

Характеристика чувствительности штаммов вируса Западного Нила 2 генотипа к противовирусным препаратам

*Е. А. ГУСЕВ¹, А. Д. РОМАНОВСКАЯ¹, А. Ю. ГАЛКИНА¹,
Д. Н. ЛУЧИНИН¹, Е. В. МОЛЧАНОВА^{1,2}

¹ ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

Резюме

Введение. Ежегодные исследования вируса Западного Нила (ВЗН), циркулирующего на эндемичных территориях, необходимы для характеристики его свойств и отслеживания их в динамике. Учитывая отсутствие специфической противовирусной терапии при лихорадке Западного Нила (ЛЗН), представляет интерес изучение чувствительности к лекарственным препаратам, широко используемым в современной практике. **Цель исследования** — изучение чувствительности штаммов вируса Западного Нила, циркулировавших на территории РФ в 2018–2021 гг., к препаратам, используемым для лечения вирусных инфекций. **Материал и методы.** Чувствительность штаммов ВЗН определяли к препаратам рибавирин, риамиловир, умифеновир с использованием культуры клеток Vero. **Результаты и обсуждение.** Изучение чувствительности штаммов ВЗН, циркулировавших на территории РФ в 2018–2021 гг., к терапевтическим препаратам, используемым для лечения вирусных инфекций, показало их гетерогенность по этому признаку. Так, 5 штаммов (WNV_Volgograd_601/18, Volgograd_723/18, Volgograd_830/18, Voronezh_794/21, Astrachan_962/21) из 10 исследуемых характеризовались некоторыми отличиями в устойчивости к рибавирину и риамилловиру. При сравнении показателей устойчивости к препаратам группы штаммов ВЗН «старого» генотипа с таковыми группы «нового» — статистически значимых различий не выявлено. **Заключение.** Дальнейший анализ генома исследуемых штаммов ВЗН позволит установить генетические особенности, что, возможно, внесёт вклад в установление молекулярных механизмов устойчивости к рибавирину, риамилловиру, умифеновиру.

Ключевые слова: вирус Западного Нила; лихорадка Западного Нила; штаммы; противовирусные средства

Для цитирования: Гусев Е. А., Романовская А. Д., Галкина А. Ю., Лучинин Д. Н., Молчанова Е. В. Характеристика чувствительности штаммов вируса Западного Нила 2 генотипа к противовирусным препаратам. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (3–4): 14–20. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-14-20>. EDN: CTVWQD.

Sensitivity Characteristics of Genotype 2 West Nile Virus Strains to Anti-Viral Drugs

*EVGENII A. GUSEV¹, ARINA D. ROMANOVSKAYA¹, ANASTASIYA YU. GALKINA¹,
DMITRY N. LUCHININ¹, ELENA V. MOLCHANOVA^{1,2}

¹ Volgograd Antiplague Scientific Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia

Abstract

Background. Annual studies of West Nile virus (WNV) circulating in endemic areas are necessary to characterize its properties and track them over time. Given the lack of specific antiviral therapy for West Nile fever (WNF), it is of interest to study sensitivity to drugs widely used in modern practice. **The aim of the study** is to study the sensitivity of West Nile virus strains circulating in the Russian Federation in 2018–2021 to drugs used to treat viral infections. **Material and methods.** The sensitivity of WNV strains to ribavirin, riamilovir, and umifenovir was determined using Vero cell culture. **Results and discussion.** A study of the sensitivity of WNV strains circulating in the Russian Federation in 2018–2021 to therapeutic drugs used to treat viral infections showed their heterogeneity in this regard. Thus, 5 strains (WNV_Volgograd_601/18, Volgograd_723/18, Volgograd_830/18, Voronezh_794/21, Astrachan_962/21) out of 10 studied were char-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: evgusev92@gmail.com



*Correspondence to:
E-mail: evgusev92@gmail.com



acterized by some differences in resistance to ribavirin and riamilovir. No statistically significant differences were revealed when comparing drug resistance indicators of the group of WNV strains of the «old» genovariant with those of the «new» group. **Conclusion.** Further analysis of the genome of the studied WNV strains will allow us to establish genetic characteristics, which may contribute to the establishment of molecular mechanisms of resistance to ribavirin, riamilovir, and umifenovir.

Keywords: West Nile virus; West Nile fever; strains; antivirals

For citation: Gusev E.A., Romanovskaya A. D., Galkina A. Yu., Luchinin D. N., Molchanova E. V. Sensitivity characteristics of genotype 2 West Nile virus strains to anti-viral drugs. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (3–4): 14–20. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-3-4-14-20>. EDN: CTVWQD.

Введение

Вирус Западного Нила (ВЗН) относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*, антигенному комплексу японского энцефалита, поддерживается в энзоотическом цикле передачи между орнитофильными комарами и птицами и является возбудителем лихорадки Западного Нила (ЛЗН) [1].

С момента своего открытия в 1937 г. ВЗН распространился за пределы своего первоначального географического ареала на все континенты, кроме Антарктиды. Первые случаи нейроинвазивной формы ЛЗН были зарегистрированы среди пожилых людей в Израиле в 1957 г. [2]. Начиная с середины 1990-х гг., количество больных в мире с тяжёлыми формами болезни постепенно увеличивалось. Вспышки менингоэнцефалитических форм ЛЗН были установлены в Бухаресте (Румыния) в 1996 г., в Волгограде (Россия) в 1999 г. и Израиле в 2000 г. [3, 4]. В 2022 г. в странах Европейского союза зарегистрирован 1201 случай ЛЗН, в США — 1035 случаев (из них 79 летальных, общая доля нейроинвазивных форм составила 71%), в Российской Федерации — 33 случая (15% — нейроинвазивные формы) [5].

Наиболее часто упоминаемые факторы риска для развития заболевания в тяжёлой форме — пожилой возраст, подавление иммунитета и хронические заболевания, включая гипертонию, диабет и хроническую почечную недостаточность [6]. В исследовании M. S. Nolan и соавт. [7] отмечено, что в ряде случаев нейроинвазивная форма ЛЗН может сопровождаться развитием хронической болезни почек. Основную часть людей, обратившихся в медицинские учреждения за специализированной помощью, составляют пациенты с нейроинвазивной формой ЛЗН, пожилые и дети — группы, особенно нуждающиеся в этиотропном лечении.

В настоящее время в России отсутствуют клинические рекомендации для лечения лихорадки Западного Нила, однако существует нормативный документ, регламентирующий тактику терапии детей с вирусными энцефалитами — «Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей», в котором показано использование рибавирина в дозировке 10 мг/кг/сут [8]. Специфические препараты для терапии пациентов с ЛЗН не

разработаны. Поэтому для лечения пациентов с ЛЗН применяется симптоматическая терапия и, как правило, популярные препараты, зарекомендовавшие себя как противовирусные средства в отношении возбудителей других инфекций. Согласно данным литературы, риамиловир и умифеновир являются эффективными препаратами при терапии COVID-19, гриппа, острых респираторных инфекций, гепатитов В и С, болезни, вызванной вирусом Эбола, лихорадки Ласса, везикулярного стоматита и полиомиелита [9–11]. Рибавирин обладал противовирусным действием в отношении РНК- и ДНК-вирусов *in vitro*, включая вирусы гепатита С, денге, жёлтой лихорадки, японского энцефалита и лихорадки Ласса [12, 13]. В связи с этим данные препараты были взяты в исследование в качестве средств, снижающих вирусную концентрацию.

Согласно выполненным ранее исследованиям, проведённым сотрудниками Референс-центра по мониторингу за возбудителем лихорадки Западного Нила ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, на основании молекулярно-генетической характеристики и филогенетического анализа полногеномных последовательностей изолятов ВЗН было установлено, что все штаммы, выделенные на территории РФ в 2018–2021 гг., принадлежат ко 2-му генотипу возбудителя. При этом штаммы 2018 г. относились к так называемому «волгоградскому» варианту ВЗН, циркулирующему на территории Волгоградской области с 2007 г., и составляли отдельный геновариант («старый» геновариант). Штаммы ВЗН, выделенные в 2021 г., относились к ранее не отмечаемому на территории региона геноварианту ВЗН второго генотипа и представляли обособленную группу («новый» геновариант) [5]. В предыдущих работах нами было выявлено увеличение сроков манифестации заболевания и снижение смертности лабораторных животных при их заражении штаммами «нового» геноварианта, выделенными в 2021 г., по сравнению со штаммами, выделенными в 2018 г. [14]. Представляло интерес изучение и других свойств, а именно чувствительности к лекарственным препаратам, широко используемым в современной практике.

Таблица 1. Штаммы ВЗН, используемые в работе

Table 1. WNV strains used in this work

Наименование штамма	Дата выделения	Источник выделения, вид комаров	Место отлова, субъект РФ
Volgograd_601/18	17.10.2018 г.	<i>Culex modestus</i>	Волгоградская область
Volgograd_723/18	20.10.2018 г.	<i>Culex pipiens</i>	Волгоградская область
Volgograd_774/18	20.10.2018 г.	<i>Culex spp</i>	Волгоградская область
Volgograd_829/18	20.10.2018 г.	<i>Culex pipiens</i>	Волгоградская область
Volgograd_830/18	20.10.2018 г.	<i>Culex pipiens</i>	Волгоградская область
Volgograd_843/21	27.07.2021 г.	<i>Culex pipiens</i>	Волгоградская область
Dagestan_751/21	05.08.2021 г.	<i>Culex pipiens</i>	Республика Дагестан
Voronezh_794/21	11.08.2021 г.	<i>Culex pipiens</i>	Воронежская область
Urjupinsk_825/21	11.08.2021 г.	<i>Anopheles maculipennis</i>	Волгоградская область
Astrachan_962/21	17.08.2021 г.	<i>Culex modestus</i>	Астраханская область

Цель работы — изучение чувствительности штаммов вируса Западного Нила, циркулировавших на территории РФ в 2018–2021 гг., к препаратам, используемым для лечения вирусных инфекций — к рибавирину, риамиллову, умифеновиру.

Материал и методы

Штаммы ВЗН, используемые в работе. В работе использовали штаммы ВЗН 2-го генотипа, относящиеся к «старому» и «новому» геновариантам, данные представлены в табл. 1.

Препараты, используемые в работе. Для определения чувствительности штаммов ВЗН к противовирусным препаратам использовали рибавирин, риамиллов, умифеновир, применяемые для лечения вирусных инфекций (табл. 2).

Культивирование клеточных линий. Для выращивания монослоя культуры клеток Vero использовали среду DMEM («БиолоТ») с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich) и 1% антибиотика/антимикотика (Sigma-Aldrich) при 37°C, 5,5% CO₂ и 70% влажности.

Определение чувствительности штаммов ВЗН к препаратам. При определении чувствительности штаммов ВЗН к химиотерапевтическим препаратам был применён методический подход из Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [18]. В работе использовали 48-луночные культуральные планшеты. В каждую лунку планшета вносили по 150 мкл вирусосодержащей суспензии в различной концентрации (от 10⁻¹ до 10⁻⁷), затем вносили по 150 мкл поддерживающей среды (DMEM + 2% FBS + 1% антибиотик), содержащей исследуемые вещества с десятикратным разведением, в конечных концентрациях 100 мМ, 10 мМ, 1 мМ, 0,1 мМ, 0,01 мМ, 0,001 мМ. Концентрацию вируса определяли с использованием контрольных 48-луночных планшетов. Через 96 ч оценивали цитотоксические и противовирусные свойства вещества по степени подавления цитопатического действия (ЦПД).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel 2010. Вычисляли средние арифметические значения, ошибки средних величин, дисперсии и доверительные интервалы, использовали *t*-test при уровне значимости *p* ≤ 0,05.

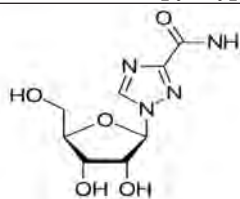
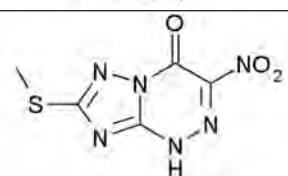
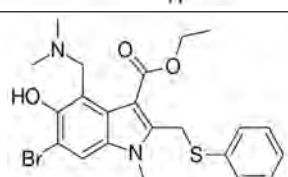
Результаты исследования

Так как при лечении больных терапевтическая концентрация препаратов в крови согласно инструкции по применению составляет 0,01–0,021 мМ, этот диапазон отмечен на рисунках квадратной рамкой [15, 16].

Рибавирин. В результате исследования было установлено, что все штаммы ВЗН обладали чувствительностью к 1 мМ и 10 мМ рибавирину. Рибавирин снижал титр инфекционных вирусных

Таблица 2. Химиотерапевтические препараты, используемые в исследовании

Table 2. Chemotherapy drugs used in the study

Препарат	Химическая структура	Краткое описание
Рибавирин (торговое название — Рибавирин®)		Производное пуринового нуклеозида гуанозина, противовирусный препарат, конкурентный ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, РНК-полимеразы вируса гриппа и гуанилил-трансферазы информационной РНК. Снижает количество внутриклеточного гуанозин трифосфата, а также подавляет синтез вирусной РНК и белка [15].
Риамиллов (торговое название — Триазавирин®)		Синтетический аналог пуринового нуклеозида (гуанозина) с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов. Ингибитор синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов [16].
Умифеновир (торговое название — Арбидол®)		Производное азотсодержащего гетероциклического соединения, противовирусный препарат, препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие [17].

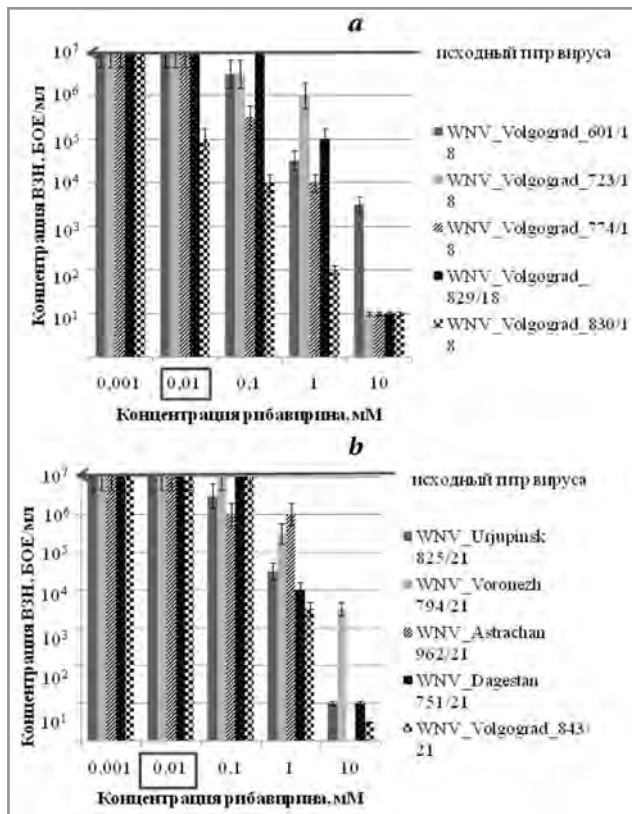


Рис. 1. Снижение концентрации вирусных частиц для штаммов ВЗН «старого» и «нового» геновариантов в присутствии рибавирина.

Fig. 1. Decrease in the concentration of viral particles for WNV strains of the «old» and «new» genovariants in the presence of ribavirin.

частиц исследуемых штаммов ВЗН на 1–6 порядков (1–6 lg). На рис. 1 представлена корреляция титра ВЗН разных геновариантов с концентрацией лекарственного средства.

Было отмечено, что три штамма отличались от остальных по анализируемому свойству. Так, штамм WNV_Volgograd_830/18 характеризовался наибольшей чувствительностью к рибавирину и снижал титр инфекционных частиц на два порядка при добавлении в среду препарата в концентрации 0,01 мМ. Штаммы WNV_Volgograd_601/18 и WNV_Voronezh_794/21 обладали некоторой устойчивостью к рибавирину по сравнению с остальными штаммами, так как титр вируса этих штаммов составлял 3,5 lg даже при нахождении в среде препарата в концентрации 10 мМ.

На рис. 2 показаны средние значения титра вирусных частиц различных штаммов, которые наблюдались при добавлении в среду рибавирина. В целом статистически значимых различий между данными показателями для штаммов ВЗН «старого» и «нового» геновариантов при дозировках препарата в минимальной и максимальной концентрациях (0,001 и 10 мМ) не выявлено, что предполагает отсутствие изменений в этом свойстве у патогена, циркулировавшего на террито-

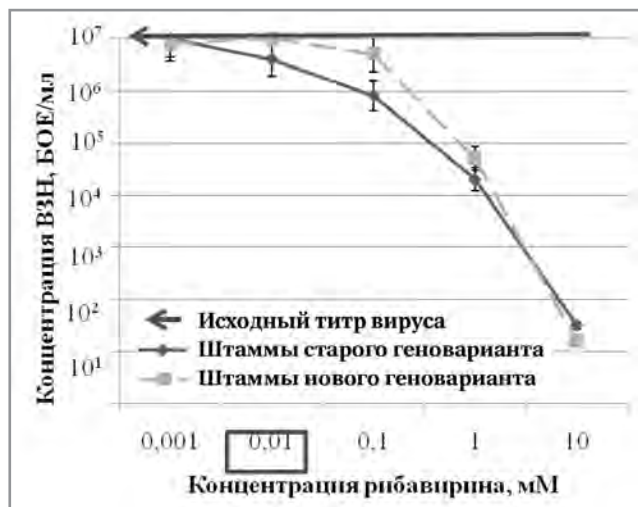


Рис. 2. Тренды средних значений концентрации вирусных частиц штаммов ВЗН «старого» и «нового» геновариантов в присутствии рибавирина.

Fig. 2. Trends in the average concentrations of viral particles of WNV strains of the «old» and «new» genovariants in the presence of ribavirin.

рии РФ с 2018 по 2021 гг. (см. рис. 2). Однако при нахождении в среде 0,1 мМ рибавирина штаммы «нового» геноварианта оказались более устойчивыми по сравнению со штаммами, принадлежащими «старому» варианту.

Риамиловир. При изучении чувствительности штаммов ВЗН к риамиловиру была обнаружена их устойчивость к препарату. Исследуемые штаммы снижали свой титр не более, чем на один порядок при добавлении в среду любой концентрации риамиловира (рис. 3). Стоит отметить, что некоторой чувствительностью обладали штаммы WNV_Volgograd_601/18 и WNV_Voronezh_794/21, титр вируса которых снизился на один порядок при концентрации препарата 0,01 мМ, равной создаваемой в крови при терапии. Наоборот, штаммы WNV_Volgograd_723/18 и WNV_Astrachan_962/21 не снижали изначальной концентрации (10^7 БОЕ/мл) при добавлении в среду риамиловира даже в максимальной дозировке.

При сравнении средних значений чувствительности к риамиловиру штаммов ВЗН 2 генотипа статистически значимых различий не выявлено (рис. 4).

Умифеновир. При исследовании действия умифеновира было обнаружено, что штаммы ВЗН оказались нечувствительны к лекарственному средству в выбранных дозировках (10 мМ–0,001 мМ). Исключение составил штамм WNV_Volgograd_601/18, титр вируса которого при воздействии умифеновира снижался (рис. 5).

Обсуждение

Ежегодно проводимые мониторинговые исследования возбудителей арбовирусных инфек-

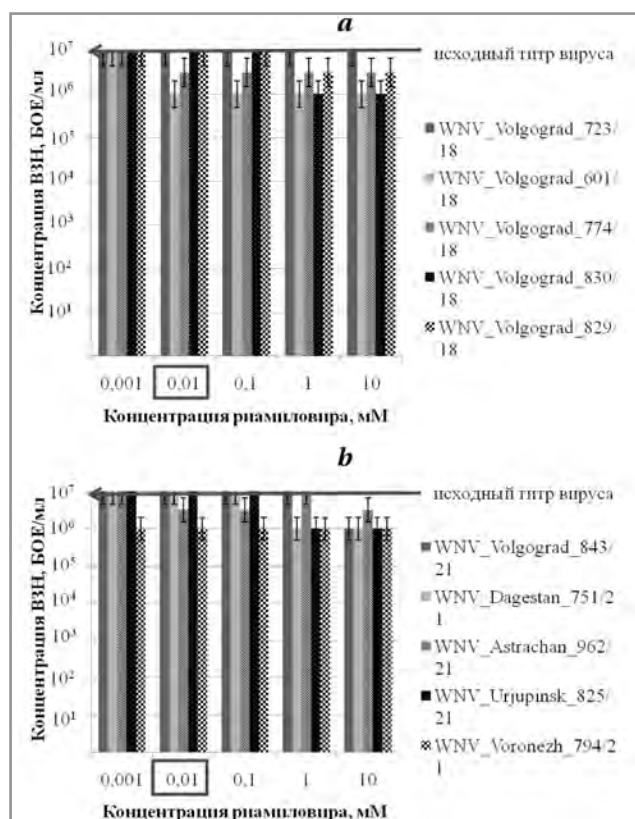


Рис. 3. Снижение концентрации вирусных частиц для штаммов ВЗН «старого» и «нового» геновариантов в присутствии риамиловира.

Fig. 3. Decrease in the concentration of viral particles for WNV strains of the «old» and «new» genovariants in the presence of riamilovir.

ций, циркулирующих на эндемичных территориях, необходимы для изучения свойств штаммов и анализа динамики этих изменений.

Изучение чувствительности штаммов вируса Западного Нила, циркулирующих на территории РФ в 2018–2021 гг., к терапевтическим препаратам, используемым для лечения вирусных инфекций, показало их гетерогенность по этому признаку. Пять штаммов (WNV_Volgograd_601/18, Volgograd_723/18, Volgograd_830/18, Voronezh_794/21, Astrachan_962/21) из десяти исследуемых характеризовались некоторыми отличиями в устойчивости к рибавирину и риамиловиру. Однако статистически значимые средние значения показателей чувствительности были установлены лишь к рибавирину в концентрациях 1 и 10 мМ, которые в 100 и 1000 раз превышали терапевтическую в плазме крови при пероральном применении препарата (5–11 мкмоль/л) [15]. Разница между чувствительной и терапевтической концентрациями препарата предположительно может указывать на низкую эффективность рибавирина при лечении ЛЗН в исследованиях других авторов [19]. Аналогичные результаты были представлены и в работе J. D. Morrey и соавт. [20], в которой рибавирин был активен в отношении

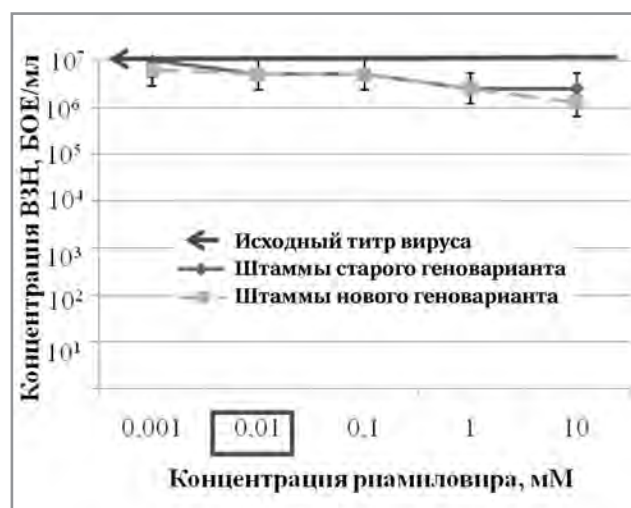


Рис. 4. Тренды средних значений концентрации вирусных частиц штаммов ВЗН «старого» и «нового» геновариантов в присутствии риамиловира.

Fig. 4. Trends in the average concentrations of viral particles of WNV strains of the «old» and «new» genovariants in the presence of riamilovir.

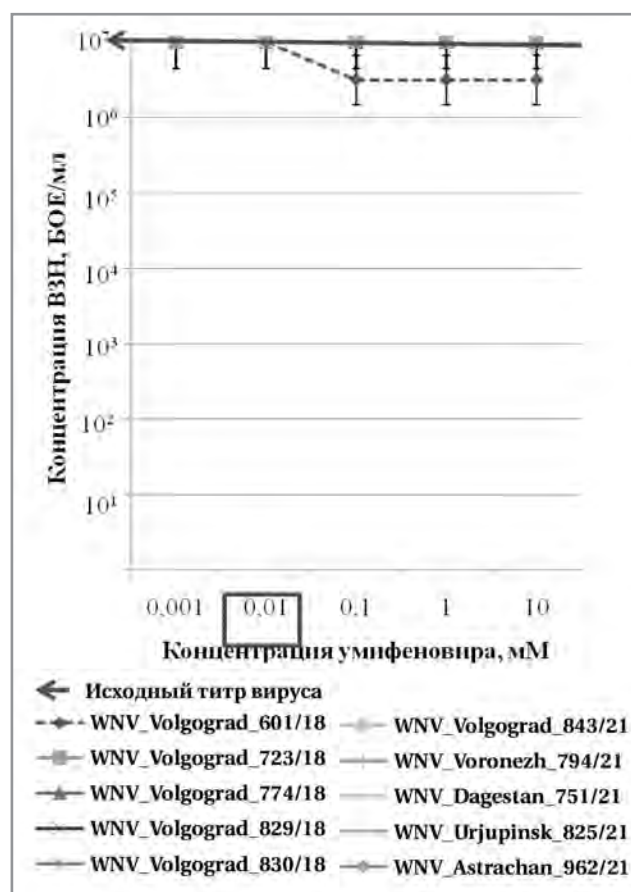


Рис. 5. Тренды средних значений концентрации вирусных частиц штаммов ВЗН «старого» и «нового» геновариантов в присутствии умифеновира.

Fig. 5. Trends in the average concentrations of viral particles of WNV strains of the «old» and «new» genovariants in the presence of umifenovir.

ВЗН *in vitro* только при очень высоких дозах и малоэффективен *in vivo*.

Рибавирин и риамовир являются аналогами пуринового нуклеозида (гуанозина), ингибируют синтез вирусных РНК и широко используются для лечения различных вирусных заболеваний [15, 16]. Изменение чувствительности вируса к препарату может быть обусловлено мутациями. В аналогичных исследованиях, посвящённых изучению устойчивости вирусов к препаратам — аналогам нуклеозидов, в их геномах был выявлен ряд мутаций в различных генах. Так, согласно данным G. Zou и соавт. [21], замена гуанина на аденин в 6871 положении (соответствует участку РНК между NS4A и NS4B) генома ВЗН увеличивала скорость его репликации, что обеспечивало устойчивость к ликопину. В исследовании M. Qing и соавт. [22] в результате секвенирования геномов штаммов вируса денге, устойчивых к бреквину, были обнаружены мутации в генах, кодирующих капсидный белок и NS5, которые повышали эффективность сборки/высвобождения вирионов и активность вирусной полимеразы, соответственно.

Заключение

Со дня открытия возбудителя ЛЗН прошло 86 лет, однако до сих пор не разработаны специ-

фические химиотерапевтические препараты для лечения данного заболевания. Обнаружение штаммов с изменённой чувствительностью к популярным и широко применяемым противовирусным средствам необходимо как компонент мониторинговых исследований. Дальнейший анализ генома исследуемых штаммов ВЗН позволит установить генетические особенности, что, возможно, внесёт вклад в установление молекулярных механизмов устойчивости к используемым в клинической практике препаратам.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Участие авторов. Е. А. Гусев — получение экспериментальных данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста; А. Д. Романовская — анализ и интерпретация результатов; А. Ю. Галкина — анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка данных; Д. Н. Лучинин — анализ и интерпретация результатов; Е. В. Молчанова — написание текста, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Литература/References

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
2. Goldblum N., Sterk V.V., Paderski B. West nile fever; the clinical features of the disease and the isolation of west nile virus from the blood of nine human cases. *Am J Hyg.* 1954; 59(1): 89–103. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119626.
3. Platonov A.E., Shipulin G.A., Shipulina O.Y., Tyutyunnik E.N., Frolochkina T.I., Lanciotti R.S. et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1): 128–132. doi: 10.3201/eid0701.010118.
4. Weinberger M., Pitlik S.D., Gandacu D., Lang R., Nassar F., David D.B. et al. West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiologic aspects. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(4): 686–691. doi: 10.3201/eid0704.017416.
5. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Батурин А.А. и др. Лихорадка Западного Нила в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2023; 1: 75–84. doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-75-84>. EDN: ZTHRXB. [Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Borodaj N.V., Baturin A.A. et al. Likhordadka Zapadnogo Nila v Rossijskoj Federatsii v 2022 g., prognoz zabolevaemosti na 2023 g. Problemy osobo opasnykh infektsij. 2023; 1: 75–84. doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-75-84>. EDN: ZTHRXB. (in Russian)]
6. Chancey C., Grinev A., Volkova E., Rios M. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *BioMed Res Int.* 2015; 2015. doi: 10.1155/2015/376230.
7. Nolan M.S., Podoll A.S., Hause A.M., Akers K.M., Finkel K.W., Murray K.O. Prevalence of chronic kidney disease and progression of disease over time among patients enrolled in the Houston west Nile virus cohort. *PLoS ONE.* 2012; 7: 7. Article ID: e40374. doi: 10.1371/journal.pone.0040374.
8. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей» Утверждены на заседании профильной комиссии в рамках Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» 8–9 октября 2013 года. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu virusnykh entsefalitov u detej] Uтверzhdeny na zasedanii profil'noj komissii v ramkakh Vserossijskogo ezhegodnogo kongressa «Infektsionnye bolezni u detej: diagnostika, lechenie i profilaktika» 8–9 oktyabrya 2013 goda. (in Russian)]
9. Wu R., Wang L., Dina Kuo H.C., Shannar A., Peter R., Chou P.J. et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports* 2020 Jun; 6 (3): 56–70. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
10. Shi L., Xiong H., He J., Deng H., Zhong Q., Hou W. et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus *in vitro* and *in vivo*. *Arch Virol.* 2007; 152 (8): 1447–1455. doi: 10.1007/s00705-007-0974-5.
11. Патент РФ на изобретение №2574007/ 27.01.2016. Бюл. №3. Киселев О.И., Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Деева Э.Г., Уломский Е.Н. Инъекционный раствор для лечения вирусных заболеваний, выбранных из гриппа h1n1, h3n2, h5n1, клещевого энцефалита и лихорадки Западного Нила. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2574007C2/ru>. Ссылка активна на 07.09.2023. [Patent RUS №2574007/ 27.01.2016. Byul. №3. Kiselev OI, Chupakhin ON, Rusinov VI, Charushin VN, Deeva EG, Ulomskij EN. In yektsionnyy rastvor dlya lecheniya virusnykh zabolevaniy, vybrannykh iz grippa h1n1, h3n2, h5n1, kleshchevogo entsefalita i likhoradki Zapadnogo Nila. Dostupno po: <https://patents.google.com/patent/RU2574007C2/ru>. Ssylka aktivna na 07.09.2023. (in Russian)]
12. Jordan I., Briese T., Fischer N., Lau J., Lipkin W. Ribavirin inhibits west nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis.* 2000; 182(40): 1214–1217. doi: 10.1086/315847.
13. McCormick J.B., King I.J., Webb P.A., Scribner C.L., Craven R.B., Johnson K.M. et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med.* 1986; 314 (1): 20–26. doi: 10.1056/nejm198601023140104.
14. Гусев Е.А., Герасимова А.Д., Мачнева А.Ю., Лучинин Д.Н., Молчанова Е.В. Характеристика патогенных свойств штаммов вируса Западного Нила, выделенных на территории Европейской части России в 2018–2021 годах. Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков: Сборник научных трудов. Специальный выпуск: по материалам межрегиональной научно-практической конференции, Нижний Новгород, 07–08 июня 2022 года. Нижний Новгород: Медиа, 2022; 349–352. [Gusev E.A., Gerasimova A.D., Machneva A. Ju., Luchinin D.N., Molchanova E.

V. Kharakteristika patogennykh svoystv shtammov virusa Zapadnogo Nila, vydelennykh na territorii Evropejskoj chasti Rossii v 2018–2021 godakh. Aktual'nye voprosy profilakticheskoy meditsiny i sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya: faktory, tekhnologii, upravlenie i otsenka riskov: Sbornik nauchnykh trudov. Spetsial'nyj vypusk: po materialam mezhrregional'noj nauchno-prakticheskoy konferentsii, Nizhnij Novgorod, 07–08 iyunya 2022 goda. Nizhnij Novgorod: Medial', 2022; 349–352. (in Russian)]

15. <https://www.rlsnet.ru/drugs/ribavirin-18706>
16. https://www.vidal.ru/drugs/triazavirin_43133
17. <https://www.vidal.ru/drugs/umifenovir>
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012; 944. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. M.: Grif i K, 2012; 944. (in Russian)]
19. Иоанниди Е. А., Божко В. Г., Смелянский В. П., Божко Е. Т. Клинико-эпидемиологические аспекты и вопросы лечения лихорадки Западного Нила. Лекарственный вестник. 2015; 9 (3): 3–7. [Ioannidi E.

A., Bozhko V. G., Smelyanskij V. P., Bozhko E. T. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty i voprosy lecheniya likhoradki Zapadnogo Nila. Lekarstvennyj Vestnik. 2015; 9 (3): 3–7. (in Russian)]

20. Morrey J.D., Smee D.E., Sidwell R.W., Tseng C. Identification of active antiviral compounds against a New York isolate of West Nile virus. Antiviral Res. 2002; 55: 107–116. PMID: 12076755. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00013-x.
21. Zou G., Puig-Basagoiti F., Zhang B., Qing M., Chen L., Pankiewicz K. W. et al. A single-amino acid substitution in West Nile virus 2K peptide between NS4A and NS4B confers resistance to lycorine, a flavivirus inhibitor. Virology. 2009; 384 (1): 242–252. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.003.
22. Qing M., Zou G., Wang Q. Y., Xu H. Y., Dong H., Yuan Z., Shi P. Y. Characterization of dengue virus resistance to brequinar in cell culture. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (9): 3686–3695. doi: 10.1128/aac.00561-10.

Поступила / Received 11.09.2023

Принята в печать / Accepted 15.11.2023

Информация об авторах

Евгений Александрович Гусев — младший научный сотрудник лаборатории арбовирусных инфекций, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9143-7907. eLIBRARY SPIN-код: 1151737

Арина Дмитриевна Романовская — младший научный сотрудник лаборатории арбовирусных инфекций, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8247-6931

Анастасия Юрьевна Галкина — научный сотрудник лаборатории арбовирусных инфекций, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1910-3731

Дмитрий Николаевич Лучинин — научный сотрудник лаборатории арбовирусных инфекций, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6784-9648

Елена Владимировна Молчанова — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории арбовирусных инфекций, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; доцент кафедры молекулярной биологии и генетики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3722-8159

About the authors

Evgenii A. Gusev — Junior researcher at the Laboratory of Arboviral Infections, Volgograd Antiplague Scientific Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9143-7907. eLIBRARY SPIN code: 1151737

Arina D. Romanovskaya — Junior researcher at the Laboratory of Arboviral Infections, Volgograd Antiplague Scientific Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8247-6931

Anastasiya Yu. Galkina — Researcher at the Laboratory of Arboviral Infections, Volgograd Antiplague Scientific Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1910-3731

Dmitry N. Luchinin — Researcher at the Laboratory of Arboviral Infections, Volgograd Antiplague Scientific Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6784-9648

Elena V. Molchanova — Ph. D. in Biology, Senior researcher at the Laboratory of Arboviral Infections, Volgograd Antiplague Scientific Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Associate Professor, Department of Molecular Biology and Genetics, VVolgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3722-8159