

Исследование противовирусной активности препаратов и их комбинации в отношении вируса гриппа А

*Е. Н. ВЕТРОВА¹, Н. М. ГРЕЦКАЯ², И. В. СЕРКОВ³, И. И. ЛЮБИМОВ⁴,
Т. Н. ПРИТЧИНА¹, Е. В. ГУРЬЯНОВА⁵, В. В. БЕЗУГЛОВ², Г. А. ГАЛЕГОВ¹

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

² ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

³ ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

⁴ ООО «Гурус БиоФарм», Москва, Россия

⁵ Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Проблема профилактики и лечения гриппа сохраняет актуальность за счёт стабильно высокого уровня заболеваемости населения всех возрастных групп, особенно детей и пожилых людей. Противовирусные препараты стали важнейшими инструментами в борьбе с вирусами гриппа. Основной проблемой является поиск и разработка новых противовирусных препаратов, которые не обладают побочными эффектами. **Цель.** Изучение воздействия нового синтетического лекарственного кандидата на основе адамантана (NMG 1110) и его комбинации с рибавирином на репродукцию вируса гриппа А в культуре клеток МДСК. **Материалы и методы.** Определение цитотоксичности и противовирусной активности препаратов на клеточной линии МДСК для вируса гриппа А(H3N2)/Aichi/1/68 при разных схемах внесения препаратов в клетки: непосредственно после заражения, через 2 ч после заражения, через 4 ч после заражения клеток вирусом. **Результаты.** Установлено, что при исследуемых концентрациях препараты оказались малотоксичными для культуры клеток МДСК. На модели вируса гриппа А(H3N2)/Aichi/1/68, в культуре клеток показано, что время внесения исследуемых образцов не влияло на репродукцию вируса. Препарат NMG 1110 проявляет высокую противовирусную активность при концентрации 9,7 мкг/мл, и химиотерапевтический индекс равен 16,0. При этом рибавирин показал более низкий эффект, химиотерапевтический индекс составил 8,0. При комбинированном применении препаратов имеет место значительное подавление репродукции вируса. Наблюдается выраженное противовирусное действие аддитивного характера комбинации рибавирина и лекарственного кандидата NMG 1110.

Ключевые слова: клеточная культура; вирус гриппа; препарат; противовирусная активность

Для цитирования: Ветрова Е. Н., Грецкая Н. М., Серков И. В., Любимов И. И., Притчина Т. Н., Гурьянова Е. В., Безуглов В. В., Галегов Г. А. Исследование противовирусной активности препаратов и их комбинации в отношении вируса гриппа А. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (9–10): 11–16. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-11-16>. EDN: RFXMQF

Study of the Antiviral Activity of Drugs and Their Combination Against the Influenza A Virus

*ELIZAVETA N. VETROVA¹, NATALIA M. GRETSKAYA², IGOR V. SERKOV³,
IGOR I. LYUBIMOV⁴, TATIANA N. PRITCHINA¹, EKATERINA V. GURYANOVA⁵,
VLADIMIR V. BEZUGLOV², GEORGY A. GALEGOV¹

¹ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

² Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia

⁴ Gurus BioPharm, Moscow, Russia

⁵ D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The problem of prevention and treatment of influenza remains relevant due to the consistently high incidence rate of the disease in the population of all age groups, especially children and the elderly. Antiviral drugs have become the most important tools in the fight against influenza viruses. The main problem is the search and development of new antiviral drugs that do not have side effects. **The aim of the present study** is to investigate the effect of a new synthetic drug candidate based on adamantane (NMG 1110) and its combination with ribavirin on the reproduction of influenza A virus in

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: immunol.lab@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: immunol.lab@mail.ru

EDN: RFXMQF



MDCK cell culture. The aim of the present study is to investigate the effects of drugs and their combinations on the reproduction of influenza A virus in MDCK cell culture. *Materials and methods.* Determination of cytotoxicity and antiviral activity of drugs on MDCK cell line for influenza A(H3N2)/Aichi/1/68 virus at different schemes of drug introduction into cells: immediately after infection, 2 hours after infection, 4 hours after virus infection of cells. *Results.* It was found that the drugs were low-toxic for MDCK cell culture at the studied concentrations. Using the influenza A(H3N2)/Aichi/1/68 virus model, it was shown that the time of application of the studied samples did not affect the reproduction of the virus in cell culture. The NMG1110 preparation exhibits high antiviral activity at a concentration of 9.7 µg/ml with the chemotherapeutic index of 16.0. At the same time, ribavirin showed a lower effect with a chemotherapeutic index of 8.0. There is a significant suppression of virus reproduction with the combined use of the preparations. A pronounced antiviral effect of the additive nature is observed in the combination of ribavirin and the drug candidate NMG 1110.

Keywords: cell culture; influenza virus; drug; antiviral activity

For citation: Vetrova E. N., Gretskeya N. M., Serkov I. V., Lyubimov I. I., Pritchina T. N., Guryanova E. V., Bezuglov V. V., Galegov G. A. Investigation of the antiviral activity of drugs and their combination against the influenza A virus. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (9–10): 11–16. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-11-16>. EDN: RFXMQF.

Введение

Грипп — острая респираторная вирусная инфекция, поражающая все возрастные группы и ассоциирующаяся с высокой смертностью во время пандемий, эпидемий. Ежегодно гриппом заболевают почти 10% населения мира [1]. Вирусы гриппа А подразделяются на три типа: А (H1N1), А (H2N2) и А (H3N2), которые циркулируют в человеческой популяции. Эти вирусы вместе с вирусами гриппа В являются этиологическими факторами ежегодных эпидемий различной степени тяжести [2]. Несмотря на то, что вакцины против сезонного гриппа регулярно используются на протяжении многих десятилетий, вирус гриппа продолжает представлять глобальную угрозу для людей, ежегодно вызывая высокую заболеваемость [3]. Хотя вакцинация является основной мерой профилактики гриппа использование лекарственных средств является хорошей альтернативой в особых обстоятельствах, когда человек подвергается воздействию вируса гриппа, особенно для людей из групп высокого риска [4].

Проблема профилактики и лечения гриппа сохраняет актуальность за счёт стабильно высокого уровня заболеваемости населения всех возрастных групп [5], особенно детей и пожилых людей. Гриппозная инфекция из всех респираторных вирусных заболеваний является наиболее тяжёлой патологией, что причиняет большой вред здоровью населения и экономике [2]. Актуальной проблемой является поиск и разработка новых противовирусных препаратов, которые не обладают побочными эффектами и возможно более широким спектром действия [6]. Противовирусные препараты стали важнейшими инструментами в борьбе с вирусами гриппа. Текущие методы лечения имеют короткий период лечения. Вирус гриппа может преодолевать действие противовирусных препаратов и развивать устойчивость к лекарствам, что приводит к эпидемиям и пандемиям. Помимо разработки новых классов противовирусных препаратов прямого действия, воздействующих на вирусные факторы, ещё одной важной областью терапевтических вмешательств является

воздействие на основные факторы хозяина, необходимые для проникновения, репликации и высвобождения вируса, особенно когда циркулирующие вирусы устойчивы к одному или нескольким препаратам. Разработка мощных противовирусных препаратов, нацеленных на грипп, имеет решающее значение для профилактических и терапевтических мероприятий против вирусов сезонного и пандемического гриппа [7]. В настоящее время применяются препараты, которые позволяют не только непосредственно влиять на возбудителя инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции как специфические, так и не специфические. Использование различных фармакологических средств местного действия имеет широкое применение при лечении вируса гриппа, так как лекарственный препарат непосредственно воздействует на возбудителя. Существенное преимущество применения лекарственных средств — отсутствие или сведение до минимума резорбтивного действия, значительно ограничивающего возможность использования системной терапии. В настоящее время появились средства, которые позволяют проводить и противовирусную, и противовоспалительную, и антибактериальную терапию. Так как ко многим соединениям развивается лекарственная устойчивость, необходимо продолжать поиск новых перспективных соединений.

Для лечения и профилактики гриппозной инфекции доступны различные противовирусные препараты. Среди этих препаратов в настоящее время одобрены и рекомендованы для использования при химиопрофилактике и лечении гриппа только четыре: осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза), перамивир (Рапиваб) и балоксавир марбоксил (Ксофлюза). Эти противовирусные препараты продемонстрировали хороший уровень эффективности и действенности против вирусов гриппа типов А и В. Три (осельтамивир, занамивир, перамивир) из этих четырёх противовирусных препаратов являются ингибиторами нейраминидазы (NA) и действуют путём блокирования функции фермента NA и пред-

отращения выхода вируса из инфицированных клеток [1]. Кроме того, на рынке представлен класс блокаторов M2-каналов (амантадин и римантадин), к которым зачастую имеется резистентность вируса, что затрудняет их широкое применение [8].

В последние годы отмечается увеличение интереса разработчиков и производителей к созданию комбинированных лекарственных препаратов (фиксированных комбинаций) — лекарственных средств, которые содержат два или более действующих вещества в одной лекарственной форме. Это объясняется ожидаемыми преимуществами комбинированных препаратов по сравнению с монокомпонентными (большей эффективностью, ускоренным наступлением эффекта, большей безопасностью и лучшей переносимостью при сопоставимой эффективности) за счёт применения более низких доз одного или нескольких компонентов комбинации, а также удобством применения, таким как уменьшение количества одновременно принимаемых таблеток и упрощение схемы приёма [9].

Цель исследования — изучение воздействия нового синтетического лекарственного кандидата на основе адамантана (NMG 1110) и его комбинации с рибавирином на репродукцию вируса гриппа А в культуре клеток МДСК.

Материал и методы

Препараты. В работе использовали лекарственный кандидат — препарат 4-((3R,5R,7R)-адамантан-1-ил)-N-(3,4-дигидроксифенэтил) бензамид (NMG 1110) и рибавирин.

NMG1110 получали следующим образом: к адамантан-бензойной кислоте (56 мг, 0,21 ммоль) в 1 мл MeCN, добавляли триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль) и через 5 мин N,N'-DSC (61 мг, 0,24 ммоль), перемешивали при комнатной температуре 60 мин, после чего прибавляли раствор гидрохлорида дофамина (60 мг, 0,33 ммоль) в диметилформамиде и триэтиламин (45 мкл, 0,33 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, экстрагировали этилацетатом, промывали бисульфатом натрия. Перекристаллизовывали из этанола. Собирали 79 мг (92%) в виде белых кристаллов. Т. пл. 195°C. Брутто-формула: C₂₅H₂₉NO₃, точная масса: 391,2147. ПМР (CDCl₃) δ, м. д.: 1,65 (м, 6H, адамантан), 1,77 (м, 6H, адамантан), 1,97 (м, 3H, адамантан), 2,63 (м, 2H, дофамин), 3,47 (м, 2H, дофамин), 6,44 (м, 1H, дофамин), 6,50 (м, 2H, дофамин), 7,20 (м, 2H, фрагмент бензойной кислоты), 7,48–7,64 (м, 2H, фрагмент бензойной кислоты), 7,64 [т, 1H, NH].

Рибавирин (1-бета-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) производства «ICN Switzerland AG» (Швейцария).

Культуры клеток. В работе использовали клеточную культуру культуры почки спаниеля (МДСК — Madin-Darby canine kidney cell line), полученную из Государственной коллекции клеточных культур Института вирусологии им. Д. И. Иванова и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава РФ. Культуру клеток МДСК выращивали с использованием ростовой среды Игла MEM («ПанЭко», Москва) с 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиками — 150 ед/мл пенициллина и 150 ед/мл стрептомицина при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

Вирус. В работе использовали вирус гриппа А(H3N2)/Aichi/1/68, адаптированный к размножению на кле-

точной линии МДСК (Государственная коллекция вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» п/р НИИ вирусологии им. Д. И. Иванова Минздрава России). Вирусосодержащий материал представлял собой культуральную жидкость, собранную из заражённых клеток. Инфекционный титр вируса гриппа А(H3N2)/Aichi/1/68 составлял 5,0 lg ТЦИД₅₀. В работе использовали 3-дневный монослой перевиваемой клеточной линии, выращенный на соответствующей среде.

Токсичность препаратов в культуре клеток оценивали по снижению жизнеспособности клеток МДСК методом МТТ-анализа по методике [10]. Монослой клеток культивировали в присутствии препаратов в исследуемых концентрациях в течение 72 ч при 37°C. Для каждого препарата по 4 пробы на каждую концентрацию. Концентрацию препаратов, при которой оптическая плотность (ОП) была в 2 раза меньше, ОП для контрольных клеток при отсутствии исследуемых препаратов принимали за 50% цитотоксическую концентрацию (ЦД₅₀).

Противовирусную активность препаратов определяли микрометодом по их способности защищать инфицированные клетки от гибели путём предотвращения развития вирусиндуцированного цитопатического эффекта (ЕК₅₀) и подавления репродукции вируса, определяемой титрованием инфекционной активности вируса на перmissive клеточной линии.

Монослой клеточной культуры, выращенный в пластиковых 96-луночных планшетах (Corning, USA), инфицировали с множественностью 0,1 lg ТЦИД₅₀. Продолжительность инкубации — 48 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и 98% влажности, при этом в контроле вируса развивался 95–100% цитопатический эффект (ЦПЭ) клеток. Эффективность соединения количественно выражали как ЦД₅₀ — концентрация соединения, ингибирующая развитие вирусиндуцированного ЦПЭ на 50% [11].

Схема внесения препаратов в клетки:

- непосредственно после заражения;
- через 2 ч после заражения;
- через 4 ч после заражения.

Снижение уровня накопления вируса определяли по формуле ($\Delta \lg \text{ТЦИД}_{50}$):

$$A = A_k - A_o,$$

где A_k — уровень накопления вируса при культивировании без внесения в питательную среду изучаемого препарата ($\lg \text{ТЦИД}_{50}$); A_o — уровень накопления вируса при культивировании с внесением в питательную среду изучаемого препарата ($\lg \text{ТЦИД}_{50}$)

Химioterапeвтический индекс (ХТИ). Противовирусное действие соединения определяли по формуле:

$$\frac{\text{ЦД}_{50}}{\text{ЕК}_{50}},$$

где ЦД₅₀ — цитотоксическая доза, при которой погибает 50% не инфицируемых клеток под влиянием препарата в разведении при контакте 72 ч; ЕК₅₀ — концентрация препарата, которая на 50% предотвращает развитие вирусиндуцированного ЦПД по сравнению с контролем.

Определение инфекционного титра вируса проводили путём внесения 10-кратных разведений вирусосодержащей пробы (супернатант культуры клеток) на подготовленный монослой клеток. Адсорбцию вируса проводили в течение 1 ч при 37°C, в атмосфере 5% CO₂. Контроли вируса и культуры клеток культивировали в той же среде. Планшеты инкубировали в термостате с 5% CO₂ в течение 24 ч при 37°C. Для каждого разведения исследуемого перпарата использовали четыре лунки планшета. Титр вируса выражали в $\lg \text{ТЦИД}_{50}/\text{мл}$ [12].

Комбинации препаратов в различных концентрациях вносили непосредственно сразу после заражения клеток.

Статистический анализ результатов проведён с применением ПО Microsoft Excel. Достоверность различий рассчитывали с помощью критерия Стьюдента; различия считали достоверными при $p \leq 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Расчёт инфекционного титра вируса проводили по методу Рида и Менча [13].

Результаты

Результаты исследования цитотоксического действия препаратов NMG 1110 и рибавирина показали, что при исследуемых концентрациях оба препарата оказались малотоксичными для культуры клеток МДСК. Процент жизнеспособных клеток препарата NMG1110 в концентрации 156 мкг/мл составил $53,3 \pm 2,77\%$, соответствующий показатель для контроля клеток, инкубированных в тех же условиях, но без препарата в среде поддержки, составлял $98 \pm 1,53\%$. Цитотоксический эффект рибавирина в клеточной культуре МДСК равен 625 мкг/мл и процент жизнеспособных клеток составлял $53 \pm 3,0\%$.

При изучении противовирусной активности препаратов на модели вируса гриппа A(H3N2)/Aichi/1/68, в культуре клеток МДСК показано, что время внесения исследуемых образцов (непосредственно после заражения клеток, через 2 ч после заражения клеток и через 4 ч после заражения клеток) не влияло на репродукцию вируса (табл. 1). Препарат NMG1110 проявляет высокую противовирусную активность при концентрации 9,7 мкг/мл, и ХТИ равен 16,0. При этом рибавирин показал более низкий эффект, ХТИ составил 8,0.

Изучение эффективности препаратов в отношении вируса гриппа A(H3N2)/Aichi/1/68 на культуре клеток МДСК по подавлению инфекционной активности вируса представлены на рисунке.

Из представленных результатов следует, что при внесении препарата NMG1110 в исследуемых концентрациях непосредственно после заражения, через 2 ч после заражения клеток вирусом в дозе 0,1 lg ТЦИД₅₀ происходило достоверное подавление репродукции вируса гриппа, о чём свидетельствует снижение инфекционного титра вируса на 1,2 lg ТЦИД₅₀ и более в зависимости от концентрации препарата. Через 4 ч после заражения клеток вирусом гриппа препарат NMG1110 обладал более слабой активностью, и инфекционный титр в концентрации 9,7 мкг/мл почти достиг вирусного контроля и составил $4,5 \pm 0,66$ lg ТЦИД₅₀ (контроль $5,08 \pm 0,14$ lg ТЦИД₅₀).

Установлено, что под влиянием рибавирина репродукция вируса гриппа снижалась до 0,25 lg ТЦИД₅₀ при использовании препарата непосредственно после заражения в концентрации 78 мкг/мл.

Таблица 1. Противовирусная активность препаратов на модели гриппа A(H3N2)/Aichi/1/68 в культуре клеток МДСК

Table 1. Antiviral activity of the preparations in the influenza A(H3N2)/Aichi/1/68 model in MDCK cell culture

Наименование препарата	ЦД ₅₀ , мкг/мл	ЕК ₅₀ , мкг/мл	ХТИ
NMG1110	156	9,7	16,0
Рибавирин	625	78	8,0

Результаты исследования показали, что внесение рибавирина и через 2 ч после инфицирования клеток вирусом препарат сохраняет своё влияние на вирус гриппа. Подавление репродукции вируса гриппа в концентрации 39 мкг/мл снизилось на 2,58 lg ТЦИД₅₀. Инфекционный титр рибавирина в концентрации 19,5 мкг/мл составил $2,75 \pm 0,5$ lg ТЦИД₅₀. Концентрация 9,7 мкг/мл приводила к снижению инфекционной активности вируса на 2,2 lg ТЦИД₅₀ по сравнению с контролем вируса. Через 4 ч после заражения клеток вирусом рибавирин показывал незначительную эффективность по сравнению с внесением непосредственно и через 2 ч после заражения.

Результаты действия комбинации NMG1110 и рибавирина при их одновременном введении в культуру клеток МДСК в присутствии вируса гриппа A(H3N2)/Aichi/1/68 представлены в табл. 2. Препараты вводились непосредственно после инфицирования клеток вирусом. Результаты выражены в виде логарифма ТЦИД₅₀/мл, что показывает уровень накопления вируса.

При комбинированном воздействии препаратов на вирус гриппа подавление инфекционных свойств проявляется наиболее эффективно: подавление репродукции вируса изменилось на 3,45 lg единиц. Имеет место значительное подавление репродукции вируса гриппа под влиянием одновременного присутствия двух соединений. Таким образом, наблюдается выраженное противовирусное действие аддитивного характера комбинации рибавирина и лекарственного кандидата NMG1110.

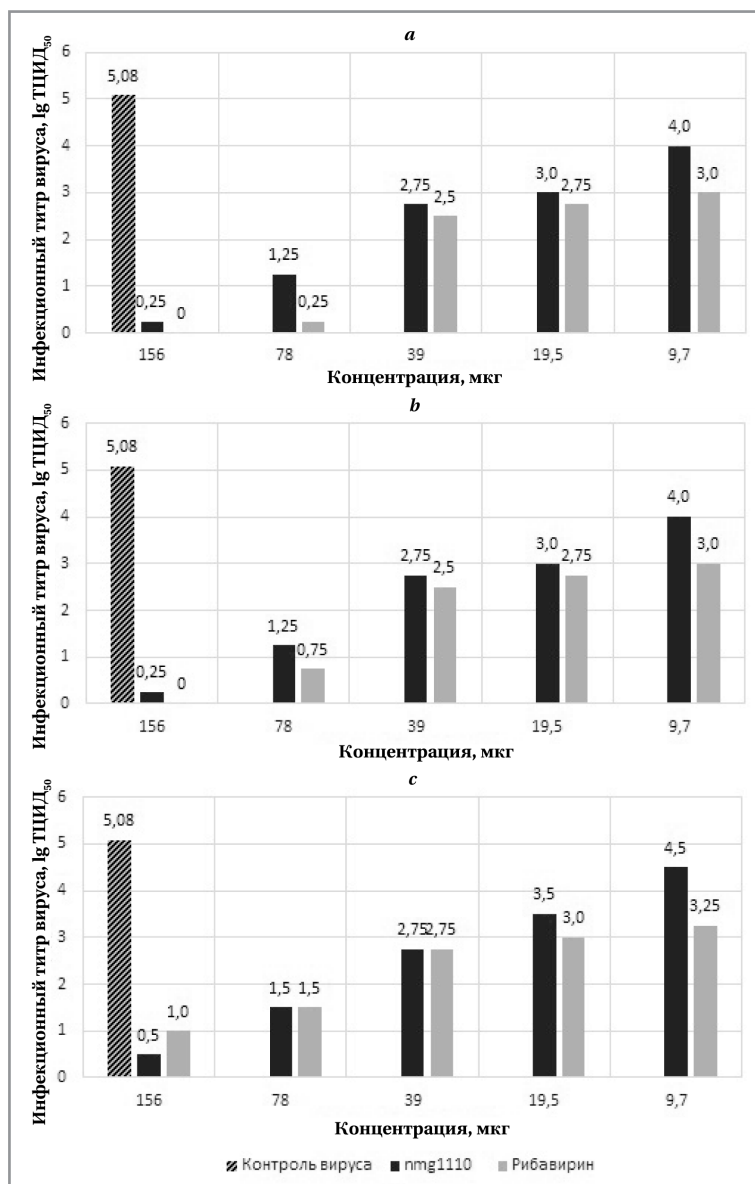
Заключение

Таким образом, результаты изучения противовирусных препаратов в отношении вируса гриппа A(H3N2)/Aichi/1/68 свидетельствуют о том, что NMG1110 более эффективно подавляет репродук-

Таблица 2. Антигриппозное действие комбинации препаратов в культуре клеток МДСК

Table 2. The anti-influenza effect of the combination of the preparations in MDCK cell culture

Инфекционный титр вируса в контроле	5,25 ТЦИД ₅₀
Инфекционный титр вируса в присутствии NMG1110 взятого в отдельности (9,7 мкг/мл)	4,00 ТЦИД ₅₀
Инфекционный титр вируса в присутствии рибавирина взятого в отдельности (9,7 мкг/мл)	3,00 ТЦИД ₅₀
Инфекционный титр вируса при одновременном присутствии NMG1110 и рибавирина (комбинация) (9,7 мкг/мл + 9,7 мкг/мл)	1,80 ТЦИД ₅₀



Инфекционный титр вируса гриппа A(H3N2)/Aichi/1/68 в культуре клеток МДСК под действием препаратов.

Примечание. *a* — внесение препарата непосредственно после заражения клеток вирусом; *b* — внесение препарата через 2 ч после заражения клеток вирусом; *c* — внесение препарата через 4 ч после заражения клеток вирусом

Infectious titer of influenza virus A(H3N2)/Aichi/1/68 in MDCK cell culture after being exposed to the medications.

Note. *a* — the introduction of the drug immediately after infection of cells with a virus; *b* — administration of the drug 2 hours after infection of the cells with the virus; *c* — administration of the drug 4 hours after infection of the cells with the virus.

цию вируса при внесении препарата непосредственно и через 2 ч после инфицирования монослоя клеток МДСК. Противовирусная эффективность NMG1110 в отношении гриппа оказалась сравнимой по подавлению инфекционной активности вируса и характеру воздействия с препаратом нуклеозидной природы — рибавирином. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшей разработки комплексных схем и исследование препарата NMG1110 *in vitro*. Дополнительные исследования в этом направлении могут дать информацию о механизмах как прямого, так и опосредованного противовирусного действия препарата. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен большой выбор комбинированных препаратов. Чтобы обеспечить клинический результат, необходимо учитывать правильное соотношение компонентов в комбинированных препаратах. Это даст высокую эффективность и необходимость минимизировать риск развития побочных реакций.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Ветрова Е. Н. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование текста; Грецакая Н. М. — синтез препарата; Серков И. В. — синтез препарата; Любимов И. И. — разработка препарата; Притчина Т. Н. — ведение и поддержание клеточной культуры; Гурьянова Е. В. — интерпретация результатов; Безуглов В. В. — разработка структуры молекулы и схемы синтеза препарата; Галегов Г. А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Финансирование. Работа по синтезу препарата выполнена в рамках Госзадания (шифр темы FFEU-2024-0053).

Литература/References

- Javanian M., Barary M., Ghebrehewet S., Koppolu V., Vasigala V., Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. J Med Virol. 2021 Aug; 93 (8): 4638–4646. doi: 10.1002/jmv.26990. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33792930.
- Любимов И. И., Исаева Е. И., Ветрова Е. Н., Лаврова А. В., Грецакая Н. М., Серков И. В., Безуглов В. В., Галегов Г. А. Исследование антивирусной активности адамантансодержащих химических соединений. Антибиотики и химиотер. 2022; 67 (7–8): 19–23. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-19-23. [Lyubimov I. I., Isaeva E. I., Vetrova E. N., Lavrova A. V., Greckaya N. M., Serkov I. V., Bezuglov V. V., Galegov G. A. Study of the antiviral activity of adamantane-containing chemical compounds. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67: 7–8: 19–23. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-19-23. (in Russian)]
- Sekiya T., Ohno M., Nomura N., Handabile C., Shingai M., Jackson D. C., Brown L.E., Kida H. Selecting and Using the Appropriate Influenza Vaccine for Each Individual. Viruses. 2021 May 24; 13 (6): 971. doi: 10.3390/v13060971. PMID: 34073843; PMCID: PMC8225103.
- Nypaver C., Dehlinger C., Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. J Midwifery Womens Health. 2021 Jan; 66 (1): 45–53. doi:

- 10.1111/jmwh.13203. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33522695; PMCID: PMC8014756.
5. Григорян С. С., Коваленко А. Л., Исаева Е. И., Ветрова Е. Н., Тюшева В. В. Циклоферон и вирус гриппа А (H3N2) в культурах клеток. Действие циклоферона на репродукцию вируса гриппа А (H3N2) в предобработанных до заражения культурах клеток. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 81 (11): 26–31. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-11-26-31> [Grigoryan S.S., Kovalenko A. L., Isaeva E. I., Vetrova E. N., Tyusheva V. V. Cikloferon i virus grippa A (H3N2) v kul'turakh kletok. Dejstvie cikloferona na reprodukciju virusa grippa A (H3N2) v predobrabotannykh do zarazheniya kul'turakh kletok. Eksperimental'naya i klinicheskaya Farmakologiya. 2018; 81 (11): 26c31. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-11-26-31> (in Russian)]
 6. Зарубаев В. В., Кривицкая В. З., Небольсин В. Е., Киселев О. И. Экспериментальное изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении вируса парагриппа человека. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55 (7–8): 13–16. [Zarubaev V. V., Krivickaya V. Z., Nebol'sin V. E., Kiselev O. I. Eksperimental'noe izuchenie protivovirusnoj aktivnosti Ingavirina v otnoshenii virusa paragrippa cheloveka. Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2010; 55 (7–8): 13–16. (in Russian)]
 7. Kumari R., Sharma S. D., Kumar A., Ende Z., Mishina M., Wang Y., Falls Z., Samudrala R., Pohl J., Knight P. R., Sambhara S. Antiviral Approaches against Influenza Virus. Clin Microbiol Rev. 2023 Mar 23; 36 (1): e0004022. doi: 10.1128/cmr.00040-22. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645300; PMCID: PMC10035319.
 8. Афанасьева О. И., Эсауленко Е. В. Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 18–21. [Afanasyeva O. I., Esaulenko E. V. A look at the effectiveness of the release of active antivirals in treatment of influenza and ARVI in the light of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 18–21. (in Russian)]
 9. Добровольский А. В. Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019; 9 (1): 14–27. doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27>. [Dobrovolskiy A. V. Approaches to clinical development of combination medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union in view of the requirements of the current legislation. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2019; 9(1): 14–27. doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27> (In Russ)]
 10. Sawamura R., Sun Y., Yasukawa K., Shimizu T., Watanabe W., Kuwakawa M. Antiviral activities of diarylheptanoids against influenza virus *in vitro*. J Nat Med. 2010 Jan; 64 (1): 117–120. doi: 10.1007/s11418-009-0372-2.
 11. Einfeld A. J., Neumann G., Kawaoka Y. Influenza A virus isolation, culture and identification. Nat Protoc. 2014 Nov; 9 (11): 2663–2681. doi: 10.1038/nprot.2014.180.
 12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАН, профессора Р. У. Хабриева. 2-е изд. М.: ОАО Издательство «Медицина». 2012; 832. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. R.U. Habriev (ed.). Moscow: OAO Izdatel'stvo «Medicina». 2012; 832. (in Russian)]
 13. Reed L., Muench H. A simple method of estimating 50% endpoints. Amer J Hygiene. 1938; 27: 493–497.

Поступила / Received 04.04.2024

Принята в печать / Accepted 15.05.2024

Информация об авторах

Ветрова Елизавета Николаевна — научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1902-5278. eLIBRARY SPIN-код: 1036027

Грецкая Наталья Михайловна — к. х. н., старший научный сотрудник, ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1332-9396

Серков Игорь Викторович — д. х. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5265-0329

Любимов Игорь Иванович — генеральный директор, Gurus BioPharm, Москва, Россия. eLIBRARY SPIN-код: 372304

Пritchina Татьяна Николаевна — научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3418-2394. eLIBRARY SPIN-код: 1174800

Гурьянова Екатерина Витальевна — студент, Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0002-6308-2106

Безуглов Владимир Виленович — д. х. н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории, ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8439-8607. eLIBRARY SPIN-код: 6706-0701.

Галегов Георгий Артемьевич — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6162-1650. eLIBRARY SPIN-код: 79135

About the authors

Elizaveta N. Vetrova — Research Fellow, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1902-5278. eLIBRARY SPIN-код: 1036027

Natalia M. Gretskeya — Ph. D. in Chemistry, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1332-9396

Igor V. Serkov — D. Sc. in Chemistry, Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5265-0329

Igor I. Lyubimov — CEO of Gurus BioPharm, Moscow, Russia. eLIBRARY SPIN-код: 372304

Tatiana N. Pritchina — Research Fellow, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3418-2394. eLIBRARY SPIN-код: 1174800

Ekaterina V. Guryanova — student, D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0002-6308-2106

Vladimir V. Bezuglov — D. Sc. in Chemistry, Professor, Head of the laboratory, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8439-8607. eLIBRARY SPIN-код: 6706-0701.

Georgy A. Galegov — Professor, D. Sc. in Medicine, Head of the laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Russia Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6162-1650. eLIBRARY SPIN-код: 79135