

Оценка противовирусной активности препаратов группы производных полимерных электролитов в отношении широкого спектра вирусов

*Д. Н. РАЗГУЛЯЕВА¹, А. М. КЛАБУКОВ¹, А. В. ГАЛОЧКИНА¹,
А. В. ГАРШИНИНА¹, О. Н. ЖУРАВСКАЯ², И. И. ГАВРИЛОВА²,
В. А. МАНАХОВ³, Н. А. НЕСТЕРОВА², А. А. ШТРО¹, Е. Ф. ПАНАРИН²

¹ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия

Evaluation of the Antiviral Activity of Drugs from the Group of Polymer Electrolyte Derivatives against a Wide Range of Viruses

*DARIA N. RAZGULYAEVA¹, ARTYOM M. KLABUKOV¹, ANASTASIA V. GALOCHKINA¹,
ANZHELIKA V. GARSHININA¹, OLGA N. ZHURAVSKAYA², IRINA I. GAVRILOVA²,
VITALY A. MANAKHOV³, NATALYA A. NESTEROVA², ANNA A. SHTRO¹, EVGENIY F. PANARIN²

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Macromolecular Compounds of the RAS, Saint-Petersburg, Russia

³ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. Современная система здравоохранения постоянно совершенствуется и вводит новые меры для защиты населения от вирусных заболеваний, однако опыт пандемии COVID-19 показал, что инфекционный процесс трудно контролировать в глобальных масштабах. В связи с этим, как никогда актуальна разработка новых противовирусных препаратов широкого спектра действия. **Цель.** Исследование противовирусной активности и цитотоксичности сополимеров стиролсульфоната натрия с виниловыми мономерами различного химического строения и выявление среди них полимеров, перспективных для углубленного изучения и разработки новых противовирусных средств на их основе. **Материал и методы.** Было синтезировано 14 сополимеров стиролсульфоната натрия (CCNa) с различными функциональными сомономерами. Для оценки противовирусной активности были выбраны три вируса с разными стратегиями репродукции и способами передачи — респираторно-синцициальный вирус, вирус гриппа и вирус герпеса. **Результаты.** В результате проведенного скрининга выявлены сополимеры, проявляющие высокую активность в отношении всех трёх вирусов. Установлено, что введение в структуру CCNa различных функциональных групп не приводит к снижению противовирусной активности, но существенно снижает цитотоксичность. Установлено заметное влияние на активность молекулярной массы. Выявлена различная чувствительность вирусов и клеток к исследованным полимерам, что вероятно связано с особенностями строения оболочки вируса и стенки клеток. **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют перспективность сополимеров стиролсульфоната натрия в качестве модели для разработки противовирусного препарата широкого спектра действия.

Ключевые слова: грипп; герпес; респираторно-синцициальный вирус; полимерные соединения; стиролсульфонат натрия; противовирусная активность

Для цитирования: Разгуляева Д. Н., Клабуков А. М., Галочкина А. В., Гаршинина А. В., Журавская О. Н., Гаврилова И. И., Манахов В. А., Нестерова Н. А., Штро А. А., Панарин Е. Ф. Оценка противовирусной активности препаратов группы производных полимерных электролитов в отношении широкого спектра вирусов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (9–10): 34–41. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-34-41>.

Abstract

Background. The modern healthcare system is constantly improving and introducing new measures to protect the population from viral diseases, but the experience of the COVID-19 pandemic has shown that infections cannot always be controlled on global scale. In this regard, the development of new broad-spectrum antiviral drugs is more relevant than ever. The aim of the study was to investigate the antiviral activity and cytotoxicity of copolymers of sodium styrene sulfonate and vinyl monomers of various chemical structures, as well as to identify promising polymers for the devel-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. профессора Попова, д. 15/17, НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: drazgulyaeva@bk.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 15/17 Prof. Popova st., Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 197022 Russia. E-mail: drazgulyaeva@bk.ru

opment of new antiviral agents. Materials and methods. 14 copolymers of sodium styrene sulfonate (NaSS) with various functional comonomers were synthesized. Three viruses with different reproduction strategies and transmission methods — respiratory syncytial virus, influenza virus, and herpes virus — were selected for the assessment of antiviral activity. Results. The screening identified copolymers that showed high activity against all three viruses. It was found that the introduction of various functional groups into the structure of NaSS did not decrease antiviral activity, but significantly reduced cytotoxicity. The molecular weight has also shown a noticeable effect on the activity. Different sensitivity of viruses and cells to the studied polymers was revealed, likely due to the structural features of the virus shell and cell wall. Conclusions. The results demonstrate the potential of sodium styrene sulfonate copolymers as a model for developing a broad-spectrum antiviral drug.

Keywords: influenza; herpes; respiratory syncytial virus; polymer compounds; sodium styrene sulfonate; antiviral activity

For citation: Razgulyaeva D. N., Klabukov A. M., Galochkina A. V., Garshinina A. V., Zhuravskaya O. N., Gavrilova I. I., Manakhov V. A., Nesterova N. A., Shtro A. A., Panarin E. F. Evaluation of the antiviral activity of drugs from the group of polymer electrolyte derivatives against a wide range of viruses. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (9–10): 34–41. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-34-41>.

Введение

Возникновение и распространение вирусных заболеваний в настоящее время происходит практически бесконтрольно вследствие процессов глобализации, повсеместного распространения самолётного сообщения и концентрации населения в крупных городах [1]. Современная система здравоохранения находится в постоянном процессе улучшения и совершенствования с целью защитить население от новых и старых, известных и неизвестных инфекционных болезней. Тем не менее, несмотря на усилия, предпринимаемые медицинским сообществом, опасность вирусных инфекций, различных по тяжести и распространённости, продолжает существовать. Недавние события, включающие в себя пандемию SARS-CoV-2, говорят о том, что вирусные инфекции продолжают угрожать человеческим жизням по всему миру [2].

Одной из самых распространённых групп вирусных заболеваний являются респираторные, представляющие собой опасность в первую очередь ввиду быстрой передачи от человека к человеку (в основном воздушно-капельным путём). К этой группе относятся: грипп [3], риновирусная [4], коронавирусная, респираторно-синцитиальная вирусная [5], аденовирусная и парагриппозная [6], а также метапневмовирусная инфекции [7]. Большая часть из них вызывает ежегодные эпидемии в холодное время, периодически приводя к пандемиям, захватывающим весь земной шар.

Не меньшую угрозу представляют вирусы, передающиеся контактным путём. К ним относятся: вирус герпеса [8], ротавирус [9], энтеровирусы, среди которых можно отметить вирусы Коксаки [10], а также множество других патогенов. Во время пандемии COVID-19 число случаев заражения этими инфекциями снизилось за счёт широкого использования дезинфектантов, однако после отмены большинства коронавирусных ограничений, общий объём «болезней грязных рук» существенно вырос [11].

Вирусы обладают множеством инструментов для изменения своих свойств за счёт высокой скорости размножения, быстроты мутационного процесса и разнообразия возникающих вариантов. Из-за этой особенности высок риск возникновения резистентности к существующим химиопрепаратам, а также возникновения новых, пандемических штаммов с повышенной вирулентностью.

Для борьбы с вирусными инфекциями активно применяется как поддерживающее лечение, так и этиотропная терапия, направленная непосредственно на причину заболевания — вирус. Противовирусные препараты делятся на множество классов, в зависимости от белковой мишени и вируса, на который они действуют. Препарат может ингибировать связывание вируса с клеткой или блокировать проникновение вириона через мембрану и почкование с ней, как, например, ингибитор нейраминидазы осельтамивир [12]. Широко распространены различные нуклеозидные аналоги, например, препарат широкого спектра рибавирин [13], или препарат молнупиравир, недавно зарегистрированный для лечения SARS-CoV-2 [14].

Наиболее перспективными можно считать препараты широкого спектра действия. В клинических условиях не всегда можно быстро установить инфекционный агент, поэтому такие препараты могут не только помогать тяжёлым пациентам, у которых по различным иным причинам неизвестна причина заболевания, но и быть своеобразным «универсальным лекарством», назначаемым при любом ОРВИ. Такие препараты, как правило, действуют на самые консервативные вирусные белки, например на вирусную полимеразу. Однако генетическое и антигенное разнообразие вирусов велико, поэтому подобрать одну молекулу, подходящую для лечения всех вирусных инфекций, просто невозможно.

В качестве одного из подходов, приближающих исследователей к поиску таких универсальных противовирусных средств, можно назвать ис-

пользование перспективного класса противовирусных веществ — водорастворимых полиэлектролитов, которые позволяют синтезировать на их основе новые полимеры заданной молекулярной массы и архитектуры с широкой вариацией функциональных групп, высокомолекулярных соединений — полиэлектролитов, блокирующих связывание вируса с поверхностными рецепторами клеток.

В силу неспецифичности данного механизма действия, полиэлектролиты должны предотвращать заражение клеток широким спектром вирусов. К подобным соединениям относится, например, препарат катапол, обладающий обширными противовирусными и антибактериальными свойствами в отношении возбудителей многих инфекционных заболеваний [15]. Также описаны противовирусные свойства серосодержащих полимеров в отношении нескольких оболочечных вирусов, включая вирус гриппа [16]. Различные фосфатсодержащие полимеры обладают противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 и ВИЧ [17, 18].

Высокую противовирусную активность проявляют природные полимеры — фосфаты и сульфаты полисахаридов [19], а также синтетические анионные полиэлектролиты [20, 21]. Их активность обусловлена способностью блокировать взаимодействие вируса с клеткой «хозяина», индуцировать выработку организмом интерферона, активировать макрофаги и стимулировать неспецифическую устойчивость организма к внешним инфекциям. Среди большого числа различных полианионов наиболее детально изучен полистиролсульфонат натрия [22, 23]. Он воздействует на респираторные вирусы и активен как анти-ВИЧ агент.

Модификация полистиролсульфоната натрия путём введения в его структуру звеньев другого строения представляет интерес при изучении влияния химического строения сополимеров на противовирусную активность и осуществлении поиска новых полимеров с улучшенным спектром действия, низкой токсичностью и более высокой активностью.

Цель работы — исследование противовирусной активности и цитотоксичности сополимеров стиролсульфоната натрия с виниловыми мономерами различного химического строения и выявление среди них полимеров, перспективных для углублённого изучения и разработка на их основе новых противовирусных средств. Активность препаратов изучалась в отношении трёх вирусов, существенно отличающихся друг от друга по генетической структуре, способу репликации и пути передачи, а именно вирусов гриппа, герпеса и респираторно-синцитиального вируса.

Материал и методы

Исследуемые соединения. Объекты исследования: сополимеры стиролсульфоната натрия (CCNa) с функциональными сомономерами (винилсульфонат натрия (BCNa), *p*-метакрилоиламидосалициловая кислота (MACK), *p*-метакрилоиламидобензойная кислота (MABK)) с гидрофильными и гидрофобными нейтральными виниловыми сомономерами (N-винилпирролидон (ВП), N-винилформамид (ВФА), N-метил-N-винилацетамид (МВАА), 2-деокси-2-метакриламидо-D-глюкоза (МАГ), стирол (Ст), акриламид (АА)).

Сополимеры синтезировали методом радикальной сополимеризации в массе или растворителе, при температуре 65°C в атмосфере инертного газа с использованием азоинициаторов: 2,2'-бисазобисизобутиронитрила (ДАК) и 2,2'-азобис-2-метилпропанамидин дигидрохлорида (МПИХ) с последующим выделением их стандартными методами. Состав полученных сополимеров и их структура определялись функциональным анализом, а также по данным элементного анализа на азот, серу, ИК- и УФ-спектроскопией. Строение синтезированных сополимеров подтверждали методами УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии. Молекулярную массу оценивали вискозиметрическим методом в растворе 0,1 н NaCl при 25°C. Характеристики синтезированных сополимеров представлены в табл. 1.

Культуры клеток и вирусы. В работе использовались следующие перевиваемые клеточные культуры: Vero (клетки почки зелёной мартышки), MDCK (клетки почки собаки), а также культура клеток Нер-2 (клетки эпидермоидной карциномы гортани человека), полученные из коллекции клеточных культур лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России.

Клеточную культуру рассеивали за сутки до исследования на плоскостонные культуральные 96-луночные планшеты в концентрации 3×10^5 клеток/мл. Для культивирования использовалась ростовая среда ДМЕМ (Биолот, Россия), содержащая 10% фетальной бычьей сыворотки (Биолот, Россия), а также 20 мкг/мл ципрофлоксацина. Инкубация проводилась при 37°C в присутствии 5% CO₂.

Использованные вирусы: вирус гриппа типа А, штамм A/Aichi/2/68(H3N2); Респираторно-синцитиальный вирус, штамм А2, вирус простого герпеса 1 типа, штамм ЕС, были получены из рабочей коллекции лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России.

Оценка цитотоксичности препаратов. Цитотоксичность исследуемых препаратов была оценена при помощи МТТ-теста. Из 96-луночного планшета с клеточной культурой удаляли ростовую среду, вносили серию 2-кратных разведений препаратов на поддерживающей среде (стартовая концентрация 2000 мкг/мл), а в ряд клеточного контроля вносили среду без препарата. Далее 96-луночный планшет с разведениями препарата инкубировали в течение 3 сут (Vero и MDCK) или 6 сут (Нер-2).

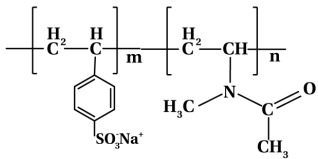
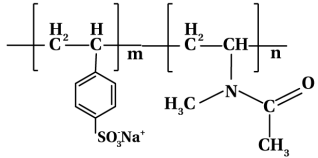
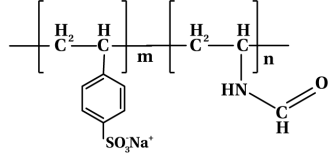
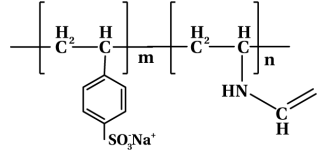
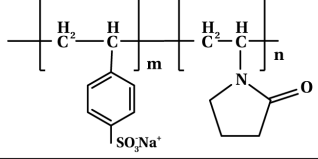
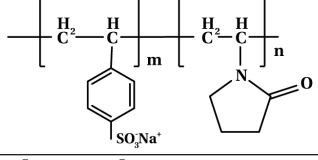
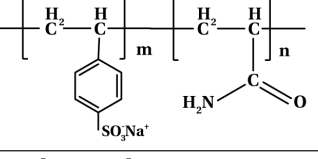
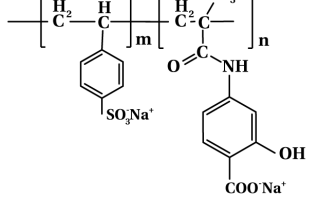
После окончания инкубации из 96-луночного планшета удаляли поддерживающую среду и добавляли раствор МТТ в концентрации 0,5 мкг/мл, после чего инкубировали в течение 1,5 ч при температуре 37°C и 5% CO₂. По окончании срока инкубации раствор МТТ удаляли, растворяли осадок в растворе ДМСО и определяли оптическую плотность раствора при длине волны $\lambda_{\max} = 570$ нм.

На основании полученных данных с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 была определена ЦТД₅₀ (концентрация препарата, вызывающая гибель 50% клеток).

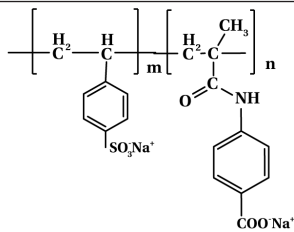
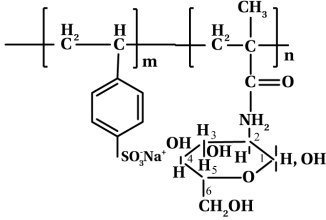
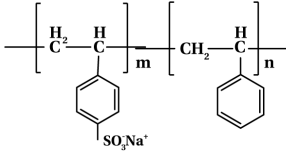
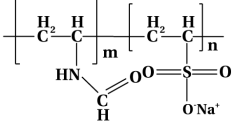
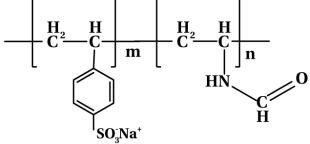
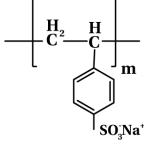
Оценка противовирусной активности сополимеров в отношении вирусов гриппа, герпеса и респираторно-синцитиального вируса. Для оценки противовирусной активности веществ в отношении вируса гриппа готовили серию пяти трёхкратных разведений препарата в двойной концентрации, начиная от ЦТД₅₀, и семи десятикратных разведений вируса

Таблица 1. Структурные характеристики сополимеров стиролсульфоната натрия (CCNa) — [m1] с виниловыми мономерами — [m2] (винилпирролидоном (ВП), винилформамидом (ВФА), метилвинилацетамидом (МВАА), стиролом (Ст), акриламидом (АА), п-(мет)акрилоилсалициловой кислотой (МАСК), п-(мет)акрилоиламинобензойной кислотой (МАБК), метакрилоиламидоглюкозой (МАГ)) и сополимера винилформамидом (ВФА) с винилсульфонатом натрия (BCCNa)

Table 1. Structural characteristics of copolymers of sodium styrene sulfonate (NaSS) — [m1] with vinyl monomers — [m2] (vinylpyrrolidone (VP), vinylformamide (VFA), methyl vinyl acetamide (MVAA), styrene (St), acrylamide (AA), p-(meth)acryloylsalicylic acid (MASA), p-(meth)acryloylaminobenzoic acid (MABA), methacryloyl amidoglucose (MAG)) and vinylformamide copolymer (VFA) with sodium vinyl sulfonate (NaVS)

Шифр	Сономер наименование		Структурная формула	Состав сополимера, мол. %		$M_n \times 10^{-3}$
	m1	m2		m1	m2	
R10	CCNa	МВАА		25	75	81
R14	CCNa	МВАА		43	57	14
R9	CCNa	ВФА		45	55	160
R13	CCNa	ВФА		28	72	25
R11	CCNa	ВП		18	82	70
R12	CCNa	ВП		36	64	78
R80	CCNa	АА		50	50	320
R8	CCNa	МАСК		88	12	90

Продолжение табл. 1
Table 1 continued

Шифр	Сомономер наименование		Структурная формула	Состав сополимера, мол. %		$M_n \times 10^{-3}$
	m1	m2		m1	m2	
R7	CCNa	МАБК		70	30	121
R41	CCNa	МАГ		71	29	690
R37	CCNa	Ст		67	33	37
R57	ВФА	BCCNa		88	12	85
R66	CCNa	ВФА		44	56	74
R47	CCNa	—		100	—	360

на поддерживающей среде (DMEM («Биолот», Россия); L-глютамин («Биолот», Россия); 20 мкг/мл ципрофлоксацина; 4 мкг/мл трипсина).

Из 96-луночных планшетов с культурой клеток MDCK удаляли ростовую среду и однократно промывали поддерживающей средой, вносили раствор полимера по 100 мкл на лунку и равный объем вируса, после чего 1 ч инкубировали при 37°C и 5% CO₂. По истечении срока инкубации планшеты промывали поддерживающей средой и снова вносили препарат и равный объем среды. Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 5% CO₂.

Затем титр вируса определяли с помощью реакции геммагглютинации (РГА).

Для оценки противовирусной активности веществ в отношении респираторно-синцициального вируса готовили серию из пяти трехкратных разведений раствора полимера, начиная от ЦТД₅₀, в двойной концентрации и семи десятикратных разведений вируса. Из 96-луночных планшетов с клеточной культурой Нер-2 удаляли ростовую среду и промывали один раз поддерживающей средой DMEM («Био-

лот», Россия), 20 мкг/мл ципрофлоксацина, 2% ФБС («Биолот», Россия), после чего добавляли полимер по 100 мкл на лунку и равный объем вируса, далее 1 ч инкубировали при 37°C и 5% CO₂. После планшеты промывали поддерживающей средой, снова добавляли 100 мкл препарата на лунку и равный объем поддерживающей среды, инкубировали в течение 6 сут при 37°C и 5% CO₂.

После этого лунки планшета фиксировали 100 мкл 80% раствора ацетона. Наличие вируса в клетках определяли с помощью иммуноферментного анализа (cell-ELISA).

Для оценки противовирусной активности в отношении вируса простого герпеса первого типа готовили серию 3-кратных разведений веществ, начиная от 2 ЦТД₅₀ на поддерживающей среде Альфа-МЕМ (Биолот, Россия), содержащую 20 мкг/мл ципрофлоксацина и 2% фетальной бычьей сыворотки (Биолот, Россия).

Эти растворы вносили в культуру клеток Vero по 100 мкл на лунку 96-луночного планшета в двукратной концентрации и сразу же добавляли по 100 мкл вируса с концентрацией вирусных частиц в аликвоте не менее 10⁶, в серии из семи

10-кратных разведений (10^{-1} – 10^{-7}) и инкубировали в течение 1 ч при температуре 37°C и 5% CO₂, клетки отмывали от вируса поддерживающей средой и снова вносили в лунки по 100 мкл разведений тестируемого средства, затем во все лунки вносили по 100 мкл поддерживающей среды.

Планшеты инкубировали в течение 3 сут при температуре 37°C и 5% CO₂ в CO₂ инкубаторе, а затем оценивали выживаемость клеток с помощью МТТ-теста.

Титр вируса во всех случаях рассчитывали по методу Рида и Менча и выражали в 50% тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀). На основании полученных данных рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию (ЭД₅₀). Критерием активности препарата служил химиотерапевтический индекс (ХТИ), представляющий собой отношение ЦТД₅₀ к ЭД₅₀. Препараты, имеющие ХТИ выше 10, считаются перспективными для дальнейшего изучения.

Результаты

Оценка цитотоксичности сополимеров в отношении разных клеточных культур. На первом этапе оценивали цитотоксичность сополимеров в отношении трёх культур клеток: Vero (является хозяином для вируса герпеса), MDCK (для вируса гриппа) и HEp-2 (для респираторно-синцитиального вируса). Результаты исследования представлены в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных видно, что исследованные вещества являются малотоксичными для использованных клеточных культур, что может быть связано с полимерной структурой соединений, которые в силу большого размера неспособны проникать внутрь клетки.

Вместе с тем сополимер R41 показал заметную цитотоксичность в отношении клеточной культуры Нер-2.

Противовирусная активность сополимеров в отношении вирусов гриппа, герпеса и респираторно-синцитиального вируса. Противовирусную активность изучаемых веществ оценивали в диапазоне концентраций близких к значению ЦТД₅₀. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Данные о противовирусной активности сополимеров CCNa в отношении вирусов гриппа, герпеса и респираторно-синцитиального вируса

Table 3. Data on the antiviral activity of NaSS copolymers against influenza viruses, herpes and respiratory syncytial virus

Препарат	Респираторно-синцитиальный вирус		Вирус гриппа		Вирус герпеса	
	ЭД ₅₀	ХТИ	ЭД ₅₀	ХТИ	ЭД ₅₀	ХТИ
R80	<3,7	>270,0	<3,7	>270,3	<3,7	>81,0
R7	1,7	154,2	—	—	—	—
R9	1,9	164,6	1,0	137,2	<3,7	>17,3
R10	2,4	195,3	1,1	129,1	<3,7	>218,4
R11	1,7	154	—	—	—	—
R12	1,9	143,6	—	—	—	—
R13	2,5	110,2	—	—	—	—
R14	2,0	97,5	—	—	—	—
R57	<3,7	>270,0	96,3	6,6	>278,9	<1,0
R8	1,3	146,9	2,0	120,7	<3,7	>171,0
R37	1,5	152,6	0,9	93,6	<3,7	>155,4
R41	0,2	178,0	<1,1	>81,8	<3,7	>135,9
R47	1,3	125,0	—	—	—	—
R66	0,5	551,2	0,9	242,2	<3,7	>48,1

Таблица 2. Цитотоксичность исследуемых соединений в отношении клеточных культур Vero, MDCK и HEp-2

Table 2. Cytotoxicity of the studied compounds against Vero, MDCK, and HEp-2 cell cultures

Препарат	Значение ЦТД ₅₀ , мкг/мл		
	HEp-2	MDCK	Vero
R80	>1000,0	>1000,0	>300,0
R14	195,1	—	—
R13	275,5	—	—
R9	312,8	133,1	64,3
R10	468,7	140,8	808,2
R11	261,9	—	—
R12	272,9	—	—
R57	>1000,0	636,7	278,9
R7	262,1	—	—
R8	191,0	240,3	632,7
R37	228,9	82,4	575,1
R41	35,6	89,4	502,7
R47	163,4	—	—
R66	275,6	208,3	177,9

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что все исследованные вещества проявляют высокую противовирусную активность в отношении респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа и герпеса. Однако наблюдается разная чувствительность вирусов к исследованным полимерам, что, вероятно, обусловлено отличиями в строении их оболочки. Следует отметить низкую активность соединения R57 в отношении гриппа и герпеса.

В результате проведённого скрининга выявлены сополимеры R80, R9, R10, R8, R37, и R41, проявляющие высокую активность в отношении всех трёх вирусов, что может свидетельствовать о неспецифичности механизма взаимодействия синтезированных сополимеров CCNa с исследуемыми вирусами. Можно предположить, что полимеры проявляют активность на начальной стадии вирусного цикла, либо действуют профи-

лактически, создавая с помощью своей структуры механическую преграду для проникновения вируса в клетку.

Заключение

С использованием методологии медицинской химии, основанной на систематическом изменении строения биологически активных веществ и установлении взаимосвязи структура — биологическая активность, осуществлён синтез 14 анионных водорастворимых полиэлектролитов на основе CCNa различного химического строения, варьируемого состава и молекулярной массы. В структуру макромолекулы CCNa были введены:

1. Нейтральные гидрофильные группы — N-виниламиды (BA) с открытой цепью (N-винилформамид, N-метил-N-винилацетамид) и циклический BA (N-винилпирролидон), а также акриламид и метакрилоиламидоглюкоза, содержащая углеводный фрагмент.

2. Гидрофобные ароматические группы — стирол.

3. Ионогенные звенья, содержащие ароматические аминокислоты — п-аминосалициловую и п-аминобензойную.

Проведено сравнительное изучение противовирусной активности синтезированных сополимеров в отношении оболочечных вирусов гриппа, герпеса и респираторно-синцитиального,

а также цитотоксичности в отношении клеток Vero, Hep-2, MDCK.

В результате проведённого скрининга выявлены сополимеры R10, R9, R66, R80, R8, R41, R37, проявляющие высокую активность в отношении всех трёх вирусов. Установлено, что введение в структуру CCNa, различных функциональных групп не приводит к снижению противовирусной активности, но существенно снижает цитотоксичность (R80, R10, R12, R9, R66, R13, R11, R7, R37, R57).

Установлено заметное влияние на активность молекулярной массы (R9 и R66).

Выявлена различная чувствительность вирусов и клеток к исследованным полимерам, что вероятно связано с особенностями строения оболочки вируса и стенки клеток. Выявлены перспективные полимеры для дальнейшего изучения и разработки на их основе лекарственных противовирусных средств.

Дополнительная информация

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках реализации программы создания и развития Научного центра мирового уровня «Передовые цифровые технологии» (Соглашение от 20.04.2022 № 075-15-2022-313, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Baker R.E., Mahmud A.S., Miller I.F. et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20 (4): 193–205. doi: 10.1038/s41579-021-00639-z.
2. Bloom D.E., Cadarette D. Infectious disease threats in the twenty-first century: Strengthening the global response. *Front Immunol.* 2019; 10 (MAR). doi: 10.3389/fimmu.2019.00549.
3. Gordon A., Reingold A. The Burden of influenza: a complex problem. *Curr Epidemiol Rep.* 2018; 5 (1): 1–9. doi: 10.1007/s40471-018-0136-1.
4. Zimmerman R.K., Balasubramani G.K., D'Agostino H.E.A. et al. Population-based hospitalization burden estimates for respiratory viruses, 2015–2019. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022; 16 (6): 1133–1140. doi: 10.1111/irv.13040.
5. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M.T. et al. Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (1): 96–103. doi: 10.1164/rccm.201603-0658OC.
6. Branche A., Falsey A. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016; 37 (04): 538–554. doi: 10.1055/s-0036-1584798.
7. Edwards K.M., Zhu Y., Griffin M.R. et al. Burden of Human Metapneumovirus Infection in Young Children. *N Engl J Med.* 2013; 368 (7): 633–643. doi: 10.1056/NEJMoa1204630.
8. Looker K.J., Margaret A.S., May M.T. et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
9. Badur S., Öztürk S., Pereira P. et al. Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15 (11): 2754–2768. doi: 10.1080/21645515.2019.1603984.
10. Mao Q., Wang Y., Yao X. et al. Coxsackievirus A16. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (2): 360–367. doi: 10.4161/hv.27087.
11. Jiao Y., Han T., Qi X. et al. Human rotavirus strains circulating among children in the capital of China (2018–2022) predominance of G9P[8] and emergence of G8P[8]. *Heliyon.* 2023; 9 (8): e18236. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18236.
12. McClellan K., Perry C.M., Aoki F.Y., Fleming D.M., Sidwell R.W., Treanor J.J. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs.* 2001; 61 (2): 263–283. doi: 10.2165/00003495-200161020-00011.
13. Kataev V.E., Garifullin B.F. Antiviral nucleoside analogs. *Chem Heterocycl Compd (N Y).* 2021; 57 (4): 326–341. doi: 10.1007/s10593-021-02912-8.
14. Mohd I., Arora K.M., Asdaq S.M.B. et al. Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19. *Molecules.* 2021; 26 (19): 5795. doi: 10.3390/molecules26195795.
15. Zhang L.Q., Chen K.X., Li Y.M. Bioactivities of natural catalpol derivatives. *Curr Med Chem.* 2019; 26 (33): 6149–6173. doi: 10.2174/092986732666190620103813.
16. Kultys A. Sulfur-containing polymers. In: *Encyclopedia of polymer science and technology.* 2010; 67.
17. Schepler H., Wang X., Neufurth M., Wang S., Schröder H.C., Müller W.E.G. The therapeutic potential of inorganic polyphosphate: A versatile physiological polymer to control coronavirus disease (COVID-19). *Theranostics.* 2021; 11 (13): 6193–6213. doi: 10.7150/tno.59535.
18. Yang S., Pannecouque C., Herdewijn P. Synthesis, and in vitro enzymatic and antiviral evaluation of d4t polyphosphate derivatives as chain terminators. *Chem Biodivers.* 2012; 9 (10): 2186–2194. doi: 10.1002/cbdv.201200250.
19. De Clercq E. New Perspectives for the treatment of HIV infections. *Collect Czechoslov Chem Commun.* 1998; 63 (4): 449–479. doi: 10.1135/cccc19980449.
20. Bianculli R.H., Mase J.D., Schulz M.D. Antiviral polymers: past approaches and future possibilities. *Macromolecules.* 2020; 53 (21): 9158–9186. doi: 10.1021/acs.macromol.0c01273.
21. Schandock F., Riber C.F., Röcker A. et al. Macromolecular antiviral agents against zika, ebola, sars, and other pathogenic viruses. *Adv Healthc Mater.* 2017; 6 (23). doi: 10.1002/adhm.201700748.
22. Anderson R.A., Feathergill K., Diau X. et al. Evaluation of poly(styrene-4-sulfonate) as a preventive agent for conception and sexually transmitted diseases. *J Androl.* 2000; 21 (6): 862–875. doi: 10.1002/j.1939-4640.2000.tb03417.x.

23. Контаров Н.А., Ермакова А.А., Гребенкина Н.С., Юминова Н.В., Зверев В.В. Изучение противовирусной активности полиэлектролитов в отношении вируса гриппа. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (4): 5–9.

[Kontarov N.A., Ermakova A.A., Grebenkina N.S., Jyuminova N.V., Zverev V.V. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti polielektrolitov v otnoshenii virusa grippa. Voprosy Virusologii. 2015; 60 (4): 5–9. (in Russian)]

Информация об авторах

Разгуляева Дарья Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Клабуков Артём Маркович — младший научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Галочкина Анастасия Валерьевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Гаршинина Анжелика Валерьевна — научный сотрудник лаборатории химиотерапии вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Журавская Ольга Николаевна — младший научный сотрудник Института высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), Санкт-Петербург, Россия

Гаврилова Ирина Иосифовна — научный сотрудник Института высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), Санкт-Петербург, Россия

Манахов Виталий Александрович — студент Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия

Нестерова Наталья Александровна — научный сотрудник Института высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), Санкт-Петербург, Россия

Штро Анна Андреевна — к. б. н., заведующий лабораторией химиотерапии вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Панарин Евгений Фёдорович — д. х. н., проф., член-корр. РАН, научный руководитель Института высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), Санкт-Петербург, Россия

About the authors

Daria N. Razgulyaeva — Junior Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Artyom M. Klabukov — Junior Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Anastasia V. Galochkina — Ph. D. in Biology, Leading Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Anzhelika V. Garshinina — Researcher at the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Olga N. Zhuravskaya — Junior Researcher at the Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Irina I. Gavrilova — Research Fellow at the Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Vitaly A. Manakhov — student at the Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Nesterova Natalya Aleksandrovna — Researcher at the Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Anna A. Shtro — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Evgeniy F. Panarin — D. Sc. in Chemistry, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia