

Перспективные направления развития химиотерапии вирусных инфекций

С. Я. ЛОГИНОВА, *С. В. БОРИСЕВИЧ, В. Н. ЩУКИНА, С. В. САВЕНКО, В. В. РУБЦОВ

ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России», Сергиев Посад, Московская область, Россия

Резюме

Вирусные инфекции занимают ведущее место в разнообразной патологии человека и являются одной из основных причин смертности среди людей как в развитых, так и развивающихся странах со слабой системой здравоохранения. Огромное разнообразие вирусов и их уникальная изменчивость ставит серьёзную задачу перед разработчиками противовирусных средств. Цель обзора — анализ современного состояния разработки средств экстренной профилактики и лечения, и перспективных направлений развития химиотерапии вирусных инфекций. Основным направлением в разработке эффективных средств для терапии вирусных инфекций является создание препаратов, основанных на аномальных нуклеозидах и их предшественниках, малых интерферирующих РНК, релиз-активных соединений, поиск мишеней среди вирусных белков. В обзоре рассмотрены наиболее значимые результаты в области создания средств терапии вирусных инфекций.

Ключевые слова: вирусные инфекции; аномальные нуклеозиды; релиз-активные вещества; препараты широкого спектра действия; РНК интерференция

Для цитирования: Логинава С. Я., Борисевич С. В., Щукина В. Н., Савенко С. В., Рубцов В. В. Перспективные направления развития химиотерапии вирусных инфекций. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 69–83. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-69-83>. EDN: ROVYIR.

Promising Directions for the Development of Chemotherapy for Viral Infections

SVETLANA YA. LOGINOVA, *SERGEY V. BORISEVICH, VERONIKA N. SHHUKINA, SERGEJ V. SAVENKO, VLADIMIR V. RUBTSOV

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

Abstract

Viral infections occupy a leading place in various human pathologies and are one of the main causes of death among people, both in developed and developing countries with a weak health care system. The huge diversity of viruses and their unique variability pose a serious challenge to the developers of antiviral agents. The purpose of this review is to analyze the current state of development of emergency prevention and treatment agents, as well as promising areas for the development of chemotherapy for viral infections. The main direction in the development of effective means for the treatment of viral infections is the creation of medications based on abnormal nucleosides and their precursors, small interfering RNA, release-active compounds, and the search for targets among viral proteins. The review considers the most significant results in the field of creating agents for the treatment of viral infections.

Keywords: viral infections; abnormal nucleosides; release-active substances; broad-spectrum drugs; RNA interference

For citation: Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Shhukina V. N., Savenko S. V., Rubtsov V. V. Promising directions for the development of chemotherapy for viral infections. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (3–4): 69–83. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-69-83>. EDN: ROVYIR.

В настоящее время более 70% инфекционных заболеваний вызываются вирусами, и некоторые вирусы стали причиной нескольких серьёзных эпидемий. Например, натуральная оспа — одно из самых ранних и самых разрушительных инфекционных заболеваний — привело к гибели 300–500 млн человек только в XX в. [1]; «испанка», вызванная ви-

русом гриппа А/Н1N1, привела к 25–100 млн случаев смерти в 1918 г. [2], эпидемия, вызванная вирусом Эбола, имела уровень смертности 25–90% [3]; тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС), вызванный коронавирусом SARS (CoV) [4], имел тысячи случаев заражения; ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) [5] имел уровень смерт-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: 48cnii@mil.ru



EDN: ROVYIR

*Correspondence to:
E-mail: 48cnii@mil.ru



ности 35%; и совсем недавнее коронавирное заболевание 2019 г. (COVID-19), первоначально зарегистрированное в Китае и вызванное коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [6], привело к примерно 759 млн случаев заражения и 6,8 млн погибших [7]. Эти вспышки подчёркивают острую необходимость в новых стратегиях и подходах для разработки эффективных противовирусных препаратов с широким спектром действия для профилактики и лечения. Поскольку риск будущих вирусных вспышек будет продолжать расти повсюду, противовирусная стратегия широкого спектра действия, по-видимому, лучше подходит для своевременного и эффективного реагирования на растущее разнообразие патогенных вирусов. Всё сказанное определяет актуальность научного применения существующих и создания новых противовирусных препаратов, пригодных для профилактики и терапии вирусных инфекций.

На практике большинство противовирусных препаратов разрабатываются с целью блокирования функции определённого вирусного белка, имеющего решающее значение для точного механизма в цикле репликации, поэтому эта цель, вероятно, уникальна для определённого вируса или вирусного семейства. Фактически, конкретные характеристики и особенности репликации каждого вирусного семейства выступают в качестве препятствия для реализации противовирусных препаратов широкого спектра действия. Более того, поскольку вирусы используют функциональный аппарат клетки-хозяина для большей части своей активности, количество предполагаемых прямых противовирусных мишеней ещё больше сокращается. Крайне важно действовать быстро и эффективно против новых патогенов, вызывающих неожиданные, но смертельные инфекции. Парадигма «один препарат — одна цель» для открытия противовирусных препаратов оказалась неадекватной для реагирования на растущее разнообразие вирусов, смертельных для человека.

Разработка противовирусных препаратов широкого спектра действия, которые могут воздействовать на несколько вирусов, перехватывая некоторые общие этапы их жизненного цикла, а не специфические вирусные белки — перспективное направление развития химиотерапии. В этом контексте важно содействовать разработке новых противовирусных препаратов с широким спектром действия, основанных на альтернативных механизмах действия.

Достижения молекулярной биологии вирусов позволили выявить общие пути направленного вмешательства в репродукцию вирусов, найти основные мишени, на которые нацелены противовирусные химиопрепараты. При этом оптимальным является использование нескольких

групп противовирусных препаратов с синергидным или аддитивным эффектами. В связи с этим приоритетными направлениями развития являются: исследования по выявлению основных мишеней для регуляции экспрессии генов возбудителей, их транскрипции и репликации, а также стратегии синтеза ингибиторов специфических вирусных ферментов методами комбинаторной химии и биотехнологии; изучение метаболизма и взаимодействия синтезированных соединений с вирусными и клеточными мишенями, стабильность их форм, пути их превращения в «активные» лекарства [8–10].

Человеческое общество по-прежнему сталкивается с серьёзными проблемами из-за новых вирусов, для которых отсутствуют варианты лечения, и известных вирусов с устойчивостью к одобренным препаратам. Поэтому были приложены значительные усилия для разработки противовирусных препаратов, связанных с высокой эффективностью и специфическим механизмом действия [11], включая ковалентные ингибиторы, иммунорегуляторы, моноклональные антитела, агенты, убивающие клетки-хозяева, и другие [12]. Однако доказано, что большинство из этих противовирусных препаратов проявляют различные побочные эффекты, включая высокие нецелевые, токсичные реакции желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность и миелосупрессию. Кроме того, подверженный ошибкам механизм репликации многих штаммов вирусов делает их склонными к мутациям и, следовательно, устойчивыми к современным противовирусным препаратам [13]. Таким образом, для борьбы с вирусными инфекциями, представляющими серьёзную угрозу здоровью человека, требуются высокоспецифичные и эффективные противовирусные агенты с уникальным механизмом действия [14].

Огромное разнообразие вирусов и их уникальная изменчивость ставит серьёзную задачу перед разработчиками противовирусных средств. Отсутствие взаимосвязи между болезнетворным действием вирусов и такими их отличительными особенностями, как строение генома, форма, размеры и механизм размножения, делает особенно необходимым изучение тех свойств вирусов, которые непосредственно связаны с патогенностью.

В профилактике и терапии вирусных заболеваний имеются три «классических» подхода, развивавшихся, дополнявших и сменявших друг друга при развитии медицинской вирусологии: во-первых, это иммунизация (активная или пассивная), второе направление бурно развивалось в 70–80-е годы XX в. и связано с использованием системы интерферона (ИФН), третье направление — это химиотерапия с использованием, главным образом, аналогов мономеров нуклеиновых

кислот. Это направление за последние годы достигло серьёзных успехов. Научно обоснованная разработка антивирусных препаратов во времени совпала с расшифровкой закономерностей репродукции вирусов на клеточном и молекулярном уровне.

Химиопрепараты относятся к числу наиболее изученных и широко применяемых этиотропных противовирусных соединений. Прогрессу в области химиопрофилактики и терапии вирусных инфекций способствуют новые разработки в области молекулярной биологии, иммунологии и другие исследования, позволяющие разрабатывать противовирусные вещества нового поколения, а также практическая реализация теоретических разработок применительно к вирусным заболеваниям.

Пандемия COVID-19 продемонстрировала острую необходимость в открытии противовирусной терапии широкого спектра действия, которую можно было бы использовать в случае возникновения новых вирусных угроз в будущем, а также для поддержки текущих терапевтических возможностей в случае развития лекарственной устойчивости.

Более 85% крупных вирусных эпидемий и пандемий за последнее десятилетие были вызваны вирусами с мембранной оболочкой, для которых механизм слияния связан с мембраной клетки-хозяина. Стратегия с использованием пептидов, которые связываются с формирующимся 6-спиральным пучком, оказалась очень эффективной для подавления вирусной инфекционности на ранних стадиях. Эта стратегия широко использовалась против SARS-CoV-2 [15, 16], но она строго зависит от конкретного вируса (или, по крайней мере, семейства вирусов) и антигенной изменчивости. Терапевтические пептиды стали интересными инструментами в разработке лекарств, при этом антимикробные пептиды (AMP) широко изучались на предмет их потенциальных противовирусных свойств. Несколько исследований показали, что некоторые противовирусные пептиды, полученные из классических AMP, активны против широкого спектра оболочечных и безоболочечных вирусов [17–24]. Механистически многие противовирусные препараты (AVP) проявляют своё вирулицидное действие путём прямого разрушения внешней поверхностной мембраны вирусной частицы. Благодаря этой уникальной активности, направленной на мембрану, AVP могут иметь потенциал для контроля видов вирусов, которые устойчивы к используемым в настоящее время противовирусным агентам [25]. Пептиды взаимодействуют непосредственно с вирусами, и основная активность пептидов основана на воздействии на вирусные мем-

браны. Предполагаемые механизмы могут включать вмешательство в организацию липидного бислоя оболочки, взаимодействие с вирусными гликопротеинами или просто механизма, способного помешать выполнению этапов прикрепления и слияния вирионов. Повреждение вирусных мембран может быть похоже на повреждение клеточных мембран. Липиды оболочечных вирусов происходят из мембраны их клеток-хозяев, но липидный состав часто различается между клеточными мембранами и вирусными оболочками. Кроме того, мембрана эукариотической клетки непрерывно рециркулирует с высокой степенью самообновления при повреждении, в то время как липидная мембрана теряет эту способность, как только окружает вирусный нуклеокапсид, становясь особенно склонной к повреждению. Обширное повреждение мембраны также может препятствовать слиянию вируса с мембраной клетки-хозяина, влияя на текучесть и кривизну липидных мембран [26].

Подходы, направленные на хозяина, могут исключить развитие устойчивости. Блокирование клеточных молекул хозяина необходимо вирусу для успешного размножения. Ожидается, что такой подход, направленный на хозяина, будет более надёжным против развития лекарственной устойчивости. Таким образом, всего одна мутация может отменить чувствительность к терапии, направленной на вирус. Напротив, маловероятно, что вирусы могут легко обойти фармакологическую блокаду клеточного фактора с помощью всего лишь нескольких мутаций. Вместо этого вирусу необходимо либо использовать немедленный параллельный клеточный путь, либо подстроить свой цикл репликации под другой клеточный фактор. Последний процесс, вероятно, потребует множественных мутаций, если это вообще возможно. Регорафениб и сорафениб, два химически родственных ингибитора киназы на основе мочевины, уже клинически одобренные для лечения рака, оказались эффективными ингибиторами всех вирусов гриппа и продемонстрировали низкую цитотоксичность. Было обнаружено, что монотерапия сорафенибом ухудшает репликацию различных вирусов, таких как аденовирус, вирус Коксаки, энтеровирус 71, вирус гепатита С, цитомегаловирус человека, вирус эпидемического паротита, полиомавирус ВК, вирус лихорадки долины Рифт и вирус Западного Нила, а комбинированное лечение с силденафилом также приводило к ингибированию вирусов денге, бешенства и вируса жёлтой лихорадки [27–33].

Одно из крупнейших семейств пептидов амфибий представлено темпоринами. Темпорины являются одними из самых маленьких известных

AMP с длиной от 10 до 14 аминокислот, со слабым катионным характером из-за наличия нескольких основных остатков в их последовательности и с амфипатической α -спиральной конформацией в гидрофобных средах. Изоформа А темпорина также продемонстрировала способность ингибировать вирусную инфекцию, снижая репликацию вируса. Было показано, что темпорин G (TG) значительно ингибирует ранние фазы жизненного цикла нескольких респираторных вирусов [34].

Ключевую роль в лечении вирусных инфекций играют модифицированные нуклеозиды и их предлекарства. Биологическая активность соединений этого класса определяется их сходством с природными нуклеозидами. Наибольший успех химиотерапии вирусных инфекций связан с изучением аномальных нуклеозидов и их предшественников — гетероциклических аналогов пуриновых и пиримидиновых оснований, являющихся ингибиторами биосинтеза нуклеиновых кислот. Не менее важным и перспективным направлением исследований является синтез гидразинпроизводных урацила, потенциально являющихся биологически активными соединениями. Среди таких соединений, несомненно, особый интерес представляют пиримидино-ас-триазины — аналоги природных антибиотиков: фервентулина, реумидина. Высокую эффективность в отношении вируса гриппа А и клещевого энцефалита показал новый отечественный химиопрепарат Триазавирин [35–37].

Ещё одно направление исследований — поиск вирусных белков мишеней для противовирусных препаратов. Важнейшая такая мишень — РНК-полимераза, ключевой фермент репликации РНК. Таким образом, процесс создания оптимальных лекарств порождает, как ответвления, множество интереснейших самостоятельных исследований. Объединяет их то, что всякий вирус — это «информационная наномашина», которая временно, но реально управляет генетическим аппаратом инфицированного организма. Исходя из этого, на информационной основе, и ведутся современные разработки препаратов. Так, ферментативная активность NTP-азы и репликазы, ассоциированная с белком NS3 флавивирусов, может ингибироваться широким спектром аналогов нуклеозидов с модифицированным азотистым основанием, таких как рибавирин-5,-трифосфат, паклитаксел (paclitaxel), а также модифицированными нуклеотидами с заместителями по гетероциклическому кольцу (ring expanded nucleosides (RENs) triphosphates) или производными нуклеотидов с негидролизуемой связью между β - и γ -фосфатами [38]. Ингибиторами метилтрансферазной активности NS5 флавивирусов служат производные S-аденозилме-

тионина (S-adenosylmethionine (SAM)) или S-аденозилмоноцистеина (S-adenosylhomocysteine (SAH)), являющиеся ингибиторами большинства вирусных и клеточных метилтрансфераз [38, 39].

Два основных достижения поздних 1980-х годов — секвенирование генома и открытие методики математического моделирования лекарств на основе знаний о структуре соединений — открыли пути развития нового подхода к поиску веществ, подавляющих активность вирусных ферментов, к так называемому рациональному дизайну лекарств. Изучение жизненного цикла возбудителя в совокупности с данными о последовательности вирусного генома позволяет обнаруживать необходимый для воспроизводства вируса фермент. Методика специфичного моделирования ингибиторов ферментов по принципу пептидомиметиков (соединений, напоминающих белки и содержащих небелковые структурные элементы, например, с заменой пептидной связи на неестественную нерасщепляемую связь) открывает новое направление в разработке лекарств в отношении опасных вирусных инфекций. Примером тому служит успешное применение в клинической практике комбинации новых препаратов с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (азидотимидин, диданозин) и нуклеозидные аналоги широкого спектра действия (рибавирин). На фармакологическом рынке России появился новый противовирусный препарат пептидомиметик Ингавирин®, показавший эффективность в отношении различных генотипов вируса гриппа А [40, 41]. В 2011 г. α -кетоамидные линейные пептидомиметики телапревир (telaprevir) и боцепревир (bocoprevir) были разрешены для клинического применения в Северной Америке и Европе. На стадии клинических испытаний находятся ряд ингибиторов вирусной NS3/4A-протеазы: sofosbuvir, simeprevir, sofobuvir [38, 42–44].

Другой группой перспективных препаратов могут быть лекситропсины. Эти соединения являются единственным классом малых синтетических молекул, способных связываться с заранее выбранными нуклеотидными последовательностями. При этом селективность и аффинность лекситропсинов сравнима с таковыми для ДНК-связывающихся белков. В связи с этим эти соединения могут быть использованы в качестве ингибиторов транскрипции вирусных генов и репликации самих вирусов.

Одним из главных затруднений при широком использовании химических ингибиторов для борьбы с вирусными инфекциями является потенциальная способность большинства препаратов оказывать неблагоприятное действие на незаражённые клетки организма. В связи с этим основной проблемой развития химиотерапии является минимизация отрицательного воздей-

ствия препарата на непоражённые клетки. Исследования последних лет выявили, что в процессе вирусной инфекции происходит изменение плазматической мембраны клеток. Было показано, что ряд препаратов, ингибирующих синтез нуклеиновых кислот и белков, проникают только в заражённые вирусом клетки. Принцип применения химиотерапевтических препаратов, основанный на различной проницаемости плазматических мембран нормальных и инфицированных вирусами клеток, имеет несомненные перспективы и требует серьёзных исследований.

Преимущество данного подхода не только в возможности использования ингибиторов общего действия, но и в том, что их применение приведёт к ингибции репродукции не только вируса, но и к блоку синтеза клеточных макромолекул инфицированных клеток с последующей гибелью поражённой клетки и выводу её из организма. Действительно, в процессе вирусной инфекции, особенно при затухании острой стадии заболевания, в организме могут появиться «выздоровевшие» клетки с извращением синтеза белков, несущие на своей поверхности антигены, способные привести к аутоиммунным заболеваниям. Установлено, что не только онкогенные вирусы вызывают модификацию клеток хозяина. Практически все известные вирусы позвоночных индуцируют на поверхности инфицированных клеток новые, вирусиндуцированные антигены. Вместе с тем, анализ экспериментальных и клинических данных показал, что выздоровление при острых вирусных заболеваниях определяется способностью иммунной системы хозяина удалять не только циркулирующий вирус, но и заражённые клетки, которые несут на своей поверхности, вирусиндуцированные антигены. Разрушение заражённых клеток иммунными механизмами является обязательным элементом процесса выздоровления. Одновременно оно препятствует переходу острой инфекции в хроническую, с длительным персистированием вируса в клетках, а также возникновению иммунных заболеваний. Модифицированные клетки являются пусковым механизмом разнообразных иммунопатологических процессов, определяющих в значительной мере лечение и исход болезни.

Антивирусные препараты действуют путём таргетинга на определённые этапы цикла репликации вируса, тем самым препятствуя вирусному проникновению, репликации и почкованию. Противовирусные препараты широкого спектра действия представляют собой золотой стандарт в разработке контрмер для лечения различных вирусных заболеваний. Наиболее широко изучалась противовирусная эффективность рибавирина (виразола) в отношении различных вирусных инфекций. Препарат в основном показал высокую

эффективность в отношении вирусов, обладающих высоким репликативным потенциалом. В отношении хронических вирусных инфекций его эффективность не выявлена. Выявлена высокая его эффективность при лечении больных лихорадкой Ласса и ГЛПС. Анализ данных литературы установил, что рибавирин эффективен в отношении жёлтой лихорадки, лихорадки долины Рифт, ККГЛ [45–49].

Новый противовирусный препарат фавипиравир (синтетическое азотистое производное гуанидина) оценивали в отношении широкого круга инфекций. Фавипиравир, противовирусное средство, одобренное в Японии для лечения гриппа, вместе с его дефторированным аналогом T-705, ингибировал репликацию вируса Чикунгунья (CHIKV) *in vitro* [50]. Кроме того, у инфицированных CHIKV мышей AG129, получавших перорально T-705, было выявлено менее тяжёлое неврологическое заболевание и более 50% снижение смертности [51]. Недавняя работа [52] выявила, что белок nsP4 CHIKV участвует в механизме действия T-705 (фавипиравир), который, как было замечено, ингибирует репликацию CHIKV *in vitro* и *in vivo*.

Вирус Зика (ZIKV) недавно появился в качестве новой угрозы для здоровья населения. Инфекцию ZIKV вызвали широкий спектр неврологических заболеваний, таких как синдром Гийена–Барре, миелит, менингоэнцефалит и врождённая микроцефалия. В настоящее время не существует эффективных методов лечения пациентов, инфицированных ZIKV. Оценка противовирусной активности фавипиравира (T-705) и рибавирина в отношении азиатских и африканских штаммов ZIKV с использованием различных клеточных моделей, в том числе человеческих нейрональных прогениторных клеток (hNPCs), человеческих дермальных фибробластов (HDFS), клеток аденокарциномы лёгкого человека (A549) и клеток Vero [53] убедительно демонстрирует, что препараты обладают устойчивой противовирусной активностью. Следовательно, результаты показывают, что фавипиравир и рибавирин эффективно подавляли вирусную репликацию ZIKV и снижали деградацию клеток hNPCs, инфицированных ZIKV. Дальнейшие исследования, включающие оценку *in vivo* введения фавипиравира в моделях животных, имеют важное значение для дальнейшей оценки терапевтических эффектов фавипиравира. Оценка эффективности фавипиравира показала, что это соединение является перспективным кандидатом для дальнейшего развития специфических противовирусных препаратов против ZIKV [54].

Фавипиравир был умеренно активным против штамма 17D жёлтой лихорадки (YFV) в культуре клеток. При этом отмечена значительная за-

щита от гибели сирийских хомяков, инфицированных вирусом YFV 17D. Лечение T-705 защищает животных от смерти. Значительное увеличение общей выживаемости наблюдалось, когда хомяки лечились, начиная с 3-х суток после инфицирования, что указывает на то, что это соединение может быть терапевтически полезным [55].

Было также показано, что фавипиравир обладает широким спектром активности в отношении нескольких РНК-вирусов, включая вирус Западного Нила [56], вирусы Пунта-Торо и Пичинде [57], и, в меньшей степени, некоторых альфа-вирусов.

Недавно фавипиравир был использован в сочетании с рибавирином для успешного лечения лихорадки Ласса (LASV) у 2 пациентов. Хотя невозможно определить, насколько эффективным был фавипиравир в контроле этих 2 случаев, введение уменьшило вирусную нагрузку у обоих пациентов. Комбинированная терапия фавипиравиром и рибавирином у иммунокомпromетированных мышей с LASV-инфекцией показала эффективность при субоптимальных дозах каждого препарата [58]. Синергетический эффект 2 соединений также подтверждается несколькими исследованиями у грызунов [59–60]. Исследователи высказали рекомендацию дальнейших клинических испытаний эффективности лечения лихорадки Ласса.

Фавипиравир также продемонстрировал эффективность на экспериментальных моделях инфекции заболевания Эбола (EBOV) при оценке, проводимой USAMRIID и другими исследователями [61, 62]. Во время вспышки EBOV 2013–2016 гг., фавипиравир был оценён во II фазе клинических испытаний эффективности в Западной Африке [63, 64] и назначался по протоколам лечения нескольким пациентам, в том числе одному в сочетании с ZMab и другому — в сочетании с плазмой [65, 66]. Противовирусный эффект перорального применения фавипиравира был использован в отношении EBOV, но это не привело к существенной выживаемости. Тем не менее, существенное преимущество выживания было достигнуто при применении фавипиравира против лихорадки Марбург (MARV). Эти данные особенно обнадеживают в свете вспышки MARV в Уганде в октябре 2017 г. (лихорадка Марбург). Результаты исследований свидетельствуют, что фавипиравир может быть эффективным терапевтическим средством против вируса Марбург и может быть особенно перспективным для использования в случае вспышки, где он может быть введён перорально быстро и безопасно даже после воздействия. Результаты показывают, что у мышей фавипиравир способен эффективно снижать вирусные нагрузки (и, в некоторой степени, уровни вирусной РНК), снимать признаки заболевания и повышать выживаемость даже в низких дозах, вводимых перорально, уже через двое суток после

заражения [67]. Исходя из его перорального применения и профиля безопасности, фавипиравир может быть привлекательным препаратом для профилактики лиц с высоким риском инфицирования, включая тесные контакты подтверждённых случаев и медицинских работников.

Вирусы Nipah и Hendra являются парамиксовирусами летучих мышей (род *Henipavirus*), вызывающими тяжёлый энцефалит и респираторные заболевания у людей со смертельным исходом в пределах 40–75%. Несмотря на тяжёлую патогенность этих вирусов и их пандемический потенциал, в настоящее время ни один химиопрепарат или вакцина не одобрены для иммунизации человека. Фавипиравир обладает мощной противовирусной активностью в отношении *henipaviruses*. *In vitro* фавипиравир ингибировал репликацию и транскрипцию вирусов Nipah и Hendra в микромолярных концентрациях. На модели сирийского хомяка при применении фавипиравира перорально два раза в сутки, либо один раз в сутки подкожно в течение 14 дней препарат полностью защищал животных от летальной дозы вируса Nipah. Это первое успешное лечение *henipavirus* инфекции с использованием препарата небольшой молекулярной массой говорит о том, что фавипиравир в дальнейшем должен быть оценён как вариант противовирусной терапии инфекций *henipavirus* [68].

Производное пиперазина, T-705 (6-фтор-3-гидрокси-2-пиперазинкарбоксамид), хорошо защищает от смертельной инфекции, вызванной вирусом Западного Нила (WNV). Фавипиравир в дозе 200 мг/кг дважды (ежедневно) был эффективен при начале приёма через 2 сут после заражения мышей WNV, но не проявлял эффективность при начале приёма на 3-и или 4-е сутки [69].

Ежегодно вирус денге поражает миллионы людей во всём мире. На сегодняшний день не существует препарата для лечения денге-ассоциированного заболевания. Нуклеозиды являются эффективными противовирусными препаратами и работают, ингибируя точную репликацию вирусного генома [70].

Показано, что фавипиравир (T-705) высокоэффективен при профилактике заболевания крыс линии Wistar-Furth, подвергшихся воздействию аэрозолей патогенного штамма ZH501 лихорадки долины Рифт (RVFV) [71].

Было обнаружено, что T-705 активен в клетках Vero против вируса восточного энцефаломиелита лошадей WEE (WEEV) с эффективной концентрацией 90% (EC 49 мкг/мл, селективный индекс [SI] > 20). На экспериментальной модели T-705 показал умеренную эффективность, хотя лечение было начато непосредственно перед введением вируса [72].

Была проведена оценка, могут ли комбинации препаратов осельтамивира (ингибитора нейрами-

нидазы) и фавипиравира (неспецифического ингибитора вирусных полимераз) расширить окно для лечения летальной инфекции, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа А (H5N1) у мышей. Комбинированная терапия защищала 100% мышей даже при задержке до 96 ч после заражения. По сравнению с животными, получающими монотерапию, у мышей, получающих комбинированную терапию, уменьшились вирусные нагрузки и ограничилось распространение вируса в лёгочных тканях, снижалось повреждение лёгких и продукция воспалительных цитокинов. Комбинированная терапия вирусно-таргетированными противовирусными препаратами, отличающимися по механизму действия, такими как осельтамивир и фавипиравир, могла бы быть перспективной стратегией для расширения окна возможностей лечения пациентов с тяжёлым течением гриппозной инфекции и должна рассматриваться как перспектива для клинических испытаний [73].

Можно заключить, что новый противовирусный препарат фавипиравир выявил эффективность в отношении широкого круга инфекций. Химическое соединение, разработанное для лечения гриппа, может быть привлекательным кандидатом для эффективной терапии различных инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами.

Значительный интерес вызывают ациклические амины. Известно, для корректного химиотерапевтического вмешательства, учитывая необходимость селективности воздействия, необходимы вещества с оптимальным соотношением липо/водорастворимости, позволяющие локализовать связывание адекватных функциональных групп. Прообразом таких антивирусных препаратов могут быть производные амантадина и другие ациклические соединения. Высокая тропность этих соединений к клеточным мембранам даёт возможность их использования как структур-носителей в составе комбинированных соединений. Особенности строения гидрохлорида аминоксантадина наилучшим образом соответствуют представлению о значении основного циклического ядра как «транспортной» части молекулы соединения и боковой цепи (заместителя) как «прикрепительной» её части в проявлении противовирусной активности [74].

Современные данные о механизме противовирусного действия амантадина дают основание полагать, что ядро этого соединения определяет погружение молекулы вещества в гидрофобные участки клеточной мембраны на определённую глубину. Это способствует воздействию амантадина на трансмембранную часть ионного канала, представленного вирусоспецифическим M2 белком. Амантадин и другие его производные блокируют функционирование и других ионных каналов, также установлено, что аффинность зависит

от молекулярной массы и гидрофобности вещества-блокатора. Аффинность между ионными каналами и блокатором уменьшается с увеличением молекулярной массы и увеличивается с возрастанием гидрофобности [75]. Было обнаружено существование структур, подобных M2 протеину вируса гриппа А, у многих других вирусов. Показано, что амантадин блокирует и их функцию, в том числе функцию ионных каналов вирусов, малочувствительных к противовирусному действию препарата (вирусы гриппа В, гепатита С, диареи крупного рогатого скота, ВИЧ и др.) в концентрациях, необходимых для блокирования функции M2 [76]. Эффект амантадина в отношении функции ионных каналов этих вирусов дозозависим, что подтверждает его специфичность [76]. Каркасные соединения блокируют функционирование и других ионных каналов: NB (BM2) — протеин вируса гриппа В, SM2 — протеин вируса гриппа С, 3A — протеин пикорнавирусов, VP1 — протеина ВИЧ-1, 6K — протеин тогавирусов, возбудителя ТОРС, протеин K⁺-канала хлореллы вируса, p7 — протеин вируса гепатита С [77–79]. Уже созданы такие соединения с увеличенной в сравнении с ремантадином противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А и расширенным спектром противовирусного действия (вирусы гриппа В, парагриппа, РС-вируса, ВИЧ-1, ВИЧ-2, герпес). Полимерные, пептидные или низкомолекулярные матрицы модифицированы адамантановым или норборнановым углеводородным каркасом [76, 80–87].

Следовательно, ценность производных алициклического ряда, включая производные адамантана, как противовирусных препаратов в целом, заключается в возможности встраивания в гидрофобные составляющие мембран вируса и клетки благодаря наличию углеводородного каркаса в составе молекулы. Моделирование же заместителя (боковой цепи) основной структуры может привести к таким важным изменениям в спектре противовирусной активности, как изменение направленности действия. Доказанное участие аминоксантадинов в подавлении различных стадий жизненного цикла вируса гриппа позволяет предположить возможность нахождения эффективных ингибиторов каркасной природы и в отношении других РНК- и ДНК-геномных вирусов, прежде всего вирусов семейств покс, арена и фило, ответственных за наиболее опасные инфекции вирусной этиологии.

Кроме того, следует отметить, что вирусы в процессе своей эволюции «освоили» различные механизмы преодоления защитных реакций организма хозяина. При этом стратегия преодоления защитных барьеров организма находится в зависимости от типа обуславливаемой ими инфекции, т. е. острой или персистентной. Наиболее яркий

пример тому — эволюционная адаптация преодоления защитных барьеров организма человека одним из наиболее высокопатогенных агентов — вирусом натуральной оспы. Изучение молекулярных факторов вирулентности этого возбудителя показало, что ортопоксвирусы обладают беспрецедентным набором генов, белковые продукты которых эффективно модулируют многочисленные защитные функции организма хозяина [88, 89].

Следовательно, познавая механизмы защиты вируса от атак многочисленных молекулярных факторов и клеток иммунной системы, можно будет не только глубже понять закономерности организации и функционирования защитных реакций организма, но и стимулировать эти процессы. К сожалению, у значительного числа одобренных препаратов возникли проблемы с резистентностью, вызванные длительным клиническим лечением и частым появлением мутантных вариантов [90].

Протеолиз, нацеленный на деградацию патогенных белков путём захвата системы убиквитин-протеасом (proteolysis targeting chimeras — PROTAC), стал многообещающей стратегией в разработке лекарств. Было разработано несколько противовирусных PROTAC с многообещающей биологической активностью против различных вирусов. Сложный задействованный механизм и высокая тенденция к вирусной мутации во время передачи и репликации — это то, что может осложнить успешную разработку эффективных противовирусных PROTAC. В отличие от традиционных ингибиторов, которые принимают режим «ориентированный занятостью», химеры, нацеленные на протеолиз (PROTAC), представляют собой новую стратегию направленной деградации целевого белка (targeted protein degradation — TPD) для открытия лекарственных препаратов, обладающих особым механизмом действия [91].

PROTAC — это тип гетеробифункционального соединения, включающего в себя лиганд целевого белка (protein of interest POI), линкер и лиганд лигазы E3, который может быть разработан и синтезирован в соответствии с различными потребностями или целями. Успешное применение PROTAC может преодолеть узкое место в разработке противовирусных препаратов и предоставить более доступное решение для борьбы с пандемией. Однако с PROTAC связано много проблем, и применение в области противовирусных препаратов сталкивается с многочисленными трудностями [92].

Как экзогенные патогены, вирусы обладают уникальным и точным жизненным циклом для производства потомственных вирусных частиц. В целом жизненный цикл вируса состоит из шести жизненно важных различных стадий: прикрепле-

ние, проникновение, снятие оболочки, репликация, сборка и высвобождение вириона [93], а вирусные белки и факторы хозяина, участвующие в этих стадиях, играют важную роль в обеспечении эффективной и точной репликации вируса. Поэтому в последние десятилетия для лечения вирусных инфекций были одобрены несколько противовирусных препаратов прямого действия и противовирусных препаратов, нацеленных на хозяина [12]. Тем не менее, противовирусные препараты по-прежнему отсутствуют для нескольких вирусов с высокой патогенностью для человека [90], хотя некоторые из них известны уже много лет, например, вирус Эбола [94], вирус Марбург [95], вирус денге [96] и SARS-CoV [97]. К сожалению, у значительного числа одобренных препаратов возникли проблемы с резистентностью, вызванные длительным клиническим лечением и частым появлением мутантных вариантов [90].

В отличие от традиционных ингибиторов «равномерно управляемая» молекула PROTAC имеет значительные преимущества по отношению к мутировавшим мишеням [98]. Как только PROTAC сможет прикрепить POI и одновременно привлечь лигазу E3 в непосредственной близости от цели, последний будет полностью разрушен протеасомой после его модификации путём полиубиквитинирования, которое не требует высокоаффинного связывания между PROTAC и POI [99]. Кроме того, высвобожденные молекулы PROTAC могут затем выполнить новый раунд каталитической деградации цели [98]. Таким образом, PROTAC являются многообещающими кандидатами для борьбы с дилеммой лекарственной устойчивости, низкой селективности и высокой токсичности современных противовирусных препаратов. Многие белки хозяина играют жизненно важную роль в процессе вирусной инфекции или репликации. Таким образом, PROTAC, нацеленные на хозяина, являются теоретически эффективными терапевтическими вариантами для подавления вирусной инфекции. Однако, в отличие от экзогенных вирусных белков, белки хозяина будут иметь основные физиологические функции, и быстрая деградация этих белков может представлять несколько неизвестных рисков. Таким образом, осуществимость противовирусных PROTAC, нацеленных на деградацию белка хозяина, остаётся спорной, и для подтверждения этого необходимы дополнительные экспериментальные данные.

Прошлый век стал веком триумфа органического синтеза, поскольку учёным удалось искусственно воссоздать многие сложнейшие и важнейшие для человечества природные соединения. Так, крупнейшим достижением органиков стало открытие фуллеренов, новой формы существования углерода, настоящий прорыв — супрамолекулярная химия. Начаты работы по созданию на-

норазмерных материалов. Этот синтез осуществляется методом нуклеофильного замещения водорода, ранее разработанным в лабораториях УГТУ-УПИ и ИОС [100].

Исследователи из США сообщили о разработке нового поколения лекарственных препаратов, которые могут использоваться в терапии, изменяя характер экспрессии генов, ответственных за патогенез заболеваний. Работая как молекулярные выключатели, эти препараты могут повышать продукцию белков, недостаток которых приводит к болезни, или блокировать экспрессию генов, кодирующих аномальные белки.

Особое внимание уделяют новой группе синтетических транскрипционных активаторов, которые могут помочь лучше понять процесс транскрипции. По своей структуре они идентичны естественным транскрипционным активаторам. В настоящий момент эти молекулы могут применяться в научных целях для изучения механизмов того, каким образом ошибки в регуляции генов приводят к патологии. В будущем, возможно, они станут основой медицинских препаратов нового поколения [101].

История изучения влияния антисмысловых полинуклеотидов на функции генов насчитывает более 30 лет. Использование же интерферирующих РНК началось недавно и имеет ряд преимуществ по сравнению с антисмысловыми РНК (большая эффективность, меньшая токсичность). Однако до практического применения этой новой технологии к человеку пока ещё дело не дошло. Внедрение препаратов на основе siRNAs (малые интерферирующие РНК) в клиническую практику ограничивается рядом факторов, включая неспецифическое влияние siRNAs на другие гены, а также недостаточную эффективность и безопасность средств доставки миРНК в клетки-мишени.

РНК-интерференция (RNAi) представляет собой феномен клеточного гена-глушителя, в котором специфические последовательности для дегградации целевой РНК достигаются с помощью комплементарных короткодействующих молекул РНК (siRNAs). Короткая интерферирующая РНК даёт потенциально приемлемую стратегию борьбы с вирусным патогенезом, потому что siRNAs специфичны, просты в разработке и могут быть направлены против множества штаммов вируса, нацеливаясь на их консервативные области генов (грипп, СПИД, гепатит и Эбола) [102].

РНК-интерференция (RNAi) из-за высокой специфичности последовательности RNAi широко используется для исследования функций генов и для ингибирования вирусной инфекции. РНК-интерференция может быть достигнута введением синтетических небольших интерферирующих РНК (siRNAs), путём экспрессии простых коротких шпилечных РНК (shRNAs) из копий ДНК

или путём имитации встречающихся в природе микроРНК (miRNAs) последовательностями для желаемых целей. Трансфекция синтетических siRNAs в клетки млекопитающих может инициировать процесс RNAi и впоследствии дегградировать целевую мРНК. Широкий спектр вирусов, в том числе вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1, гепатита С, гепатита В, денге и коронавируса был чувствителен к siRNAs [103–105].

Исследования показали, что правильно спроектированные siRNAs являются надёжными ингибиторами репликации «птичьего» гриппа. Авторы [106] продемонстрировали, что shRNAs, экспрессируемые из ДНК-векторов, могут обеспечить долговременные противовирусные эффекты *in vivo*. Показано, что RNAi на основе miRNA может применяться для контроля над инфекцией вируса гриппа. Lentивирусный вектор на основе miRNA способен экспрессировать и обрабатывать единственный scRNAmir, нацеленный на NP, который может значительно ингибировать репликацию «птичьего» гриппа А.

Выявлено, что линия клеток Madin-Darby Canine Kidney (MDCK), экспрессирующая кассету с короткой шпилькой (shRNAs), сконструированную на основе специфической консервативной области вирусного генома нуклеопротеина (NP), может значительно ингибировать вирусную репликацию четырёх вирусных штаммов, имеющих целевую последовательность («птичьего» и «свиного» гриппа), снижая вирусную мРНК соответственно до $2,5 \times 10^{-4}$, $7,5 \times 10^{-5}$, $1,7 \times 10^{-3}$, $1,9 \times 10^{-4}$ по сравнению с контролем (оценка в ПЦР). Последовательности siRNA способны ингибировать репликацию вируса гриппа А и обеспечивают основу для развития siRNAs в качестве профилактики и терапии инфекции гриппа как у людей, так и у животных [107].

Малые интерферирующие РНК (siRNA), нацеленные на консервативную область NP, подвергали скринингу на противовирусную эффективность в эпителиальных клетках лёгких человека (A549) в отношении пандемического гриппа А (H1N1). Кроме того, бифункциональную siRNA синтезировали путём объединения иммуностимулирующей последовательности (5'-UGUGU-3') с NP-специфической siRNA. Эта иммуностимулирующая siRNA (NP-1-is) обнаруживает сильный антивирусный эффект за счёт сокращения копий мРНК (99,58%), уменьшения клеточного апоптоза, связанного с вирусом, и ингибирования белка нуклеокапсида. Изученная иммуностимулирующая siRNA была признана более эффективной, чем невзвешенная siRNA [108,109].

Прионовые болезни являются летальными нейроинфекциями, для которых нет эффективного лечения. Распространение этой болезни включает преобразование клеточного prion белка

PrPC на свой конформационный изомер PrPSc, который накапливается в течении болезни. Показано эффективное терапевтическое применение shRNA Asingle lentivirus [110].

Несмотря на высокую активность исследований до клинических испытаний дошёл 21 лекарственный препарат на основе миРНК для лечения 14 различных заболеваний, в том числе 4 заболеваний вирусной этиологии: Miravirsen в отношении гепатита С (Santaris Pharma A/S, клинические испытания), pHIV7-shI-TARCCR5RZ в отношении ВИЧ-инфекции (Медицинский центр City of Hope/Benitec, клинические испытания), ALN-RSV01 в отношении РСВ-инфекции (Alnylam Pharmaceuticals, клинические испытания), ТКМ-Ebola в отношении инфекции, вызванной вирусом Эбола (Tektiva, клинические испытания). Из числа препаратов, использующих механизмы интерференции РНК, ни один пока не разрешён к применению. В феврале 2012 г. компания Tektiva инициировала первую фазу клинических испытаний препарата на основе миРНК для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола (ТКМ-Ebola). В серии доклинических испытаний на макаках-резусах было показано, что комбинация трёх модифицированных миРНК, направленных к вирусным генам полимеразы L и белков VP24 и VP35, в комплексе с SNALP обеспечивает 100% защиту животных от заражения летальной дозой вируса Эбола (вид Заир) [111]. Эффективность 8 siRNA, являющихся мишенями гена A5R, испытывали в отношении вируса вакцины в культуре клеток и мышцах линии Balb/c. Показана эффективность 85% [112–114].

siRNA, комплементарная гену PP1 α вируса ЛДР, эффективно ингибирует транскрипцию нуклеиновой кислоты вируса. Показана эффективность малых молекул LJ001 в отношении широкого спектра возбудителей вирусных инфекций, включая Influenza A, filoviruses, poxviruses, arenaviruses, bunyaviruses, paramyxoviruses, flaviviruses и HIV-1 [115].

Несмотря на то, что появляются новые исследования в культурах клеток, подтверждающие потенциальную возможность терапии лекарствами на основе компонентов системы РНК-интерференции, остаются нерешёнными вопросы относительно безопасности таких методов лечения, в том числе, неочевидны последствия от побочных эффектов репрессии генов со сходными нуклеотидными последовательностями [116]. Методы вычислительной геномики показывают, что подобные побочные эффекты ошибочного связывания составляют до 10% [117]. Кроме того существенным препятствием в развитии методов терапии с помощью РНК-интерференции является то, что доставка малых интерферирующих (миРНК) пока крайне неэффективна, и чрезвы-

чайно высокие дозы препарата необходимы для достижения даже минимально значимого нокаута гена-мишени. Однако разработанные в последнее время технологии позволяют надеяться, что в скором времени этот способ терапии всё же войдёт и в клиническую практику. Так, например, обнаружено, что одновременная инъекция миРНК связанной с холестерином (chol-siRNA) и обладающего эндосомолитическими свойствами, полимера ARC-520, позволила добиться более 500-кратного повышения эффективности и достигнуть 90% снижения экспрессии гена-мишени у мышей *in vivo* [118]. Текущий арсенал противовирусных препаратов значительно расширился за последние десятилетия и в настоящее время охватывает несколько семейств вирусов [119–121].

Успехи фармакологии последних десятилетий, связанные с использованием высоких технологий (генная терапия, рекомбинантные технологии и др.), повысили результативность лечения ряда заболеваний, однако радикально не решили проблему эффективности и безопасности лекарственных средств. Последнее определяет актуальность поиска принципиально новых подходов и создания на этой основе оригинальных лекарственных препаратов. Одним из таких подходов, активно и всесторонне обсуждающихся в последние годы, является использование малых и сверхмалых доз. Начиная с 1920-х гг. фармакологи и биологи выявили большое количество биологических эффектов малых доз. В России наибольшую популярность получили работы академика Н. П. Кравкова, академика И. П. Ашмарина и профессора Е. Б. Бурлаковой. Была установлена полимодальная зависимость эффектов потенцированных препаратов от степени разведения и показано, что малые дозы воспроизводят лишь часть биологического спектра обычных доз [122, 123]. Активно изучают релиз-активные (от *англ.* «release» — высвобождение) формы препаратов [124–126].

Неоценимым теоретическим и практическим вкладом исследователей в разрабатываемую проблему явилось обоснование и доказательство того, что фармакологической активностью обладают высокоразбавленные растворы лишь тех лекарственных средств, технология производства которых сочетает последовательное многократное разведение исходного раствора лекарственного средства с его внешней обработкой (механическим воздействием, включая ультразвук, электромагнитное поле). Ранее было показано, что их формы, не подвергавшиеся специальной технологической обработке, включая механическое воздействие, фармакологической активностью не обладают. Многократное разведение в сочетании с особой технологической обработкой приводит к появлению (высвобождению) в сверхразведениях исходного вещества специфической активности.

При изучении технологии последовательного многократного уменьшения концентрации исходного вещества был открыт новый физический феномен. Разведения исходного вещества обладают общей особенностью — способностью оказывать непосредственное модифицирующее влияние на исходное вещество, изменять его пространственную структуру и, вследствие этого, — его физико-химические и биологические свойства. Впервые выявленная модифицирующая активность, появляющаяся в процессе многократного уменьшения концентрации и ассоциированная с растворителем, названа релиз-активностью, а препараты, обладающие модифицирующей активностью — релиз-активными.

Предполагается, что биологические и физико-химические свойства в растворах релиз-активных лекарственных препаратов сохраняются за счёт сложных термодинамических процессов, приводящих к специфическим структурным, конформационным изменениям носителя. Описанные теоретические предпосылки были положены в основу создания нового класса фармакотерапевтических препаратов, производимых ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия) — аффинно очищенных релиз-активных (РА) АТ к различным биологически активным субстанциям организма.

Данный класс препаратов включает как монопрепараты (Тенотен, Тенотен детский, Анаферон и Анаферон детский, Импаза, Артрофоон, Афала), Диетресса, так и комбинированные лекарственные препараты — Эргоферон, Колофор, Бризантин, Диваза [127–130].

Такие препараты обладают очевидными преимуществами и привлекательными для современной практической медицины свойствами (отсутствие токсичности, формирования толерантности, привыкания; высокая эффективность, сравнимая с фармакологическими «эталонными» препаратами; пероральное применение; оптимальное соотношение высокой терапевтической эффективности с безопасностью применения в клинической практике и пр.) [131–133].

Несмотря на то, что явления, лежащие в основе действия релиз-активных лекарственных

препаратов, до сих пор находятся в процессе изучения и осмысления, сами препараты, созданные на основе данного феномена, изучены и оценены с позиций современной фармакологии и доказательной медицины. Процесс внедрения препаратов идёт согласно всем международным принципам доказательной медицины, и сейчас практические врачи высоко оценили эффективность воздействия таких препаратов по итогам испытания в разных группах. Такого рода лекарственные средства зарегистрированы в России, странах СНГ и Юго-Восточной Азии, а также в странах Центральной и Северной Америки.

Таким образом, периодически возникающие и уже существующие на данный момент вирусные инфекции вызывают острую необходимость в новых стратегиях терапии вирусных заболеваний. Новые препараты и схемы лечения вирусных инфекций могут быть разработаны при совместных усилиях учёных, занимающихся медицинской химией, и специалистов по биомедицине, с использованием комбинации методов скрининга известных соединений и рационального дизайна лекарств.

Дополнительная информация

Участие авторов. С. Я. Логинова — концепция и дизайн, сбор данных литературы, написание текста, редактирование; С. В. Борисевич — написание текста, редактирование; В. Н. Шуккина, С. В. Савенко, В. В. Рубцов — сбор данных литературы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Additional information

Contribution. Loginova S. Ya. — concept and design, literature data collection, writing, editing; Borisevich S. V. — text writing, text editing; Shchukina V. N., Savenko S. V., Rubtsov V. V. — collection of literature data.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Mühlemann B., Vinner L., Margaryan A. et al. Diverse variola virus (smallpox) strains were widespread in northern Europe in the Viking Age. *Science*. 2020; 369 (6502): eaaw 8977. doi: 10.1126/science.aaw8977.
- Basler C. F. Influenza viruses: Basic biology and potential drug targets. *Infect Disord Drug Targets*. 2007; 7: 282–293. doi: 10.2174/187152607783018745.
- Furuyama W., Marzi A. Ebola virus: pathogenesis and countermeasure development. *Annu Rev Virol*. 2019; 6: 435–458. doi: 10.1146/annurev-virology-092818-015708.
- Dyall J., Gross R., Kindrachuk J. et al. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome: Current therapeutic options and potential targets for novel therapies. *Drugs*. 2017; 77: 1935–1966. doi: 10.1007/s40265-017-0830-1.
- Millet J. K., Whittaker G. R. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015; 202: 120–134. doi: 10.1016/j.virusres.2014.11.021.
- Ling R., Dai Y., Huang B., Huang W., Yu J., Lu X., Jiang Y. In silico design of antiviral peptides targeting the spike protein of SARS-CoV-2. *Peptides*. 2020; 130: 170328. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170328.
- WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. 2023. <https://covid19.who.int/?map-Filter=cases>.
- Галегов Г. А. Этиотропная лекарственная терапия вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2004; 3: 35–40. [Galegov G. A. Etiotropnaya lekarstvennaya terapiya virusnykh infektsij. *Voprosy Virusologii*. 2004; 3: 35–40. (in Russian)]
- Бовин Н. В. Новые подходы к противовирусной терапии. *Молекулярная медицина*. 2004; 3: 56–61. [Bovin N. V. Novye podkhody k protivovirusnoy terapii. *Molekulyarnaya medicina*. 2004; 3: 56–61.]

- tivovirusnoj terapii. Molekulyarnaya Meditsina. 2004;. 3: 56–61. (in Russian)]
10. Избранные материалы Российской заочной электронной научно-практической конференции «Создание и клинические испытания лекарственных средств. Современная фармакотерапия вирусных инфекций» (7–12 ноября 2005 года, г. Волгоград). Лекарственный вестник. 2006; 3 (5): 37–54. [Izbrannye materialy Rossijskoj zaочноj elektronnoj nauchno-praktičeskoj konferentsii «Sozdanie i kliničeskie ispytaniya lekarstvennykh sredstv. Sovremennaya farmakoterapiya virusnykh infektsij» (7–12 noyabrya 2005 goda, g. Volgograd). Lekarstvennyj vestnik. 2006; 3 (5): 37–54. (in Russian)]
 11. *Goncalves B. C., Barbosa M. G. L., Olak A. P. S. et al.* Antiviral therapies: Advances and perspectives. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021; 35: 305–320. doi: 10.1111/fcp.12609.
 12. *De Clercq E., Li G.* Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29: 695–747. doi: 10.1128/CMR.00102-15.
 13. *Hughes D., Andersson D. I.* Evolutionary consequences of drug resistance: Shared principles across diverse targets and organisms. *Nat Rev Genet.* 2015; 16: 459–471. doi: 10.1038/nrg3922.
 14. *Cele S., Jackson L., Khoury V. et al.* Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer B. N.T162b2 neutralization. *Nature.* 2022; 602: 654–656. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1.
 15. *Outlaw V. K., Bovier F. T., Mears M. C. et al.* Inhibition of Coronavirus Entry *in vitro* and *ex vivo* by a lipid-conjugated peptide derived from the SARS-CoV-2 spike glycoprotein HRC domain. *mBio.* 2020; 11: e01935–20. doi: 10.1128/mBio.01935-20.
 16. *de Vries R. D., Schmitz K. S., Bovier F. T. et al.* Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct-contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Science.* 2021; 371: 1379–1382. doi: 10.1126/science.abf4896.
 17. *Luteijn R. D., Praest P., Thiele F. et al.* A broad-spectrum antiviral peptide blocks infection of viruses by binding to phosphatidylserine in the viral envelope. *Cells.* 2020; 9: 1989. doi: 10.3390/cells9091989.
 18. *Brice D. C., Diamond G.* Antiviral Activities of Human Host Defense Peptides. *Curr Med Chem.* 2020; 27: 1420–1443. doi: 10.2174/092986732666190805151654.
 19. *Kim M. I., Pham T. K., Kim D. et al.* Identification of brevinin-1EM-derived stapled peptides as broad-spectrum virus entry blockers. *Virology.* 2021; 561: 6–16. doi: 10.1016/j.virol.2021.05.004.
 20. *Zhao H., Zhou J., Zhang K. et al.* A novel peptide with potent and broad-spectrum antiviral activities against multiple respiratory viruses. *Sci Rep.* 2016; 6: 22008. doi: 10.1038/srep22008.
 21. *Sample C. J., Hudak K. E., Barefoot B. E. et al.* A mastoparan-derived peptide has broad-spectrum antiviral activity against enveloped viruses. *Peptides.* 2013; 48: 96–105. doi: 10.1016/j.peptides.2013.07.014.
 22. *Li Q., Zhao Z., Zhou D. et al.* Virucidal activity of a scorpion venom peptide variant mucroporin-M1 against measles, SARS-CoV and influenza H5N1 viruses. *Peptides.* 2011; 32: 1518–1525. doi: 10.1016/j.peptides.2011.05.015.
 23. *Lu S., Pan X., Chen D. et al.* Broad-spectrum antivirals of protoporphyrins inhibit the entry of highly pathogenic emerging viruses. *Bioorg Chem.* 2021; 107: 104619. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104619.
 24. *ElSaawy K.M., Twarock R., Verma C. S., Caves L. S.* Peptide inhibitors of viral assembly: A novel route to broad-spectrum antivirals. *J Chem Inf Model.* 2012; 52: 770–776. doi: 10.1021/ci200467s.
 25. *Zannella C., Mosca F., Mariani F. et al.* Microbial Diseases of Bivalve Mollusks: Infections, Immunology and Antimicrobial Defense. *Mar Drugs.* 2017; 15: 182. doi: 10.3390/md15060182.
 26. *Pessi A., Bixler S. L., Soloveva V. et al.* Cholesterol-conjugated stapled peptides inhibit Ebola and Marburg viruses *in vitro* and *in vivo*. *Antivir Res.* 2019; 171: 104592. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104592.
 27. *Benedict A., Bansal N., Senina S. et al.* Repurposing FDA-approved drugs as therapeutics to treat Rift Valley fever virus infection. *Front Microbiol.* 2015; 6: 676. doi: 10.3389/fmicb.2015.00676.
 28. *Descamps V., Helle F., Louandre C. et al.* The kinase-inhibitor sorafenib inhibits multiple steps of the Hepatitis C Virus infectious cycle *in vitro*. *Antivir Res.* 2015; 118: 93–102. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.03.012.
 29. *Gao M., Duan H., Liu J. et al.* The multi-targeted kinase inhibitor sorafenib inhibits enterovirus 71 replication by regulating IRES-dependent translation of viral proteins. *Antivir Res.* 2014; 106: 80–85. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.03.009.
 30. *Michaelis M., Paulus C., N. Loschmann N. et al.* The multi-targeted kinase inhibitor sorafenib inhibits human cytomegalovirus replication. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68 (6): 1079–90. doi: 10.1007/s00018-010-0510-8.
 31. *Randhawa P. S., Farasati N. A., Y. Huang Y. et al.* Viral drug sensitivity testing using quantitative PCR: effect of tyrosine kinase inhibitors on polyomavirus BK replication. *Am J Clin Pathol.* 2010; 134 (6): 916–20. doi: 10.1309/AJCP7JYHJN1PGQVC.
 32. *Roberts J. L., Tavallai M., A. Nourbakhsh A. et al.* GRP78/Dna K Is a target for nexavar/stivarga/votrient in the treatment of human malignancies, viral infections and bacterial diseases. *J Cell Physiol.* 2015; 230 (10): 2552–78. doi: 10.1002/jcp.25014.
 33. *Brahms A., Mudhasani R., Pinkham C. et al.* Sorafenib impedes rift valley fever virus egress by inhibiting valosin-containing protein function in the cellular secretory pathway. *J Virol.* 2017; 91 (21): e00968–17. doi: 10.1128/jvi.00968-17.
 34. *De Angelis M., Casciaro B., Genovese A. et al.* Temporin G., an amphibian antimicrobial peptide against influenza and parainfluenza respiratory viruses: insights into biological activity and mechanism of action. *FASEB J.* 2021; 35: e21358. doi: 10.1096/fj.202001885RR.
 35. *Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П., Котовская С. К., Русинов В. Л., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.* Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). Антибиотики и химиотер. 2011; 56 (1–2): 10–12. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Maksimov V. A., Bondarev V. P., Kotovskaya S. K., Rusinov V. L., Charushkin V. N., Chupakhin O. N. Therapeutic efficacy of triazavirin, a novel russian chemotherapeutic, against influenza virus A (H5N1). *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2011; 56 (1-2): 10–12. (in Russian)]
 36. *Логинова С. Я., Борисевич С. В., Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Сорокин П. В.* Изучение лечебной эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (7–8): 11–13. [Loginova S.Ya., Borisevich S. V., Rusinov V. L., Ulomsky E. N., Charushin V.N., Chupakhin O. N., Sorokin P. V. Investigation of therapeutic efficacy of triazavirin against experimental forest-spring encephalitis on albino mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2015; 60 (7-8): 11–13. (in Russian)]
 37. *Логинова С. Я., Борисевич С. В., Русинов В. Л., Уломский У. Н., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Сорокин П. В.* Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (5–6): 8–11. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Rusinov V. L., Ulomsky U. N., Charushin V.N., Chupakhin O. N., Sorokin P. V. Investigation of prophylactic efficacy of triazavirin against experimental forest-spring encephalitis on albino mice. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2015; 60 (5-6): 8. (in Russian)]
 38. *Kok W. M.* New developments in flavivirus drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2016; 11 (5): 433–45. doi: 10.1517/17460441.2016.1160887.
 39. *De Clercq E.* Antiviral agents: characteristic activity spectrum depending on the molecular target with which they interact. *Adv Virus Res.* 1993; 42: 1–55. doi: 10.1016/s0065-3527 (08)60082-2.
 40. *Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П., Небольсин В. Е.* Изучение лечебной эффективности нового отечественного химиопрепарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). Антибиотики и химиотер. 2008; 53 (7–8): 27–30. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Maksimov V. A., Bondarev V. P., Nebolsin V. E. Therapeutic efficacy of Ingavirin®, a new russian formulation against influenza a virus (H3N2). *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2008; 53 (7-8): 27–30. (in Russian)]
 41. *Логинова С. Я., Борисевич С. В., Лыков М. В., Веденина Е. В., Борисевич Г. В., Бондарев В. П., Небольсин В. Е., Чучалин А. Г.* Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы A/California/04/2009 и A/California/07/2009 Антибиотики и химиотер. 2009; 54 (3–4): 15–17. [Loginova S.Ya., Borisevich S. V., Lykov M. V., Vedenina E. V., Borisevich G. V., Bondarev V. P., Nebolsin V. E., Chuchalin A. G. *In vitro* efficacy of ingavirin against the mexican pandemic subtype H1N1 of influenza A virus, strains A/California/04/2009 and A/California/07/2009. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2009; 54 (3-4): 15–17. (in Russian)]
 42. *Poordad E., McCone J., Bacon B. R. et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364 (13): 1195–1206.
 43. *De Clercq E.* Highlights in antiviral drug research: antivirals at the horizon. *Med Res Rev.* 2013; 33 (6): 1215–1248. doi: 10.1002/med.2125
 44. *Wu S. F., Lee C.-J., Liao C.-L. et al.* Antiviral effects of an iminosugar derivative on flavivirus infections. *J Virol.* 2002; 76 (8): 3596–3604. doi: 10.1128/jvi.76.8.3596-3604.2002.
 45. *McCormick J. B., King L. J., Webb P. A. et al.* Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med.* 1986; 314 (1): 20–26. doi: 10.1056/NEJM198601023140104.
 46. *Хаггинс Д., Сян Чюб Кроссрифф Т. и др.* Перспективное, дважды шифрованное, одновременное, плацебо-контролируемое клиническое исследование внутривенной терапии рибавирином геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Междуна-

- родный симпозиум по ГЛПС, 5–10 мая, 1991, Ленинград. 1991; 15. [Khiggins D., Syan ChyuuB Krosgriff T. *in dr.* Perspektivnoe, dvazhdy shifrovannoe, odnovermennoe, platsebo-kontroliruemoe klinicheskoe isledovanie vnutrivennoj terapii ribavirinom gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom (GLPS). Mezhdunarodnyj simpozium po GLPS, 5–10 maya, 1991, Leningrad. 1991; 15. (in Russian)]
47. Huggins J. W., Hsiang C. M., Cosgriff T. M. Chemotherapy of HFRS. 1-st Int. Conf. HFRS, may 4–6, 1989, Seoul, Korea — Seoul, 1989; 84.
 48. Watts D. M., Ussery M. A., Nash D., Peters C. J. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 41 (5): 581–585. doi: 10.4269/ajtmh.1989.41.581.
 49. Sterhen E. L., Jones D. E., Peters C. J. *et al.* Ribavirin treatment of toga-, arena- and bunyaviruses infection in subhuman primates and other animal species. In: Ribavirin broad spectrum agent. R. A. Smith (ed.). Acad. Press, 1980; 4: 170–174.
 50. Delang L., Guerrero N. S., Tas A. *et al.* Mutations in the chikungunya virus non-structural proteins cause resistance to favipiravir (T-705), a broad-spectrum antiviral. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (10): 2770–2784. doi: 10.1093/jac/dku209.
 51. Bassetto M., de Burghgraeve T., Delang L. *et al.* Computer-aided identification, design and synthesis of a novel series of compounds with selective antiviral activity against chikungunya virus. *Antiviral Res.* 2013; 98 (1): 12–18. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.01.002.
 52. Parashar D., Cherian S. Antiviral perspectives for chikungunya virus. *Biomed Res Int.* 2014; 631642. doi: 10.1155/2014/631642.
 53. Kim J. A., Seong R. K., Kumar M., Shin O. S. Favipiravir and ribavirin inhibit replication of Asian and African strains of Zika Virus in different cell models. *Viruses.* 2018; 10 (2): E72. doi: 10.3390/v10020072.
 54. Cai L., Sun Y., Song Y. *et al.* Viral polymerase inhibitors T-705 and T-1105 are potential inhibitors of Zika virus replication. *Arch Virol.* 2017; 162 (9): 2847–2853. doi: 10.1007/s00705-017-3436-8.
 55. Julander J. G., Shafer K., Smee D. F. *et al.* Activity of T-705 in a hamster model of yellow fever virus infection in comparison with that of a chemically related compound, T-1106. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (1): 202–209. doi: 10.1128/AAC.01074-08.
 56. Morrey J. D., Smee D. F., Sidwell R. W., Tseng C. K. Identification of active compounds against a New York isolate of West Nile virus. *Antiviral Research.* 2002; 55: 107–116. doi: 10.1016/s0166-3542 (02)00013-x.
 57. Gouven B. B., Wong M. H., Jung K. H. *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 3168–3176. doi: 10.1128/AAC.00356-07.
 58. Oestereich L., Rieger T., Lüdtke A. *et al.* Efficacy of favipiravir alone and in combination with ribavirin in a lethal, immunocompetent mouse model of Lassa fever. *J Infect Dis.* 2016; 213: 934–938. doi: 10.1093/infdis/jiv522.
 59. Westover J. B., Seifing E. J., Bailey K. W. *et al.* Low-dose ribavirin potentiates the antiviral activity of favipiravir against hemorrhagic fever viruses. *Antiviral Res.* 2016; 126: 62–68. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.12.006.
 60. Rosenke K., Feldmann H., Westover J. B. *et al.* Use of favipiravir to treat lassa virus infection in macaques. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24 (9): 1696–1699. doi: 10.3201/eid2409.180233.
 61. Oestereich L., Lüdtke A., Wurr S. *et al.* Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014; 105: 17–21. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.02.014.
 62. Smither S. J., Eastaugh L. S., Steward J. A. *et al.* Post-exposure efficacy of oral T-705 (Favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model. *Antiviral Res.* 2014; 104: 153–155. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.01.012.
 63. Bai C. Q., Mu J. S., Kargbo D., Song Y. B. *et al.* Clinical and virological characteristics of ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705)-Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (10): 1288–1294. doi: 10.1093/cid/ciw571.
 64. Sissoko D., Laouenan C., Folkesson E. *et al.* Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016; 13 (3): e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967.
 65. Schibler M., Vetter P., Cherpillod P. *et al.* Clinical features and viral kinetics in a rapidly cured patient with Ebola virus disease: a case report. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15 (9): 1034–1040. doi: 10.1016/S1473-3099 (15)00229-7.
 66. Mora-Rillo M., Arsuaga M., Ramirez-Olivencia G. *et al.* Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (7): 554–562. doi: 10.1016/S2213-2600 (15)00180-0.
 67. Zhu W., Zhang Z., He S. *et al.* Successful treatment of Marburg virus with orally administered T-705 (Favipiravir) in a mouse model. *Antiviral Res.* 2018 Mar; 151: 39–49. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.01.011.
 68. Dawes B. E., Kalveram B., Ikegami T. *et al.* Favipiravir (T-705) protects against Nipah virus infection in the hamster model. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 7604. doi: 10.1038/s41598-018-25780-3.
 69. Morrey J. D., Taro B. S., Siddharthan V. *et al.* Efficacy of orally administered T-705 pyrazine analog on lethal West Nile virus infection in rodents. *Antiviral Res.* 2008; 80 (3): 377–379. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.07.009.
 70. Qiu L., Patterson S. E., Bonnac L. E., Geraghty R. J. Nucleobases and corresponding nucleosides display potent antiviral activities against dengue virus possibly through viral lethal mutagenesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12 (4): e0006421. doi: 10.1371/journal.pntd.0006421.
 71. Caroline A. L., Powell D. S., Bethel L. M. *et al.* Broad spectrum antiviral activity of favipiravir (T-705): protection from highly lethal inhalational Rift Valley Fever. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8 (4): 2790. doi: 10.1371/journal.pntd.0002790.
 72. Julander J. G., Smee D. F., Morrey J. D., Furuta Y. Effect of T-705 treatment on western equine encephalitis in a mouse model. *Antiviral Res.* 2009; 82 (3): 169–171. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.02.201.
 73. Marathe B. M., Wong S.-S., Vogel P. *et al.* Combinations of oseltamivir and T-705 extend the treatment window for highly pathogenic influenza A (H5N1) virus infection in mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 26742. doi: 10.1038/srep26742.
 74. Boyd J. E., Sommerville R. G. The antiviral activity of some related benzo (b)thiophene derivatives. II. Antiinfluenza activity. *Arch Ges Virusforsch.* 1974; 46 (1–2): 78–85. doi: 10.1007/BF01240207.
 75. Sobolevsky A. I., Koshelev S. G., Khodorov B. I. Molecular size and hydrophobicity as factors which determine the efficacy of the blocking action of amino-adamantane derivatives on NMDA channels. *Membr Cell Biol.* 1999; 13 (1): 79–93.
 76. Griffin S. D., Harvey R., Clarke D. S. *et al.* A conserved basic loop in hepatitis C virus p7 protein is required for amantadine-sensitive ion channel activity in mammalian cells but is dispensable for localization to mitochondria. *J Gen Virol.* 2004; 85 (Pt 2): 451–461. doi: 10.1099/vir.0.19634-0.
 77. Griffin S. D. C., Beales L. P., Clarke D. S. *et al.* The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, amantadine. *FEBS Lett.* 2003; 535: 34–38. doi: 10.1016/s0014-5793 (02)03851-6.
 78. Kelly M. L., Cook J. A., Brown-Augsburger P. *et al.* Demonstrating the intrinsic ion channel activity of virally encoded proteins. *FEBS Lett.* 2003; 552: 61–67. doi: 10.1016/s0014-5793 (03)00851-2.
 79. Tanner J. A., Zheng B. J., Zhou J. *et al.* The Adamantane-derived bananins are potent inhibitors of the helicase activities and replication of SARS coronavirus. *Chem Biol.* 2005; 12 (3): 303–311. doi: 10.1016/j.chembiol.2005.01.006.
 80. Тимофеев Д. И., Перминова Н. Г., Сербин А. В. *и др.* ВИЧ-ингибирующая активность полианионных матриц и соединений на их основе, содержащих адамантановые и норборненовые фармакофоры. Антибиотики и химиотер. 2003; 48 (5): 33–41. [Timofeyev D. I., Perminova N. G., Kiseleva Ya. Yu., Nekudov V. V., Vatolin G. Yu., Grebinik T. S., Timofeyev I. V., Serbin A. V., Kasyan L. I. HIV-inhibiting activity of polyanionic matrixes and based on them substances containing adamantane and norbornene pharmacophores. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2003; 48 (5): 33–41. (in Russian)]
 81. Сербин А. В., Алиханова О. Л., Тимофеев И. В. *и др.* Роль мембранотропных алициклических фармакофоров в терапевтической защите от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений. Тезисы докладов международной научно-технической конференции Самара, 2004; 37–38. [Serbin A. V., Alikhanova O. L., Timofeyev I. V. *и др.* 'membranotropnykh alitsiklicheskich farmakoforov v terapevticheskoy zashchite ot virusa immunodefitsita cheloveka (VICH). Perspektivy razvitiya khimii i prakticheskogo primeneniya alitsiklicheskich soedinenij. Tezisy dokladov mezhdunarodnoj nauchno-tekhnicheskoy konferentsiyi Samara, 2004; 37–38. (in Russian)]
 82. Burstein M. E., Serbin A. V., Khakhulina T. V. *et al.* Inhibition of HIV-1 replication by newly developed adamantane-containing polyanionic agents. *Antiviral Res.* 1999; 41 (3): 135–44.
 83. Сербин А. В., Климошкин Ю. Н., Стоцкая Л. Л. *и др.* Алициклические ингибиторы жизненного цикла вирусов. 1. Адамантано-содержащие полианионные системы. Тезисы докладов международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара, 2004; 225. [Serbin A. V., Klimochkin Yu. N., Stotskaya L. L. *и др.* Alitsiklicheskie inhibitory zhiznennogo tsikla virusov. 1. Adamantansoderzhashchie polianionnye sistemy. Tezisy dokladov mezhdunarodnoj nauchno-tekhnicheskoy konferentsii «Perspektivy razvitiya khimii i prakticheskogo primeneniya alitsiklicheskich soedinenij». Samara, 2004; 225. (in Russian)]
 84. Козелецкая К. Л., Стоцкая Л. Л., Сербин А. В. *и др.* Структура и противовирусная активность адамантано-содержащих полимерных препаратов. Вопросы вирусологии. 2003; 48 (5): 19–26. [Kozeletskaya K. L., Stotskaya L. L., Serbin A. V. *и др.* Struktura i protivovirusnaya aktivnost' adamantansoderzhashchikh polimernykh preparatov. *Voprosy virusologii.* 2003; 48 (5): 19–26. (in Russian)]

85. Rybalko S., Nesterova N., Diadiun S. *et al.* Therapeutic effect of modified adamantane copolymer compounds: study of molecular mechanisms. *Acta Biochim Pol.* 2001; 48 (1): 241–249.
86. Horvat S., Varga-Defterdarovic L., Horvat J. *et al.* Synthesis and bioactivity studies of 1-adamantanamine derivatives of peptides. *J Pept Sci.* 1995; 1 (5): 303–310. doi: 10.1002/psc.310010505.
87. Vamecq J., Van derpoorten K., Poupaert J. H. *et al.* Anticonvulsant phenytoinergic pharmacophores and anti-HIV activity — preliminary evidence for the dual requirement of the 4-aminophthalimide platform and the N-(1-adamantyl) substitution for antiviral properties. *Life Sci.* 1998; 63 (19): 267–274. doi: 10.1016/s0024-3205(98)00445-7.
88. Barrientos L. G., O'Keefe B. R., Bray M. *et al.* Cyanovirin-N binds to the viral surface glycoprotein, GP1,2 and inhibits infectivity of Ebola virus. *Antiviral Res.* 2003; 58: 47–56. doi: 10.1016/s0166-3542(02)00183-3.
89. Шелкунов С. Н. Молекулярные факторы вирулентности ортопоксвирусов. Вестник РАМН. 1998; 3: 24–29. [Shchelkunov S. N. Molekulyarnye faktory virulentnosti ortopoksvirusov. Vestnik RAMN. 1998; 3: 24–29. (in Russian)]
90. Matthew A. N., Leidner F., Lockbaum G. J. *et al.* Drug design strategies to avoid resistance in direct-acting antivirals and beyond. *Chemical Reviews.* 2021; 121: 3238–3270. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00648.
91. Adjei A. A. What is the right dose? The elusive optimal biologic dose in phase I clinical trials. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4054–4055. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4658.
92. Fang Y., Wang J., Zhao M. *et al.* Progress and challenges in targeted protein degradation for neurodegenerative disease therapy. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2022; 65: 11454–11477. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c00844.
93. Liang G., Bushman F. D. The human virome: Assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19: 514–527. doi: 10.1038/s41579-021-00536-5.
94. Illescas B. M., Rojo J., Delgado R., Martin N. Multivalent glycosylated nanostructures to inhibit Ebola virus infection. *J Am Chem Soc.* 2017; 139: 6018–6025. doi: 10.1021/jacs.7b01683.
95. Schafer A., Xiong R., Cooper L. *et al.* Evidence for distinct mechanisms of small molecule inhibitors of filovirus entry. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (2): e1009312. doi: 10.1371/journal.ppat.1009312.
96. Kaptein S. J. E., Goethals O., Kiemel D. *et al.* A pan-serotype dengue virus inhibitor targeting the NS3–NS4B interaction. *Nature.* 2021; 598: 504–509. doi: 10.1038/s41586-021-04123-9.
97. Pruijssers A. J., George A. S., Schafer A. *et al.* Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Reports.* 2020; 32 (3): 107940. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107940.
98. Pettersson M., Crews C. M. PROTOLYSIS Targeting Chimeras (PROTACs) — past, present and future. *Drug Discov Today Technol.* 2019; 31: 15–27. doi: 10.1016/j.ddtec.2019.01.002.
99. Liu X., Kalogeropoulou A. F., Domingos S. *et al.* Discovery of XL01126: A potent, fast, cooperative, selective, orally bioavailable, and blood-brain barrier penetrant PROTAC degrader of leucine-rich repeat kinase 2. *J. Am. Chem. Soc.* 2022; 144: 16930–16952. doi: 10.1021/jacs.2c05499.
100. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П., Котовская С. К., Русинов В. Л., Чарушин В. Н. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток. Антибиотики и химиотер. 2007; 52 (11–12): 18–20. [Loginova S. Ya., Borisevich S. V., Maksimov V. A., Bondarev V. P., Kotovskaya S. K., Rusinov V. L., Charushin V. N. Investigation of triazavirin antiviral activity against influenza A virus (H5N1) in cell culture. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2007; 52 (11–12): 18–20. (in Russian)]
101. Buhrlage S. J., Bates C. A., Rowe S. P. *et al.* Amphipathic small molecules mimic the binding mode and function of endogenous transcription factors. *ACS Chem Biol.* 2009 May 15; 4 (5): 335–344. doi: 10.1021/cb900028j.
102. Qureshi A., Tantray V. G., Kirmani A. R., Ahangar A. G. A review on current status of antiviral siRNA. *Rev Med Virol.* 2018; 28 (4): e1976. doi: 10.1002/rmv.1976.
103. Haasnoot J., Berkhout B. RNA interference: its use as antiviral therapy. In *RNA Towards Medicine. Handbook of experimental pharmacology.* Berlin: Springer. 2006; 173: 117–150.
104. Haasnoot P. C., Cupac D., Berkhout B. Inhibition of virus replication by RNA interference *J Biomed Sci.* 2003; 10: 607–616. doi: 10.1159/000073526.
105. Hannon G. J. RNA interference. *Nature.* 2002; 418: 244–251. doi: 10.1038/418244a.
106. Ge Q., Filip L., Bai A. *et al.* Inhibition of influenza virus production in virus-infected mice by RNA interference. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 8676–8681. doi: 10.1073/pnas.0402486101.
107. Stoppani E., Bassi L., Dotti S., Lizier M. *et al.* Expression of a single siRNA against a conserved region of NP gene strongly inhibits *in vitro* replication of different Influenza A virus strains of avian and swine origin. *Antiviral Res.* 2015; 120: 16–22. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.04.017. Epub 2015 May 16.
108. Joshi G., Dash P. K., Agarwal A., Sharma S., Parida M. Bifunctional siRNA containing immunostimulatory motif enhances protection against pandemic H1N1 virus infection. *Curr Gene Ther.* 2015; 15 (5): 492–502. doi: 10.2174/1566523215666150812120547.
109. Huang D. T., Lu C-Y., Shao P. L. *et al.* *In vivo* inhibition of influenza A virus replication by RNA interference targeting the PB2 subunit via intratracheal delivery. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0174523. doi: 10.1371/journal.pone.0174523.
110. White M. D., Farmer M. I., Mirabile I. *et al.* Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease. *PNAS.* 2008; 105 (29): 10238–10243. doi: 10.1073/pnas.0802759105.
111. Geisber T., Lee A., Robbins M. *et al.* Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet.* 2010; 375 (9729): 1896–1905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60357-1.
112. Seo D., Kim N. Y., Lee J. A. *et al.* Protection against lethal vaccinia virus infection in mice using an siRNA targeting the A5R gene. *Antivir Ther.* 2016; 21 (5): 397–404. doi: 10.3851/IMP3022.
113. Романцов М. Г., Галимзянов Х. М., Локтева О. М., Коваленко А. Л., Степанов А. В. Экспериментальная и клинико-лабораторная оценка эффективности комплексной терапии арбовирусных заболеваний. Антибиотики и химиотер. 2012; 57 (7–8): 12–22. [Romantsov M. G., Galimzianov H. M., Lokteva O. M. *et al.* Experimental and clinicolaboratory evaluation of complex therapy efficacy in arboviral infections. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2012; 57 (7–8): 12–22. (in Russian)]
114. Baer A. Protein Phosphatase-1 regulates Rift Valley fever virus replication. A. Baer, N. Shafagati, A. Benedict, *et al.* *Antiviral Res.* 2016; Vol.127: P79–89. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.01.007.
115. Wolf M. C., Freiberg A. N., Zhang T. *et al.* A broad-spectrum antiviral targeting entry of enveloped viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (7): 3157–62. doi: 10.1073/pnas.0909587107.
116. Tong A., Zhang Y., Nemunaitis J. Small interfering RNA for experimental cancer therapy. *J Curr Opin Mol Ther.* 2005; 7 (2): 114–24.
117. Qiu S., Adema C., Lane T. A computational study of off-target effects of RNA interference. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33 (6): 1834–1847. doi: 10.1093/nar/gki324.
118. Wong So C., Klein J. J., Hamilton H. L. *et al.* Co-Injection of a targeted, reversibly masked endosomolytic polymer dramatically improves the efficacy of cholesterol-conjugated small interfering RNAs *in vivo*. *Nucleic Acid Ther.* 2012; 22 (6): 380–390. doi: 10.1089/nat.2012.0389.
119. De Clercq E. Fifty Years in search of selective antiviral drugs. *J Med Chem.* 2019; 62: 7322–7339. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00175.
120. Tompa D. R., Immanuel A., Srikanth S., Kadhirvel S. Trends and strategies to combat viral infections: a review on FDA approved antiviral drugs. *Int J Biol Macromol.* 2021; 172: 524–541. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.076.
121. Chaudhuri S., Symons J. A., Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2018 and beyond. *Antivir Res.* 2018; 155: 76–88. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.05.005.
122. Ашмарин И. П., Лелекова Т. В., Санжиева Л. Ц. Об эффективности ультрамалых доз и концентраций биологически активных соединений. Известия Р. А. Н. 1992; 4: 531–536. [Ashmarin I. P., Lelekova T. V., Sanzhieva L. Ts. Ob effektivnosti ul'tramalykh doz i konsentratsij biologicheskikh aktivnykh soedinenij. *Izvestiya RAN.* 1992; 4: 531–536. (in Russian)]
123. Буракова Е. Б., Конрадова А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. Химическая физика. 2003; 22 (2): 390–424. [Burakova E. B., Konradova A. A., Mal'tseva E. L. Deystvie sverkhmalykh doz biologicheskikh aktivnykh veshchestv i nizkointensivnykh fizicheskikh faktorov. *Khimicheskaya Fizika.* 2003; 22 (2): 390–424. (in Russian)]
124. Эпштейн О. И. Регуляторные возможности сверхмалых доз. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002; Приложение 4: 8–14. [Epshtejn O. I. Reguljatornye vozmozhnosti sverkhmalykh doz. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny.* 2002; Prilozhenie 4: 8–14. (in Russian)]
125. Эпштейн О. И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюллетень экспериментальной биологии. 2012; 154 (7): 62–67. [Epshtejn O. I. Reliz-aktivnost' — ot fenomena do sozdaniya novykh lekarstvennykh sredstv. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii.* 2012; 154 (7): 62–67. (in Russian)]
126. Эпштейн О. И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук. 2013; 44 (3): 54–76. [Epshtejn O. I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo» gomeostaza. *Uspexi Fiziologicheskikh Nauk.* 2013; 44 (3): 54–76. (in Russian)]

127. Don E. S., Emelyanova A. G., Yakovleva N. N. et al. Dose-dependent antiviral activity of released-active form of antibodies to interferon-gamma against Influenza A/California/07/09 (H1N1) in murine model. *J Med Virol.* 2016; 89 (5): 759–766. doi: 10.1002/jmv.24717.
128. Tarasov S. A., Zarubaev V. V., Gorbunov E. A., Sergeeva S. A., Epstein O. I. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A (H1N1) 2009 virus infection in mice. *Antiviral Res.* 2012; 93 (2): 219–224. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.11.018.
129. Дмитриев А. Н. Релиз-активные лекарственные препараты — новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Инфекционные болезни. Антимикробная терапия.* 2014; 7 (83): 145–152. [Dmitriev A. N. Reliz-aktivnyye lekarstvennyye preparaty — novoye napravleniye v lechenii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsij (obzor literatury). *Infektsionnyye Bolezni. Antimikrobnaya Terapiya.* 2014; 7 (83): 145–152. (in Russian)]
130. Усенко Д. В. Эргоферон: результаты клинических исследований при ОРВИ у детей. *Практика педиатра.* 2015; 4: 66–70. [Usenko D. V. Ergoferon: rezul'taty klinicheskikh issledovaniy pri ORVI u detej. *Praktika Peditra.* 2015; 4: 66–70. (in Russian)]
131. Эпштейн О. И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: *Издательство Р. АМН*, 2017; 48. [Epshtejn O. I. Reliz-aktivnost' (sovremennyy vzglyad na gomeopatiyu i negemeopatiyu). Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2017; 48. (in Russian)]
132. Фармакология сверхмалых доз. Сборник трудов. Под ред. акад. РАМН М. Б. Штарка и О. И. Эпштейна (Приложение к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2003 год). М.: *Издательство Р. АМН*, 2003; 224. [Farmakologiya sverkhmalyykh doz. Sbornik trudov. akad. RAMN M. B. Shtarka, O. I. Epshtejna (eds.) (Prilozhenie k zhurnal' «Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Meditsiny» za 2003 god). Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2003; 224. (in Russian)]
133. Эпштейн О. И. Феномен релиз-активности и гипотеза пространственного гомеостаза. *Успехи физиологических наук.* 2013; 44 (3): 54–76. [Epshtejn O. I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza prostranstvennogo gomeostaza. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2013; 44 (3): 54–76. (in Russian)]

Поступила / Received 27.03.2025

Принята в печать / Accepted 05.04.2025

Информация об авторах

Логина Светлана Яковлевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

Борисевич Сергей Владимирович — д. б. н., профессор, академик РАН, начальник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия/ ORCID ID: 0000-0002-6742-3919

Щукина Вероника Николаевна — к. б. н., научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5461-3641

Савенко Сергей Вадимович — старший научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5175-916X

Рубцов Владимир Васильевич — к. вет. н., научный сотрудник «48 ЦНИИ МО РФ», Сергиев Посад, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367

About the authors

Svetlana Ya. Loginova — D. Sc. in Biology, Leading Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6732-8404

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

Veronika N. Shchukina — Ph. D. in Biology, Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5461-3641

Sergey V. Savenko — Senior Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5175-916X

Vladimir V. Rubtsov — Ph. D. Veterinary Sciences, Researcher, 48th Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4387-0367