

Оценка эффективности новых неспецифических средств медицинской защиты в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок

Т. Е. СИЗИКОВА, В. Н. ЛЕБЕДЕВ, *С. В. БОРИСЕВИЧ

¹ ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, *Сергиев Посад, Россия*

The Estimation of Efficacy of Nonspecific Medications Against Hemorrhagic Fevers Caused by Arenaviruses

TATIANA E. SIZIKOVA, VITALIY N. LEBEDEV, *SERGEY V. BORISEVICH

48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, *Sergiev Posad, Russia*

Резюме

Представлен анализ исследований по оценке эффективности новых неспецифических средств медицинской защиты (СМЗ) в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок. Рассмотрены возможные мишени для неспецифических СМЗ, классы изученных противовирусных препаратов, методы доклинического изучения противовирусных препаратов *in vitro* и на лабораторных животных, а также перспективы их использования в практике здравоохранения в настоящее время. Показано, что уровень разработки неспецифических СМЗ в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок существенно уступает таковому для филовиральных инфекций. В качестве наиболее эффективного неспецифического СМЗ в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок в настоящее время следует рассматривать фавипиравир.

Ключевые слова: аренавирусные геморрагические лихорадки; вирус Хунин; вирус Ласса; медицинские средства защиты; фавипиравир

Для цитирования: Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Борисевич С. В. Оценка эффективности новых неспецифических средств медицинской защиты в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 7–8: 70–77. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-70-77>.

Abstract

The article presents an analysis of studies assessing the effectiveness of new nonspecific medications against hemorrhagic fevers caused by arenaviruses. The possible targets for nonspecific medications, classes of researched antiviral preparations, methods of preclinical investigation of antiviral preparations *in vitro* and on laboratory animals, as well as prospects for their use in healthcare at present are considered. It has been shown that the level of development of nonspecific medications against hemorrhagic fevers caused by arenaviruses is significantly inferior to those against filovirus infections. Favipiravir should currently be considered as the most effective nonspecific medication against hemorrhagic fevers caused by arenaviruses.

Key words: hemorrhagic fevers caused by arenaviruses; Junin virus; Lassa virus; therapeutic; favipiravir

For citation: Sizikova T. E., Lebedev V. N., Borisevich S. V. The estimation of efficacy of nonspecific medications against hemorrhagic fevers caused by arenaviruses. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 7–8: 70–77. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-70-77>.

Введение

Род *Arenavirus* семейства *Arenaviridae* включает 26 отдельных вирусов, которые разделяются на две группы — аренавирусы Старого Света (прототипные представители: вирусы лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) и Ласса) и аренавирусы Нового Света, разделённые на 4 клада (A–D). Патогенные для человека аренавирусы Нового Света

(вирусы Мачупо, Хунин, Гуанарито, Сэбиа, Чапаре) входят в клад В [1, 2].

Естественными хозяевами большинства аренавирусов являются мышевидные грызуны, и географическое распределение каждого аренавируса определяется областью обитания соответствующего хозяина.

Исследования показали, что для каждого аренавируса есть только один основной резер-

вуар. Для вируса Мачупо таким резервуаром является большая вечерняя мышь (*Calomys callosus*), для вируса Хунин — хомячковые грызуны *Calomys musculinus*, для вируса Гуанарито — короткохвостый камышовый хомяк (*Zygodontomys brevicauda*). Люди заражаются в результате контакта с инфицированными грызунами или вдыхания пыли, контаминированной экскрементами грызунов [3].

Этиологическими агентами вирусных геморрагических лихорадок (ГЛ) человека являются семь аренавирусов: вирусы Ласса, Луио, Чапаре (возбудители одноимённых геморрагических лихорадок), вирусы Мачупо, Хунин, Гуанарито, Сэбиа (возбудители Боливийской (БГЛ), Аргентинской (АГЛ), Венесуэльской (ВГЛ) и Бразильской (БрГЛ) геморрагических лихорадок, соответственно) [2–9].

Вирус Ласса в Западной Африке ежегодно вызывает до 300 тыс. случаев, 5–10 тыс. из которых заканчиваются летальным исходом [10].

Из аренавирусов Нового Света наибольший уровень заболеваемости вызывает вирус Хунин. Ежегодно регистрируют вспышки АГЛ в постоянно расширяющемся регионе, расположенном в северной части центра Аргентины. Группа риска включает почти 5 млн человек [11].

Новые патогенные для человека аренавирусы могут появляться через каждые несколько лет. Аренавирусы Чапаре и Луио были выделены в ходе недиагностируемых случаев геморрагических лихорадок в Боливии [4] и Замбии [5]. Уровень летальности среди заболевших достигает 80% (для геморрагической лихорадки Луио и БГЛ) [4, 11].

Несмотря на опасность, которую аренавирусные геморрагические лихорадки представляют для здравоохранения, лицензированные средства медицинской защиты в настоящее время отсутствуют. Единственной вакциной против аренавирусных инфекций является штамм Candid 1 вируса Хунин, используемый для иммунизации против АГЛ [12].

Противовирусная терапия ограничена использованием неиммуносупрессивного аналога гуанозина — рибавирина (1-β-D-рибофуранозил-1-Н-1,2,4-тризол-3 карбоксамид), являющегося ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, который эффективен в отношении ряда аренавирусов [6, 13–15].

Существенным недостатком данного препарата является его токсичность для человека. Приём рибавирина приводит к тромбоцитозу, анемии и осложнениям беременности [11].

В настоящее время определены молекулярные механизмы, определяющие вирулентность аренавирусов и патогенез вызываемых ими геморрагических лихорадок. Важнейшим патогенетическим фактором является способность свя-

зывания гликопротеина патогенных для человека аренавирусов с различными клеточными рецепторами.

Первичным рецептором для вируса Ласса является α-дистрогликан (экспрессируемый клеточный гликопротеин, связывающий клетки в экстрацеллюлярный клеточный матрикс) [16].

Степень связывания гликопротеина с α-дистрогликаном определяет различия между аттенуированными и вирулентными штаммами одного и того же вируса. Эти различия могут определяться единичными аминокислотными заменами [17].

Патогенные для человека аренавирусы Нового Света (Мачупо, Хунин, Сэбиа, Гуанарито и Чапаре) в качестве рецептора для входа в клетки используют трансферинный рецептор 1 (TfR1). Сама способность связывания с данным рецептором определяет патогенность (или отсутствие таковой) конкретного аренавируса для человека [18, 19].

В настоящее время идентифицирован участок связывания GP-1 вируса Мачупо с рецептором TfR1. Это остаток тирозина в положении 211 GP1. Этот участок является определяющим при создании комплекса GP1-TfR1, т. е. является критическим для возможности входа вируса в клетку. Рецептор TfR1 играет существенную роль в процессе поглощения железа. Он связывает содержащий железо трансферрин и транспортирует его в отдел клетки с кислым значением pH, где железо освобождается и в дальнейшем транспортируется через везикулярную мембрану в цитоплазму клетки [20]. Поскольку обеспечение данного процесса является важнейшей функцией TfR1, связывание этого участка патогенными аренавирусами может привести к существенному повышению цитотоксичности. Однако патогенные для человека аренавирусы Нового Света связывают регион, расположенный в верхушечной области TfR1, который не перекрывается с участком связывания данного рецептора. Более того, любой риск цитотоксичности, связанной с взаимодействием GP1 и TfR1, уменьшается в связи с короткой продолжительностью возможности эффективной профилактики, требуемой при острых ВГЛ. Эти данные определяют дизайн малых молекул, используемых в качестве противовирусных препаратов направленных на предотвращение входа вируса в клетку [11].

Одним из наиболее очевидных препаратов, ингибирующих процесс связывания и входа аренавирусов в клетку, являются гуманизированные антитела против TfR1, которые ингибируют процесс связывания TfR1 с GP1 аренавирусов. Поскольку эти антитела не нацелены на участки TfR1, не связанные с транспортом трансферрина, они не влияют на его функциональные свойства. Введение таких антител полностью не предотвра-

щает развитие инфекции. Однако оно способно ограничить репликацию и распространение вируса у инфицированных больных и, следовательно, замедлить развитие заболевания, что позволит выработать вируснейтрализующие антитела (ВНА), необходимые для излечения [1]. Уменьшенные растворимые формы TfR1 (например, его верхушечного участка) могут действовать в сходном плане. Экспрессия TfR1 регулируется посредством восприимчивых к железу элементов на 3'-нетранслируемом участке его транспортной РНК. Когда концентрация железа внутри клетки является пониженной, увеличивается выработка поверхностью клетки TfR1.

Высокий уровень поверхностного TfR1 может обеспечить более высокий уровень репликации патогенных аренавирусов. Следовательно, дополнительное введение обычно используемых при лечении анемии препаратов, содержащих ионы железа, может уменьшить репликацию аренавирусов за счёт снижения уровня экспрессии TfR1. При этом обязательным является жёсткий контроль содержания железа в двенадцатиперстной кишке.

Скрининг малых молекул и препаратов, основанный на постановке ИФА при использовании в качестве специфических компонентов реакции растворимого TfR1 и очищенного GP1 аренавирусов является эффективным инструментом отбора кандидатов в противовирусные препараты в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок. Затем эти препараты должны быть испытаны *in vivo* (на моделях грызунов, а затем макак резус), а в дальнейшем пройти клинические испытания [11].

Группа препаратов, направленная на поддержку или предотвращение транскрипции и репликации вирусной РНК может действовать при использовании нескольких механизмов. В-первых, малые молекулы, имеющие в качестве мишени вирусные РНК, могут изменять их структуру и, следовательно, интерферировать с взаимодействием РНК и белков и образованием комплекса РНК-белок. Этот тип препаратов способен, например, блокировать взаимодействие между L-белком вируса Мачупо и его участком связывания в позициях 2–5 консервативного вирусного промотора [8]. Во-вторых, препараты, имеющие в качестве мишени белок L, изменяют его функциональные свойства в процессе вирусной транскрипции и репликации. Установлена корреляция между эндонуклеазной активностью и селективной продукцией транспортных РНК. Эндонуклеазная активность определяет механизм эспирования, используемый аренавирусами. Выявлен активный участок белка L вируса ЛХМ, включающий 6 аминокислотных остатков (глутаминовая кислота в позициях 51 и 102, аспарагиновая кислота в пози-

циях 89 и 119, лизин в позициях 115 и 122). Аминокислотные остатки (аспарагиновой кислоты в позиции 89, глутаминовой кислоты в позиции 102 и пролина в позиции 88) являются консервативными для всех аренавирусов [21].

При транскрипции и репликации аренавирусов важную роль играет взаимодействие между N и C концевыми участками белка нуклеопротеина и образование димеров данного белка. Участки, обеспечивающие связывание с геномной РНК, представляют потенциальные мишени для противовирусных препаратов [22, 23].

Мишенью для препаратов, ингибирующих репликацию вируса Ласса, являются область между консервативными аминокислотными остатками тирозина в позиции 308, аргинина в позиции 300 и нуклеотидный остаток аденина в позиции 3 РНК. Мутации в указанных аминокислотных остатках белка нуклеопротеина могут изменить характерную для аренавирусов функцию подавления синтеза интерферона [11].

Рассмотрим классы противовирусных препаратов в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок. При анализе малых молекул был проведён скрининг из 400 000 различных молекул [19]. Механизм действия препаратов этого класса состоит в ингибировании процесса слияния вирусного гликопротеина с клеточной мембраной. Всего идентифицировано 6 химических различных классов малых молекул.

К первому классу препаратов относится препарат ST-294, который *in vitro* в наномолярных концентрациях ингибирует как вирус Такарибе, так и патогенные для человека аренавирусы Мачупо, Хунин и Гуанарито.

Изучение фармакодинамических свойств препарата ST-294 показали его метаболическую стабильность и биодоступность при пероральном введении в организм. При изучении противовирусной активности препарата ST-294 *in vivo* при экспериментальной инфекции мышей-сосунков вирусом Такарибе установлено, что данный препарат обладает протективными свойствами [11]. Мишенью для ST-294 является гликопротеин GP2. ST-294 ингибирует вход аренавирусов в клетки [24].

Следующий класс препаратов представляют вещества, механизмы противовирусной активности которых состоит в изменении структуры поверхностных белков аренавирусов.

К данной группе препаратов относятся дериват бензимидазола ST-37 и его оптимизированный аналог ST-193.

Концентрация этого препарата, обеспечивающая 50% вирусингибирующий эффект *in vitro*, для вирусов Мачупо, Хунин, Гуанарито и Ласса находится в диапазоне 0,2–12 нМ [25].

Для идентификации ингибиторов, которые в качестве мишени используют гликопротеин аре-

навирусов, А. М. Lee и соавт. [26] проанализировали свыше 80 000 малых молекул. В результате были идентифицированы два препарата 16G8 и 17G8, обладающие высокой специфической активностью как в отношении вирусов Мачупо, Хунин, Гуанарито и других аренавирусов Нового Света, так и в отношении вируса Ласса. Эти препараты влияют на процесс взаимодействия гликопротеина аренавирусов с мембраной инфицированных клеток, концентрация препарата, вызывающая 50% эффект, находится в диапазоне 200–350 нМ. Несмотря на различную структуру, все эти ингибиторы обладают сходным механизмом действия, направленным на рН-зависимое взаимодействие сигнального пептида и субъединицы GP2 в комплексе шипика гликопротеина. Ингибиторы 16G8 и 17G8 затрудняют вход вируса в клетки путём стабилизации структуры шипика перед слиянием, предотвращая тем самым рН-индуцированную активацию в эндосомах [25].

Для других типов ингибиторов мишенью является синтез вирусной РНК. Препарат фавипиравир (6-флюоро-3гидрокси-2пиразинкарбокса-мид) (препарат Т-705) обладает широким спектром противовирусной эффективности в отношении различных таксономических групп РНК-содержащих вирусов. Препарат Т-705 действует как аналог пуриновых нуклеозидов, воздействуя на ген белка L. Установлено, что данный препарат обладает противовирусной активностью *in vitro* в отношении вирусов Мачупо, Хунин, Гуанарито [11]. Исследования показали, что препарат Т-705 защищает хомячков, инфицированных вирусом Пичинде, причём препарат эффективен на поздних стадиях инфекции [27].

Другой препарат, акридон, (10-аллил-6-хлоро-4-метокси-9(10Н)) (препарат 3f), ингибировал *in vitro* репродукцию вируса Хунин. Механизм ингибирования включает снижение количества клеточного гуанозинтрифосфата [28].

Проведены исследования группы препаратов, мишенью которых является ген белка Z. Эта группа включает азотные соединения, дериваты гидразина, реагенты, содержащие дисульфидную связь. Наиболее активный ингибитор из данной группы, препарат NSC20625, показал противовирусную эффективность в отношении вируса Хунин. Ароматический дисульфид NSC20625 является вирулицидным агентом, инактивирующим вирус посредством формирования вирионов, которые способны проникать в клетку, но не в состоянии воспроизвести полный цикл репродукции [29, 30].

У инактивированных вирионов вирусов Хунин и ЛХМ сохраняются биологические функции гликопротеина (адсорбция на клетку и пенетрация через клеточную мембрану, но блокирован процесс депотеинизации вирусного нуклеокапсида) [31].

Обработка очищенного вируса Хунин препаратом NSC20625 снижает инфекционность посредством необратимой модификации матричного белка Z, что обнаруживается изменением его электрофоретического профиля и места субклеточной локализации.

При исследованиях, проводимых с вирусом ЛХМ, показано, что при воздействии препарата NSC20625 происходит олигомеризация белка Z аренавирусов в агрегаты с большой молекулярной массой. При этом препарат не действует на клеточные белки. Механизм противовирусного действия препарата NSC20625 включает подавление взаимодействия белка Z аренавирусов с клеточным промиелоцитическим лейкоемическим белком [32].

Следующие препараты против вируса Хунин и других непатогенных аренавирусов относятся к классам ароматических и алифатических дисульфидов, тиурамдисульфидов и тиосульфонон. Данные препараты действуют на стадии, следующей за входом вируса в клетку, вероятно, за счёт взаимодействия с цинк-связывающим участком белка Z аренавирусов [11].

Для двух препаратов данного класса, ароматического деривата карбаксамида (препарат NSC4492) и аминоксидеривата (препарат NSC71033) установлена противовирусная активность *in vitro* в отношении вируса Хунин в субмикромольных концентрациях. Дисульфид тиурама (препарат NSC145605) имел соответствующий противовирусный эффект только в микромольных концентрациях.

С. С. García и соавт. [33] проведена оценка противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса Хунин пяти азо-содержащих веществ. Наиболее эффективным препаратом признан 2-азо-(1'-(2'-нитрозо) нафто-бензоат (ANNB), эффективная концентрация которого, вызывающая 50% вирусингибирующий эффект, находилась в микромольном диапазоне, при этом препарат не обладал непосредственным вирулицидным действием. Наиболее вероятно, что препарат ANNB ингибирует процесс сборки внутриклеточного вируса. В противоположность этому, азодикарбоамида способен к непосредственной инактивации вируса Хунин.

Также установлена антивирусная активность в отношении вируса Хунин антибактериальных катионных пептидов, таких как цекропин А и мелитин. Цекропин А действует на уровне вирусного морфогенеза и выходит из инфицированных клеток [34].

Азотсодержащие гетероциклические соединения, полученные из углеводов, также ингибируют репродукцию вируса Хунин [35].

Антисмысловые РНК

Это направление исследований по отношению к патогенным для человека аренавирусам

Таблица 1. Противовирусная активность неспецифических СМЗ в отношении аренавирусов при испытаниях *in vitro*
 Table 1. Antiviral activity of nonspecific medications against arenaviruses when tested *in vitro*

Препарат	Возможный механизм противовирусного действия	Вирус	Метод оценки	Количественная характеристика противовирусного действия	Источник
Рибовирин	Интерференция с белком L аренавирусов	Мачупо	Тест ингибирования репродукции вируса	I _{inh} =1413	25, 29
		Хунин	То же	I _{inh} =2512	6, 14
		Сэбиа		I _{inh} =708	13
ST-294	Ингибирование процесса слияния вирусного гликопротеина с клеточной мембраной. Мишенью является гликопротеин GP2	Ласса		I _{inh} =3162	15
		Мачупо	Тест ингибирования бляшкообразования вируса	I _{inh} =562	11
		Хунин	То же	I _{inh} =708	
Дериват бензимидазола, ST-37	Изменение структуры поверхностных белков аренавирусов	Гуанарито		I _{inh} =501	
		ЛХМ	Тест ингибирования репродукции вируса	C ₅₀ 20–40 нМ	25
		Мачупо	То же	C ₅₀ 0,2–12 нМ	
Оптимизированный аналог деривата бензимидазола, ST-193	То же	Хунин			
		Гуанарито			
		Ласса			
16G8	Процесс взаимодействия гликопротеина арена- вирусов с мембраной инфицированных клеток. pH-зависимое взаимодействие сигнального пептида и субъединицы GP2 в комплексе шипика гликопротеина. Вход вируса в клетки ингибируется путём стабилизации структуры шипика перед слиянием, тем самым предотвращается pH-индуцированная активация в эндосомах	Мачупо	Тест ингибирования репродукции вируса	C ₅₀ 200–350 нМ	25, 26
Фавипиравир (T-705)	Препарат действует как аналог пуриновых нуклеозидов, воздействуя на ген белка L. Установлена протективная эффективность препарата на поздних стадиях инфекции	Хунин	То же		
		Гуанарито			
		Ласса			
Фавипиравир (T-705)	Препарат действует как аналог пуриновых нуклеозидов, воздействуя на ген белка L. Установлена протективная эффективность препарата на поздних стадиях инфекции	Мачупо		I _{inh} =2818	11, 27
		Хунин		I _{inh} =4467	
		Гуанарито		I _{inh} =1585	
Акридон (3f)	Механизм ингибирования включает снижение количества клеточного гуанозинтрифосфата	Хунин		C ₅₀ 500–750 нМ	28
NSC20625	Формирование вирионов, сохраняющих биологические функции гликопротеина (адсорбция на клетку и пенетрация через клеточную мембрану), но у которых блокирован процесс депротенинизации вирусного нуклеокапсида	То же	Хунин, ЛХМ — <i>in vitro</i>	C ₅₀ 1,5–2,0 мМ	29–31
NSC4492	Взаимодействие с цинк-связывающим участком белка Z аренавирусов	Хунин	Тест ингибирования репродукции вируса	C ₅₀ 500–750 нМ	34
NSC71033	То же	То же	То же	C ₅₀ 2,5–5,0 мМ	
NSC145605					

Таблица 1. Продолжение таблицы
Table 1. Table continued

Препарат	Возможный механизм противовирусного действия	Вирус	Метод оценки	Количественная характеристика противовирусного действия	Источник
ANNB	Ингибирование процесса сборки внутриклеточного вируса	То же	То же	C_{50} 700–900 нМ	33
Циклопин А	Ингибирование вирусного морфогенеза				
Азотсодержащие гетероциклические соединения	То же			C_{50} 2,5–5,0 мМ	34
				C_{50} 5,0–10,0 мМ	35

Примечание. I_{inh} — индекс ингибирования, рассчитывали по формуле: $I_{inh} = 10^{lg(Ac-Ig_{AOP})}$ (1), где Ak и Aop — концентрация биологически активного вируса, определённая в контроле и опыте (при использовании исследуемого препарата), соответственно; C_{50} — концентрация препарата, вызывающая 50% эффект, для расчёта показателя C_{50} используют математический аппарат, основанный на том, что изменение концентрации биологически активного вируса (в области его достоверного снижения) находится в линейной зависимости от логарифма концентрации обладающего противовирусной активностью препарата в ростовой среде.
Note. I_{inh} is the inhibition index, calculated using the formula: $I_{inh} = 10^{lg(Ac-Ig_{AOP})}$ (1), where Ak and Aop are the concentration of biologically active virus, determined in the control and the experiment (using the test drug) groups, respectively; C_{50} is the concentration of the drug that causes a 50% effect; to calculate the C_{50} indicator, a mathematical apparatus is used, based on the fact that the change in the concentration of the biologically active virus (in the area of its significant decrease) is linearly dependent on the logarithm of the concentration of the drug with antiviral activity in the growth medium.

остаётся неразработанным, несмотря на создание библиотек антисмысловых РНК к другим вирусам, в том числе и к возбудителям особо опасных геморрагических лихорадок [36–38]. Однако следует ожидать проведения исследований в данном направлении.

Обобщённые данные о противовирусной активности изученных неспецифических СМЗ в отношении аренавирусов, представленные в табл. 1, 2, свидетельствуют о том, что изучение противовирусной активности подавляющей части представленных препаратов находится на первых стадиях доклинического изучения. Противовирусная активность большей части данных препаратов изучена главным образом в отношении вируса Хунин. Видимо, это можно объяснить тем, что АГЛ, наряду с геморрагической лихорадкой Ласса, представляет наибольший (по сравнению с другими аренавирусными геморрагическими лихорадками) уровень опасности для здравоохранения в эндемичных по заболеваниям регионах.

Рассмотренные в статье виды неспецифических СМЗ могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения как возможные препараты для профилактики и лечения заболеваний, вызванных патогенными для человека аренавирусами с учётом большей доступности и меньшей стоимости неспецифических СМЗ по сравнению со специфическими это имеет существенное значение для предотвращения распространения заболевания при возникновении эпидемических вспышек, особенно в неэндемичных регионах.

Выводы

На основании изложенного, можно сделать следующие выводы.

1. Уровень разработки неспецифических СМЗ для профилактики и лечения заболеваний, вызванных патогенными для человека аренавирусами, существенно уступает таковому для филовирусных инфекций. Это может быть связано с тем, что в отличие от группы филовирусных геморрагических лихорадок, против одной из аренавирусных геморрагических лихорадок (АГЛ) уже достаточно давно получен эффективный вакцинный штамм, в отношении большинства возбудителей аренавирусных геморрагических лихорадок описан (и использован на практике) профилактический эффект рибавирина.
2. В качестве наиболее эффективного неспецифического СМЗ в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок, в настоящее время следует рассматривать фавипиравир, ввиду его установленной противовирусной эффективности по отношению к вирусам других таксономических групп. Наиболее целесообразным путём приме-

Таблица 2. Защитная эффективность неспецифических СМЗ в отношении аренавирусов при испытаниях *in vivo*

Table 2. Protective efficacy of nonspecific medications against arenaviruses when tested *in vivo*

Препарат	Вирус	Лабораторные животные	Метод оценки	Доля выживших животных, %	Источник
Рибавирин	Ласса	Яванские макаки	Внутримышечное инфицирование животных вирусом Ласса, штамм Джозиа, в дозе 1×10^3 БОЕ с последующим введением препарата по схеме экстренной профилактики	90	15
ST-294	Такарибе	Белые мыши-сосунки	Внутричерепное инфицирование животных вирусом Такарибе, штамм МВ, в дозе 1×10^2 БОЕ с последующим введением препарата по схеме экстренной профилактики	70	11
Фавипиравир (Т-705)	Пичинде	Сирийские хомячки-сосунки	Подкожное инфицирование животных вирусом Пичинде, штамм SH2, в дозе 1×10^3 БОЕ с последующим введением препарата по схеме экстренной профилактики	100	
			Подкожное инфицирование животных вирусом Пичинде, штамм SH2, в дозе 1×10^3 БОЕ с последующим введением препарата по схеме экстренной профилактики	80	

нения данного препарата является профилактический приём незадолго и во время посещения

регионов, эндемичных по патогенным для человека аренавирусам.

Литература/References

- Peters C.J., Jahrling P.B., Liu C.T., Kenyon R.H., McKee K.T.Jr., Barrera O.J.G. Experimental studies of arenaviral hemorrhagic fevers. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1987; 134: 5–68. doi: 10.1007/978-3-642-71726-0_2.
- Radoshitzky S.R., Bao Y., Buchmeier M.J., Charrel R.N., Clawson A., Clegg C., DeRisi J.L., Gonzales J.P., Kuhn J.H., Lukashevich I.S., Peters C.J., Romanowski V., Salvato M.S., Stanglein M.D., de la Torre J.C. Past, present and future of arenavirus taxonomy. *Arch Virol.* 2015; 160 (7): 1851–1874. doi: 10.1007/s00705-015-2418-y.
- Charrel R.N., de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Res.* 2003; 57 (1–2): 89100. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00202-4.
- Briese T., Paweska J.T., McMullan L.K., Hutchison S.K., Street C., Palacios G., Khristova M.L., Weyer J., Swanepoel R., Egholm M., Nichol S.T., Lipkin W.I. Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (5): 1–8. doi: 10.1371/journal.ppat.1000455.
- Delgado S., Erickson B.R., Agudo R., Blair P.J., Vallejo E., Albariño C.G., Vargas J., Comer J.A., Rollin P.E., Ksiazek T.G., Olson J.G., Nichol S.T. Chapare virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. *PLoS Pathog.* 2008; 4 (4): 1–6. doi: 10.1371/journal.ppat.1000047.
- Emia D.A., Maiztegui J.I. Antiviral treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 1994; 23(1): 23–31. doi: 10.1016/0166-3542(94)90030-2.
- Gonsales J.P., Bowen M.D., Nichol S.T., Rico-Hesse R. Genetic characterization and phylogeny of Sabia virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology.* 1996; 221 (2): 318–324. doi: 10.1006/viro.1996.0381.
- Kranzusch P.J., Schenk A.D., Rahmeh A.A., Radoshitzky S.R., Bavari S., Walz T., Whelan S.P. Assembly of a functional Machupo virus polymerase complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (46): 20069–74. doi: 10.1073/pnas.1007152107.
- Salas R., de Manzione N., Tesh R. et al. Venezuelan hemorrhagic fever. *Lancet.* 1991; 338: (8774): 1033–1036. doi: 10.1016/0140-6736(91)91899-6.
- McCormick J.B., Fisher-Hoch S.P. Lassa fever. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2002; 262: 75–109. doi: 10.1007/978-3-642-56029-3_4.
- Radoshitzky S.R., Kuhn J.H., de Kok-Mercado F., Jahrling P.B., Bavari S. Drug discovery technologies and strategies for Machupo virus and other New World arenaviruses. *Expert Opin Drug Discov.* 2012; 7 (7): 613–32. doi: 10.1517/17460441.2012.687719.
- Emia D.A., Barrera O.J.G. Junin virus vaccines /In: Oldstone M.B.A. *Arenaviruses II The Molecular pathogenesis of arenavirus infections.* Springer Verlag, Berlin, 2002.
- Barry M., Russi M., Armstrong L., Geller D., Tesh R., Dembry L., Gonzalez J.P., Khan A.S., Peters C.J. Brief report: treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(5): 294–296. doi: 10.1056/NEJM199508033330505.
- Emia D.A., Briggiler A.M., Sánchez Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2008; 78 (1): 132–9. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.10.010.
- Khan S.H., Goba A., Chu M., Roth C., Healing T., Marx A., Fair J., Guttieri M.C., Ferro P., Imes T., Monagin C., Garry R.F., Bausch D.G. New opportunities for field research on the pathogenesis and treatment of Lassa fever. *Antiviral Res.* 2008; 78 (1): 103–15. doi: 10.1016/j.antiviral.2007.11.003.
- Cao W., Henry M.D., Borrow P., Yamada H., Elder J.H., Ravkov E.V., Nichol S.T., Compans R.W., Campbell K.P., Oldstone M.B. Identification of alpha-dystroglycan as a receptor for lymphocytes choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science.* 1998; 282: 2079–2081.
- Shao J., Liang Y., Ly H. Human hemorrhagic fever causing arenaviruses: molecular mechanisms contributing to virus virulence and disease pathogenesis. *Pathogens.* 2015; 4 (2): 283–306. doi: 10.3390/pathogens4020283.
- Helguera G., Jemielity S., Abraham J., Cordo S.M., Martinez M.G., Rodriguez J.A., Bregni C., Wang J.J., Farzan M., Penichet M.L., Candurra N.A., Choe H. An antibody recognizing the apical domain of human transferrin receptor 1 efficiently inhibits the entry of all new world hemorrhagic fever arenaviruses. *J Virol.* 2012; 86 (7): 4024–4028. doi: 10.1128/JVI.06397-11.
- Radoshitzky S.R., Kuhn J.H., Spiropoulos C.F., Albarino G.G., Nguyen D.P., Salazar-Bravo J., Dortman T., Lee A.S., Wang E., Ross S.R. Receptor determinants of zoonotic transmission of New World hemorrhagic fever arenaviruses. *PNAS USA.* 2008; 105: 2664–2669. doi: 10.1073/pnas.0709254105.
- Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2004; 117 (3): 285–297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00343-5.
- Morin B., Coutard B., Lelke M., Ferron E., Kerber R., Jamal S., Frangeul A., Baronti C., Charrel R., de Lamballerie X., Vornrhein C., Lescar J., Bricogne G., Günther S., Canard B. The N-terminal domain of the arenavirus L protein is an RNA endonuclease essential in mRNA transcription. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (9): 1–11. doi: 10.1371/journal.ppat.1001038.

22. Brunotte L., Kerber R., Shang W., Hauer F., Hass M., Gabriel M., Lelke M., Busch C., Stark H., Svergun D.I., Betzel C., Perbandt M., Günther S. Structure of the Lassa virus nucleoprotein revealed by X-ray crystallography, small-angle X-ray scattering, and electron microscopy. *J Biol Chem.* 2011; 286 (44): 38748–56. doi: 10.1074/jbc.M111.278838.
23. Hastie K.M., Liu T., Li S., King L.B., Ngo N., Zandonatti M.A., Woods V.L.Jr., de la Torre J.C., Saphire E.O. Crystal structure of the Lassa virus nucleoprotein-RNA complex reveals a gating mechanism for RNA binding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 (48): 19365–70. doi: 10.1073/pnas.1108515108.
24. Bolken T.C., Laquerre S., Zhang Y., Bailey T.R., Pevear D.C., Kickner S.S., Sperzel L.E., Jones K.F., Warren T.K., Lund S.A., Kirkwood-Watts D.L., King D.S., Shurtleff A.C., Guttieri M.C., Deng Y., Bleam M., Hruby D.E. Identification and characterization of potent small molecule inhibitor of hemorrhagic fever New World arenaviruses. *Antiviral Res.* 2006; 69 (2): 86–97. doi:10.1016/j.antiviral.2005.10.008.
25. Larson S.A., Dai D., Hosack V.T., Tan Y., Bolken T.C., Hruby D.E., Amberg S.M. Identification of a broad-spectrum arenavirus entry inhibitor. *J Virol.* 2008; 82 (21): 10768–75. doi: 10.1128/JVI.00941-08.
26. Lee A.M., Rojek J.M., Spiropoulou C.F., Gundersen A.T., Jin W., Shaginan A., York J., Nunberg J.H., Boger D.L., Oldstone M.B., Kunz S. Unique small molecule entry inhibitors of hemorrhagic fever arenaviruses. *J Biol Chem.* 2008; 283 (27): 18734–42. doi: 10.1074/jbc.M802089200.
27. Gowen B.B., Smee D.E., Wong M.H., Hall J.O., Jung K.H., Bailey K.W., Stevens J.R., Furuta Y., Morrey J.D. Treatment of late stage disease in a model of arenaviral hemorrhagic fever: T-705 efficacy and reduced toxicity suggests an alternative to ribavirin. *PLoS One.* 2008; 3 (11): 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0003725.
28. Sepúlveda C.S., García C.C., Fascio M.L., D'Accorso N.B., Docampo Palacios M.L., Pellón R.F., Damonte E.B. Inhibition of Junin virus RNA synthesis by an antiviral acridone derivative. *Antiviral Res.* 2012; 93 (1): 16–22. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.007.
29. García C.C., Candurra N.A., Damonte E.B. Antiviral and virucidal activities against arenaviruses of zinc-finger active compounds. *Antivir Chem Chemother.* 2000; 11 (3): 231–237. doi: 10.1177/095632020001100306.
30. García C.C., Candurra N.A., Damonte E.B. Mode of inactivation of arenaviruses by disulfide-based compounds. *Antiviral Res.* 2002; 55 (3): 437–446. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00076-1.
31. García C.C., Ellenberg P.C., Artuso M.C., Scolari L.A., Damonte E.B. Characterization of Junin virus particles inactivated by a zinc finger-reactive compound. *Virus Res.* 2009; 143 (1): 106–113. doi: 10.1016/j.virusres.2009.03.010.
32. García C.C., Topisirovic I., Djavani M., Borden K.L., Damonte E.B., Salvato M.S. An antiviral disulfide compound blocks interaction between arenavirus Z protein and cellular promyelocytic leukemia protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 393 (4): 625–630. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.040.
33. García C.C., Candurra N.A., Damonte E.B. Differential inhibitory action of two azoic compounds against arenaviruses. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 21 (4): 319–324. doi: 10.1016/s0924-8579(02)00390-4.
34. Albiol Matanic V.C., Castilla V. Antiviral activity of antimicrobial cationic peptides against Junin virus and herpes simplex virus. *Int J Antimicrob Agents.* 2004; 23 (4): 382–389. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.07.022.
35. Barradas J.S., Errea M.I., D'Accorso N.B., Sepúlveda C.S., Talarico L.B., Damonte E.B. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. *Carbohydr Res.* 2008; 343 (14): 2468–2474. doi: 10.1016/j.carres.2008.06.028.
36. Dunning J., Sahr F., Rojek A., Gannon F., Carson G., Idriss B., Massaquoi T., Gandi R., Joseph S., Osman H.K., Brooks T.J., Simpson A.J., Goodfellow I., Thorne L., Arias A., Merson L., Castle L., Howell-Jones R., Pardinaz-Solis R., Hope-Gill B., Ferri M., Grove J., Kowalski M., Stepniewska K., Lang T., Whitehead J., Oliaro P., Samai M., Horby P.W. Experimental Treatment of Ebola Virus Disease with TKM-130803: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial. *PLoS Med.* 2016; 13 (4): 1–19. doi: 10.1371/journal.pmed.1001997.
37. Geisbert T.W., Lee A.C., Robbins M., Geisbert J.B., Honko A.N., Sood V., Johnson J.C., de Jong S., Tavakoli I., Judge A., Hensley L.E., MacLachlan I. Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet.* 2010; 375 (9729): 1896–905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60357-1.
38. Thi E.P., Mire C.E., Lee A.C.H., Geisbert J.B., Zhou J.Z., Agans K.N., Shear N.M., Deer D.J., Barbard T.R., Fenton K.A., MacLachlan I., Geisbert T.W. Lipid nanoparticle siRNA treatment of Ebola virus Makona infected primates. *Nature.* 2015; 521 (7552): 362–365. doi: 10.1038/nature14442.

Информация об авторах

Сизикова Татьяна Евгеньевна — к. б. н., старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1817-0126

Лебедев Виталий Николаевич — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6552-4599

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН, начальник института ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Московская область, Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400

About the authors

Tatiana E. Sizikova — Ph. D. in Biology, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1817-0126

Vitaliy N. Lebedev — D. Sc. in Biology, Professor, Leading Researcher at the 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6552-4599

Sergey V. Borisevich — D. Sc. in Biology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID: 0000-0002-6742-3919. eLibrary Spin: 5753-3400