ocular insert for total stereological measurements of microscopic objects. *Tsitologiya*. 1974; 16(1): 1439–41. (in Russian)
13. Shevlyagina N.V. Morphological Characteristics of the Ovaries of Guinea Pigs in an Experimental Model of Recurrent Genital Herpes. Diss. Moscow; 2008. (in Russian)
14. Shevlyagina N.V., Ivanova A.M., Borovaya T.G., Didenko L.V., Berезина L.K., Narovlyanskiy A.N. et al. Morphological and functional changes in the ovaries of guinea pigs in an experimental model of chronic herpes virus infection. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008; 8: 254–60. (in Russian)

Поступила 20.08.13